

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 986**

51 Int. Cl.:

C07D 401/00 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.09.2012 PCT/US2012/054785**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013 WO13039988**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2012 E 12832131 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2755962**

54 Título: **Azaindazoles**

30 Prioridad:

13.09.2011 US 201161534038 P

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

18.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 624 986 T3

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

DESCRIPCIÓN

Azaindazoles

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a azaindazoles sustituidos que inhiben EZH2 y, de esta manera, son útiles para inhibir la proliferación y/o la inducción de apoptosis en células cancerosas.

Antecedentes de la invención

10 Las modificaciones epigenéticas desempeñan un papel importante en la regulación de muchos procesos celulares incluyendo la proliferación celular, la diferenciación celular y la supervivencia celular. Las modificaciones epigenéticas globales son comunes en el cáncer e incluyen cambios globales en la metilación del ADN y/o de las histonas, desregulación de ARNs no codificantes y remodelación de nucleosomas que conducen a la activación o inactivación aberrante de oncogenes, supresores de tumores y vías de señalización. Sin embargo, a diferencia de las mutaciones genéticas que surgen en el cáncer, estos cambios epigenéticos pueden revertirse mediante la inhibición selectiva de las enzimas implicadas. Se conoce que diversas metilasas implicadas en la metilación de histonas o del ADN están desreguladas en el cáncer. De esta manera, los inhibidores selectivos de metilasas particulares serán útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como el cáncer.

15 EZH2 (potenciador de homólogo zeste 2, gen EZH2 humano: Cardoso, C, et al; European Jof Human Genetics, vol. 8, Nº 3 Páginas 174-180, 2000) es la subunidad catalítica del complejo represor de polycomb 2 (PRC2) cuya función es silenciar genes diana mediante trimetilación de la lisina 27 de la histona H3 (H3K27me3). La histona H3 es una de las cinco principales proteínas histonas implicadas en la estructura de la cromatina en las células eucariotas. Con un dominio globular principal y una larga cola N-terminal, las histonas están implicadas en la estructura de los nucleosomas, una estructura de tipo "perlas en una cuerda". Las proteínas histonas son altamente modificadas postraduccionalmente, sin embargo, la histona H3 es la más ampliamente modificada de las cinco histonas. El término "histona H3", por sí mismo, es intencionalmente ambiguo en el sentido de que no distingue entre variantes de secuencia o estado de modificación. La histona H3 es una proteína importante en el campo emergente de la epigenética, donde se cree que sus variantes de secuencia y estados de modificación variable desempeñan un papel en la regulación dinámica y a largo plazo de los genes.

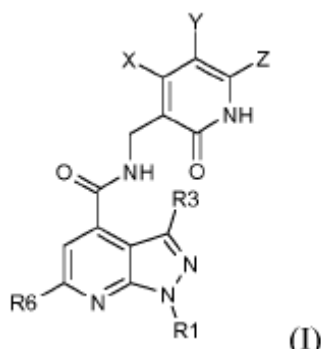
20 Se ha observado una mayor expresión de EZH2 en numerosos tumores sólidos, incluidos los de la próstata, mama, piel, vejiga, hígado, páncreas, cabeza y cuello y se correlaciona con la agresividad, metástasis del cáncer y resultados deficientes (Varambally et al., 2002; Kleer et al., 2003; Breuer et al., 2004; Bachmann et al., 2005; Weikert et al., 2005; Sudo et al., 2005; Bachmann et al., 2006). Por ejemplo, hay un mayor riesgo de recurrencia después de una prostatectomía en tumores que expresan altos niveles de EZH2, mayor metástasis, supervivencia libre de enfermedad más corta y mayor tasa de muertes en pacientes con cáncer de mama con altos niveles de EZH2 (Varambally et al., 2002; Kleer et al., 2003). Más recientemente, se han identificado mutaciones inactivantes en UTX (repeticiones de tetratricopéptidos X transcritos de manera omnipresente), una desmetilasa H3K27 que actúa en oposición a EZH2, en múltiples tipos de tumores sólidos y hematológicos (incluyendo tumores renales, glioblastoma, esofágicos, de mama, de colon, de pulmón de células no pequeñas, de pulmón de células pequeñas, de vejiga, mieloma múltiple y leucemia mielóide crónica) y los niveles bajos de UTX se correlacionan con la baja supervivencia en el cáncer de mama, lo que sugiere que la pérdida de la función UTX conduce a un aumento de H3K27me3 y a la represión de los genes diana (Wang et al., 2010). Conjuntamente, estos datos sugieren que los niveles incrementados de H3K27me3 contribuyen a la agresividad del cáncer en muchos tipos de tumores y que la inhibición de la actividad de EZH2 puede proporcionar un beneficio terapéutico.

25 Numerosos estudios han informado de que la interferencia génica directa de EZH2 mediante ARNs si o ARNs sh o la pérdida indirecta de EZH2 mediante tratamiento con el inhibidor de hidrolasa SAH 3-deazaneplanocina A (DZNep) reduce la proliferación de la línea celular de cáncer y la invasión *in vitro* y el crecimiento tumoral *in vivo* (Gonzalez et al., 2008, GBM 2009). Aunque se desconoce el mecanismo exacto mediante el cual la actividad EZH2 aberrante conduce a la progresión del cáncer, muchos genes diana EZH2 son supresores tumorales, lo que sugiere que la pérdida de la función supresora de tumores es un mecanismo clave (refs.). Además, la sobreexpresión de EZH2 en células epiteliales inmortalizadas o primarias fomenta el crecimiento y la invasión independientes del anclaje y requiere actividad EZH2 catalítica (Kleer et al., 2003, Cao et al., 2008).

30 El documento US 2009/0012031 A1 describe moléculas pequeñas y ácidos nucleicos dirigidos a la expresión de EZH2 en el cáncer de próstata. De esta manera, existe una fuerte evidencia que sugiere que la inhibición de la actividad EZH2 reduce la proliferación y la invasión celular. Por consiguiente, los compuestos que inhiben la actividad de EZH2 serían útiles para el tratamiento del cáncer. Los azaindazoles de la presente invención proporcionan dicho tratamiento.

Resumen de la invención

Se describen compuestos de fórmula (I)



en la que

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

20 Y es H o halo;

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

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

35 R⁶ se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo (C₁-C₈), alquenido (C₂-C₈), -B(OH)₂, alquinilo (C₂-C₈) sustituido o no sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalquilo (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalquenido (C₅-C₈) no sustituido o sustituido, cicloalquenido (C₅-C₈)-alquilo (C₁-C₈) no sustituido o sustituido, bicicloalquilo (C₆-C₁₀), heterocicloalquilo no sustituido o sustituido, heterocicloalquil-alquilo (C₁-C₈) no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, aril-alquilo (C₁-C₈) no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, heteroaril-alquilo (C₁-C₈) no sustituido o sustituido, ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -CONR^aNR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -NR^aNR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)R^b, -NR^aNR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aNR^aC(O)OR^a, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b;

40 en la que cualquier grupo alquilo (C₁-C₈), alquenido (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo, cicloalquenido, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en -Oalquilo(C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, -Salquilo(C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, -alquilo(C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, alquilo (C₁-C₈)-heterocicloalquilo, cicloalquilo (C₃-C₈)-heterocicloalquilo, halo, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquenido (C₅-C₈), haloalquilo (C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril alquilo (C₁-C₄), y heteroaril alquilo (C₁-C₄);

en el que cualquier fracción arilo o heteroarilo de dicho arilo, heteroarilo, aril alquilo (C₁-C₄) o heteroaril alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de entre el grupo

que consiste en halo, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₅-C₈), haloalquilo (C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a y -OC(O)NR^aR^b;

5 R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₅-C₈), bicicloalquilo (C₆-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, en la que dicho grupo alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo, cicloalqueno, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de entre halo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, alquilamino (C₁-C₄), (alquilo (C₁-C₄))(alquilo (C₁-C₄))amino, -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -CONH₂, -CONHalquilo (C₁-C₄), -CON(alquilo (C₁-C₄))alquilo (C₁-C₄), -SO₂alquilo (C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NHalquilo (C₁-C₄), o -SO₂N(alquilo (C₁-C₄))(alquilo (C₁-C₄));

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

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

20 cada R^c es independientemente alquilamino (C₁-C₄), -NR^aSO₂R^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aR^b o -CO₂R^a; o una sal del mismo.

En una iteración adicional de la presente invención, esta se refiere a ciertos compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento de tratamiento de cáncer.

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

25 En un cuarto aspecto, se proporciona el uso de un cierto compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por la inhibición de EZH2, tal como la inducción de apoptosis en células cancerosas.

En un quinto aspecto, se proporcionan ciertos compuestos de fórmula (I) para su uso en procedimientos de co-administración de ciertos compuestos de la presente invención de fórmula (I) con otros ingredientes activos.

30 Descripción detallada de la invención

Para evitar dudas, a menos que se indique lo contrario, el término "sustituido" significa sustituido por uno o más grupos definidos. En el caso en el que los grupos pueden seleccionarse de entre un número de grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes.

35 El término "independientemente" significa que cuando se selecciona más de un sustituyente de entre un número de posibles sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Una "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo buscada, por ejemplo, por un investigador o un clínico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, resulta en un tratamiento, curación, prevención o mejora, mejorados, de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una reducción en la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión incluye también dentro de su alcance cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal.

40 Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, tal como se usa en la presente memoria, las expresiones "alquilo C₁-C₈" se refiere a un grupo alquilo que tiene al menos 1 y hasta 8 átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos de dichos grupos alquilo de cadena lineal o ramificada útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo y análogos ramificados de los últimos 5 alcanos normales.

50 El término "alcoxi" tal como se usa en la presente memoria significa -O(alquilo C₁-C₈) incluyendo -OCH₃, -OCH₂CH₃ y -OC(CH₃)₃ y similares, por la definición anterior de alquilo.

El término "alquiltio", tal como se usa en la presente memoria, significa -S(alquilo C₁-C₈) incluyendo -SCH₃, -SCH₂CH₃ y similares, por la definición anterior de alquilo.

El término "aciloxi" significa -OC(O)alquilo C₁-C₈ y similares, por la definición anterior de alquilo.

"Acilamino" significa -N(H)C(O)alquilo C₁-C₈ y similares, por la definición anterior de alquilo.

5 "Arioxi" significa -O(arilo), -O(arilo sustituido), -O(heteroarilo) u -O(heteroarilo sustituido).

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

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

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

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

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

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

25 Cuando se usa "heterocicloalquilo C₃-C₈", significa un anillo heterocíclico no aromático que contiene el número especificado de átomos de anillo que está saturado o tiene uno o más grados de insaturación y que contiene una o más sustituciones de heteroátomo seleccionadas independientemente de entre O, S y N. Dicho anillo puede estar opcionalmente fusionado a uno o más anillos o anillos "heterocíclicos" o anillos cicloalquilo. A continuación, se proporcionan ejemplos.

30 "Ariilo" se refiere a grupos monocíclicos o policarbo-cíclicos, no fusionados o fusionados, opcionalmente sustituidos, que tienen de 6 a 14 átomos de carbono y que tienen al menos un anillo aromático que cumple la Regla de Hückel. Los ejemplos de grupos arilo son fenilo, bifenilo, naftilo, antraceno, fenantrenilo y similares, tal como se ilustra adicionalmente a continuación.

35 "Heteroarilo" significa un anillo monocíclico aromático opcionalmente sustituido o un sistema anillo policarbo-cíclico fusionado en el que al menos un anillo cumple con la Regla de Hückel, tiene el número especificado de átomos en el anillo y ese anillo contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de entre N, O y S. A continuación, se proporcionan ejemplos de grupos "heteroarilo".

El término "opcionalmente" significa que el evento o los eventos descritos subsiguientemente pueden ocurrir o no, e incluyen tanto el evento o los eventos que ocurren como el evento o los eventos que no ocurren.

40 En la presente memoria, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto en cuestión y exhiben efectos toxicológicos indeseables mínimos. Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación final del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o de base libre con una base o un ácido adecuados, respectivamente.

45 Aunque se cree que los compuestos abarcados por la estructura general de fórmula (I) tal como se define en la presente memoria son útiles para inducir la apoptosis en células cancerosas, algunos de estos compuestos son más activos que otros. En este sentido, los siguientes subgrupos delimitan ciertos compuestos que se cree que tienen mayor potencia u otras propiedades que sugieren que pueden ser una mejor opción para su uso en terapia, en comparación con otros. Estos subgrupos se representan de la siguiente manera:

Subgrupo A

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

Y es H o F;

5 R¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

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

R⁶ se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, amino, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈); arilo, heteroarilo, aclamino; alquinilo (C₂-C₈), arilalquinilo, heteroarilalquinilo; -SO₂R^a; -SO₂NR^aR^b y -NR^aSO₂R^b;

10 en el que cualquier grupo alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilalquinilo, heteroarilalquinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de entre -Oalquilo(C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, -Salquilo(C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, -alquilo(C₁-C₆)(R^c)₁₋₂, alquilo (C₁-C₈)-heterocicloalquilo, cicloalquilo (C₃-C₈)-heterocicloalquilo, halo, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₅-C₈), haloalquilo (C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilo (C₁-C₄) y heteroaril alquilo (C₁-C₄);

15 cada R^c es independientemente alquilamino (C₁-C₄), -NR^aSO₂R^b, -SOR^a, -SO₂R^a, NR^aC(O)OR^a, -NR^aR^b, o -CO₂R^a;

20 R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₅-C₈), bicicloalquilo (C₆-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, en el que dicho grupo alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo, cicloalqueno, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de entre halo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, alquilamino (C₁-C₄), (alquilo (C₁-C₄))(alquilo (C₁-C₄))amino, -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -CONH₂, -CONHalquilo (C₁-C₄), -CON((alquilo (C₁-C₄))(alquilo (C₁-C₄))), -SO₂alquilo (C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NHalquilo (C₁-C₄) y -SO₂N(alquilo (C₁-C₄))(alquilo (C₁-C₄));

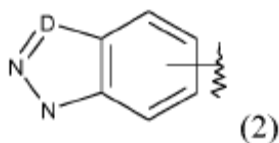
25 o R^a y R^b, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos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

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



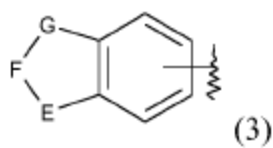
40 en la que en (1),

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

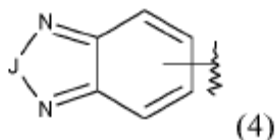


45 en la que en (2),

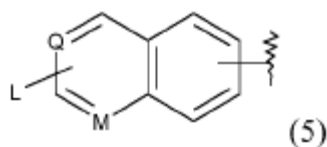
D es N o C opcionalmente sustituido con hidrógeno o alquilo C₁-C₈; o



5 en la que en (3),
E es NH o CH₂; F es O o CO; y G es NH o CH₂; o



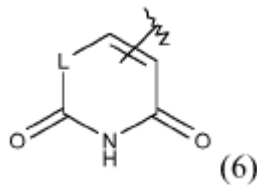
10 en la que en (4),
J es O, S o CO; o



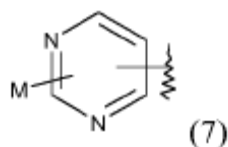
15 en la que en (5),
Q es CH o N;
M es CH o N; y

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

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



30 en la que en 6,
L/(6) es NH o CH₂; o



35 en la que en 7,

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

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



en la que en (8),

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



20 en la que en (9),

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

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

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

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

Subgrupo B

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

Y es H;

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

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

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

40 en el que cualquier grupo alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilalquinilo, grupo heteroarilalquinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de entre halo, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₅-C₈), haloalquilo (C₁-C₆), ciano, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, nitro, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, heterocicloalquilo, arilo,

heteroarilo, aril alquilo (C₁-C₄) y heteroaril alquilo (C₁-C₄);

5 R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquenilo (C₅-C₈), bicicloalquilo (C₆-C₁₀), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, en el que dicho grupo alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo, cicloalquenilo, bicicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de entre halo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, alquilamino (C₁-C₄), (alquilo (C₁-C₄))(alquilo (C₁-C₄))amino, -CO₂H, -CO₂alquilo (C₁-C₄), -CONH₂, -CONHalquilo (C₁-C₄), -CON(alquilo (C₁-C₄))(alquilo (C₁-C₄)), -SO₂alquilo (C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NHalquilo (C₁-C₄) y -SO₂N(alquilo (C₁-C₄))(alquilo (C₁-C₄));

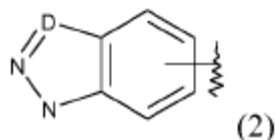
10 o R^a y R^b, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, representan un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de entre oxígeno, nitrógeno y azufre, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos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

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



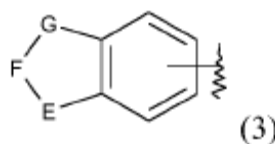
en la que en (1),

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



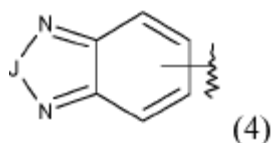
en la que en (2),

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



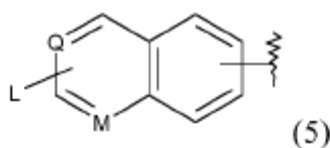
35 en la que en (3),

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



40 en la que en (4),

J es O, S o CO; o



5

en la que en (5),

Q es CH o N;

M es CH o N; y

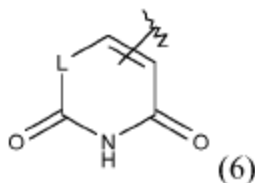
10

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

15

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

en la que R^a y R^b se definen como anteriormente; o

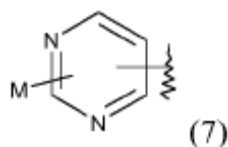


20

en la que en 6,

L(6) es NH o CH₂; o

25



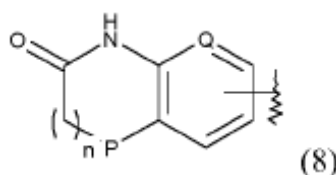
en la que en 7,

30

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

35

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

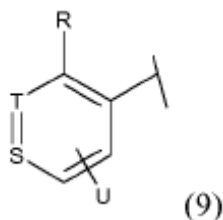


40

en la que en (8),

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

5



en la que en (9),

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

10

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

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

15

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

Subgrupo C

20

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

Y es H;

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

25

R¹ es isopropilo, tert-butilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, (1-metiletil)ciclopropilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofeno-3-ilo, 1-me-piperidin-4-ilo, tetrahidrofuran-3-4-ilo, N,N-dimetil-1-propanaminilo, bencilo o 4-piridilo;

R³ es H, metilo o Br; y

30

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

40

La presente invención se refiere a los siguientes compuestos:

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;

45

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;

5 1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;

1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-(2-metil-5-pirimidinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;

1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[4-(metiloxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;

10 1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;

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

15 6-ciclopropil-1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;

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

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

20 6-(ciclopropilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;

N-((4-benzil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;

N-((4-benzil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;

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

25 6-ciclopropil-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-4-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;

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

30 6-ciclopropil-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Pueden encontrarse compuestos individuales en los ejemplos que se exponen a continuación.

35 Por el término "co-administración" y sus derivados, tal como se usan en la presente memoria, se entiende la administración simultánea o cualquier forma de administración secuencial separada de uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales, ya sea para tratar el cáncer, los efectos secundarios del cáncer o la terapia del cáncer, o alguna otra enfermedad. Preferentemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran en una proximidad temporal cercana, unos respecto a los otros. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por vía tópica y otro compuesto puede administrarse por vía oral.

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

En ciertas realizaciones, los compuestos según la Fórmula (I) pueden contener un grupo funcional básico y por lo tanto son capaces de formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables mediante un tratamiento con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables representativas incluyen

5 clorhidrato, bromhidrato, nitrato, metilnitrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, maleato, hidroximaleato, acrilato, fumarato, malato, tartrato, citrato, salicilato, p-aminosalicilato, glicolato, lactato, heptanoato, ftalato, oxalato, succinato, benzoato, o-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, mandelato, tannato, formiato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanosulfonato (mesilato),

10 etanosulfonato (esilato) 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), p-aminobencenosulfonato, p-toluenosulfonato (tosilato) y naftaleno-2-sulfonato.

Se pretende que todas las formas tautómeras de los compuestos descritos en la presente memoria, incluidas sus mezclas, estén incluidas dentro del alcance de la invención. Generalmente, a los compuestos ejemplificados en la presente memoria se les han asignado nombres basados en la estructura del tautómero de fórmula (IA). Debería

15 entenderse que cualquier referencia a los compuestos nombrados de la presente invención pretende abarcar todos los tautómeros de los compuestos nombrados y cualquier mezcla de tautómeros de los compuestos mencionados.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse en forma cristalina o no cristalina y, si son cristalinos, pueden ser opcionalmente solvatados, por ejemplo, como el hidrato. La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos (por ejemplo, hidratos) así como compuestos que contienen cantidades variables de disolvente (por

20 ejemplo, agua).

Algunos de los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener uno o más átomos quirales, o si no pueden ser capaces de existir como dos enantiómeros. Los compuestos reivindicados a continuación incluyen mezclas de enantiómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enriquecidas enantioméricamente. También se incluyen dentro del alcance de la invención los isómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (I), o

25 reivindicados a continuación, así como cualquier mezcla total o parcialmente equilibrada de los mismos. La presente invención cubre también los isómeros individuales de los compuestos reivindicados como mezclas con sus isómeros, en los que uno o más centros quirales están invertidos.

Cuando existen diferentes formas isoméricas, pueden separarse o resolverse, unas con respecto a las otras, mediante procedimientos convencionales, o cualquier isómero determinado puede obtenerse mediante procedimientos sintéticos

30 convencionales o mediante síntesis estereoespecíficas o asimétricas.

Aunque es posible que, para su uso en terapia, un compuesto de fórmula (I), así como sales, solvatos y similares, puedan administrarse como una preparación pura, es decir, sin vehículo adicional, la práctica más habitual es la de presentar el ingrediente activo confeccionado con un vehículo o diluyente. Por consiguiente, la invención proporciona además composiciones farmacéuticas, que incluyen un compuesto de fórmula (I) y sales, solvatos y similares, y uno o más

35 vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) y las sales, solvatos, etc. son tal como se han descrito anteriormente. Los vehículos, diluyentes o excipientes deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudiciales para el receptor de los mismos. Según otro aspecto de la invención, se proporciona también un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de fórmula (I), o sales, solvatos, etc., con uno o más

40 vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Tratamientos

Los compuestos y las composiciones de la invención se usan para tratar enfermedades de proliferación celular. Los estados de enfermedad que pueden ser tratados por los compuestos y las composiciones proporcionados en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, cáncer (descrito adicionalmente más adelante), enfermedad autoinmune,

45 trastornos fúngicos, artritis, rechazo de injerto, enfermedad inflamatoria intestinal, proliferación inducida después de procedimientos médicos, incluyendo, pero sin limitarse a, cirugía, angioplastia y similares. Se aprecia que en algunos casos las células pueden no estar en un estado hiper o hipo proliferativo (estado anormal) y aun así requieren tratamiento. Por ejemplo, durante la cicatrización de heridas, las células pueden estar proliferando "normalmente", pero puede desearse un aumento de la proliferación. De esta manera, en una realización, la invención en la presente invención incluye la aplicación a células o individuos afligidos, o con probabilidad de verse afligidos de manera inminente, por cualquiera de estos trastornos o estados.

Las composiciones y los compuestos proporcionados en la presente memoria se consideran particularmente útiles para el tratamiento de cáncer incluyendo tumores tales como tumor de próstata, mama, cerebro, piel, carcinomas cervicales, carcinomas testiculares, etc. Son particularmente útiles en el tratamiento de tumores metastásicos o malignos. Más

55 particularmente, los cánceres que pueden ser tratados por las composiciones y los compuestos de la invención incluyen,

pero no se limitan a, tipos de tumores tales como carcinomas astrocíticos, de mama, cervicales, colorrectales, endometriales, esofágicos, gástricos, de cabeza y de cuello, hepatocelulares, laríngeos, pulmonares, orales, ováricos, de próstata y de tiroides y sarcomas. Más específicamente, estos compuestos pueden usarse para tratar: cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas no diferenciadas, células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides), Sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosos, hamartoma, leiomioma); Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Tracto biliar: carcinoma de la vesícula biliar, carcinoma ampular, colangiocarcinoma; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma tumoral de células gigantes malignas, ostecondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma ovárico (cistoadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucoso, carcinoma no clasificado), tumores de células granulosa-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides (rhabdomyosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma); Hematológico: sangre (leucemia mieloide (aguda o crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno), piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, linfoma no linfocítico, lunares denominados nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis y glándulas adrenales: neuroblastoma. De esta manera, la expresión "célula cancerosa" tal como se proporciona en la presente memoria, incluye una célula aflagida por cualquiera de las afecciones identificadas anteriormente o relacionada con las mismas.

Los presentes compuestos pueden combinarse o co-administrarse con otros agentes terapéuticos, particularmente agentes que pueden aumentar la actividad o el tiempo de disposición de los compuestos. Las terapias de combinación según la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y el uso de al menos otro procedimiento de tratamiento. En una realización, las terapias de combinación según la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y terapia quirúrgica. En una realización, las terapias de combinación según la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y radioterapia. En una realización, las terapias de combinación según la invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos un agente de cuidado paliativo (por ejemplo, al menos un agente antiemético). En una realización, las terapias de combinación según la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos otro agente quimioterapéutico. En una realización particular, la invención comprende la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos un agente antineoplásico. En todavía otra realización, la invención comprende un régimen terapéutico en el que los inhibidores de EZH2 de la presente divulgación no son en sí mismos activos o significativamente activos, pero cuando se combinan con otra terapia, que puede o no ser activa como terapia independiente, la combinación proporciona un resultado terapéutico útil.

Por el término "co-administración" y sus derivados, tal como se usa en la presente memoria, se entiende la administración simultánea o cualquier forma de administración secuencial separada de un compuesto inhibidor de EZH2, tal como se describe en la presente memoria, y un ingrediente o ingredientes activos adicionales, conocidos por ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo quimioterapia y tratamiento de radiación. La expresión ingrediente o ingredientes activos adicionales, tal como se usa en la presente memoria, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido o que demuestre propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento contra el cáncer. Preferentemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran en una proximidad temporal cercana, unos respecto a los otros. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por vía tópica y otro compuesto puede administrarse por vía oral.

5 Típicamente, cualquier agente antineoplásico que tiene actividad frente a un tumor susceptible de ser tratado puede co-administrarse en el tratamiento de los cánceres especificados en la presente invención. Los ejemplos de dichos agentes pueden encontrarse en *Cancer Principles and Practice of Oncology* de V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de Febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Una persona con conocimientos ordinarios en la técnica sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles en base a las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes anti-microtubulares, tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como mostazas de nitrógeno, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; Agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; Inhibidores de topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos anti-folato; inhibidores de la topoisomerasa I tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de ADN metiltransferasa tales como azacitidina y decitabina; inhibidores de la vía de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de tirosina quinasa no receptores; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de señalización del ciclo celular.

15 Típicamente, cualquier agente quimioterapéutico que tiene actividad contra un neoplasma susceptible de ser tratado puede utilizarse en combinación con los compuestos de la invención, siempre que el agente particular sea clínicamente compatible con la terapia que emplea un compuesto de la invención. Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a: agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antimetabólicos, análogos de nucleósidos, inhibidores de topoisomerasa I y II, hormonas y análogos hormonales; retinoides, inhibidores de histona desacetilasa; inhibidores de la vía de transducción de señales que incluyen inhibidores del crecimiento celular o de la función del factor de crecimiento, inhibidores de angiogénesis e inhibidores de serina/treonina quinasa u otras quinasa; Inhibidores de quinasa dependientes de ciclina; terapias antisentido y agentes inmunoterapéuticos, incluyendo agentes monoclonales, vacunas u otros agentes biológicos.

25 Los análogos de nucleósidos son aquellos compuestos que se convierten en desoxinucleótidos trifosfatos y se incorporan en el ADN de replicación en lugar de citosina. Las ADN metiltransferasas se unen covalentemente a las bases modificadas resultando en una enzima inactiva y metilación reducida del ADN. Los ejemplos de análogos de nucleósidos incluyen azacitidina y decitabina que se usan para el tratamiento del trastorno mielodisplásico. Los inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) incluyen vorinostat, para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T. Las HDAC modifican la cromatina mediante la desacetilación de las histonas. Además, tienen una diversidad de sustratos incluyendo numerosos factores de transcripción y moléculas de señalización. Se están desarrollando otros inhibidores de HDAC.

30 Los inhibidores de la vía de transducción de señales son aquellos inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que evoca un cambio intracelular. Tal como se usa en la presente memoria, este cambio es la proliferación o diferenciación o supervivencia celular. Los inhibidores de la vía de transducción de señales útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de tirosina quinasa receptoras, tirosina quinasa no receptoras, bloqueadores de dominios SH2/SH3, serina/treonina quinasa, fosfatidil inositol-3-OH quinasa, señalización de mioinositol y oncogenes Ras. Los inhibidores de la vía de transducción de señales pueden emplearse en combinación con los compuestos de la invención en las composiciones y los procedimientos descritos anteriormente.

35 Los inhibidores de la angiogénesis de la quinasa receptora también pueden encontrar uso en la presente invención. Los inhibidores de la angiogénesis relacionados con VEGFR y TIE-2 se han descrito anteriormente con relación a los inhibidores de transducción de señales (ambos son tirosina quinasa receptoras). Pueden usarse otros inhibidores en combinación con los compuestos de la invención. Por ejemplo, los anticuerpos anti-VEGF, que no reconocen VEGFR (la tirosina quinasa receptora), sino que se unen al ligando; los inhibidores de integrina de molécula pequeña ($\alpha_v\beta_3$) que inhiben la angiogénesis; la endostatina y la angiostatina (no RTK) pueden resultar también útiles en combinación con los compuestos de la invención. Un ejemplo de un anticuerpo VEGFR es bevacizumab (AVASTIN®).

45 Varios inhibidores de los receptores del factor de crecimiento están en desarrollo e incluyen antagonistas de ligando, anticuerpos, inhibidores de la tirosina quinasa, oligonucleótidos antisentido y aptámeros. Cualquiera de estos inhibidores del receptor de factor de crecimiento puede emplearse en combinación con los compuestos de la invención en cualquiera de las composiciones y los procedimientos/ usos descritos en la presente memoria. Trastuzumab (Herceptin®) Es un ejemplo de un inhibidor del anticuerpo anti-erbB2 de la función del factor de crecimiento. Un ejemplo de un inhibidor del anticuerpo anti-erbB1 de la función del factor de crecimiento es cetuximab (Erbix™, C225). Bevacizumab (Avastin®) es un ejemplo de un anticuerpo monoclonal dirigido contra VEGFR. Los ejemplos de inhibidores de molécula pequeña de receptores de factor de crecimiento epidérmico incluyen, pero no se limitan a, lapatinib (Tykerb™) y erlotinib (TARCEVA®). El mesilato de imatinib (GLEEVEC®) es un ejemplo de un inhibidor de PDGFR. Los ejemplos de inhibidores de VEGFR incluyen pazopanib, ZD6474, AZD2171, PTK787, sunitinib y sorafenib.

55 Los agentes anti-microtubulares o anti-mitóticos son agentes específicos de fase activos contra los microtúbulos de células tumorales durante la fase M o de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes anti-microtubulares incluyen, pero no se limitan a, diterpenoides y alcaloides de la vinca.

- 5 Los diterpenoides, que se derivan de fuentes naturales, son agentes anticancerosos específicos de fase que operan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad β-tubulina de los microtúbulos, mediante la unión con esta proteína. El desensamblado de la proteína parece ser inhibido entonces deteniéndose la mitosis y siguiendo la muerte celular. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y su análogo docetaxel.
- 10 El paclitaxel, éster 13-éster de 4,10-diacetato 2-benzoato de 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto diterpénico natural aislado del árbol de tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* y está disponible comercialmente como una solución inyectable TAXOL[®]. Es un miembro de la familia de taxanos de terpenos. Fue aislado por primera vez en 1971 por Wani et al. J. Am. Chem. Soc., 93:2325. 1971), que caracterizó su estructura mediante procedimientos químicos y de cristalografía de rayos X. Un mecanismo para su actividad se refiere a la capacidad del paclitaxel para unir tubulina, inhibiendo de esta manera el crecimiento de las células cancerosas. Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem, 256: 10435-10441 (1981). Para una revisión de la síntesis y la actividad anticancerígena de algunos derivados de paclitaxel, véase: D. G. I. Kingston et al., Studies in Organic Chemistry vol. 26, entitled "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235.
- 15 El paclitaxel ha sido aprobado para uso clínico en el tratamiento del cáncer de ovario refractario en los Estados Unidos (Markman et al. yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Intern. Med., 111:273, 1989) y para el tratamiento del cáncer de mama (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797,1991.) Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasmas en la piel (Einzig et. Al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) y carcinomas de cabeza y de cuello (Forastire et. al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). El compuesto muestra también potencial para el tratamiento de enfermedad del riñón poliquístico (Woo et. Al., Nature, 368:750. 1994), cáncer de pulmón y malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel resulta en la supresión de la médula ósea (multiple cell lineages, Ignoff, R.J. Et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) relacionada con la duración de la dosificación por encima de una concentración umbral (50 nM) (Kearns, C.M. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995).
- 20 El docetaxel, (2R, 3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina, N-tert-butil éster, 13-éster con 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato, trihidrato, está disponible comercialmente como una solución inyectable como TAXOTERE[®]. Docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. Docetaxel es un derivado semisintético de paclitaxel, tal como se ha indicado anteriormente, preparado usando un precursor natural, 10-desacetilbacatina III, extraído de la aguja del árbol de tejo europeo. La toxicidad limitante de la dosis de docetaxel es neutropenia.
- 25 Los alcaloides de la vinca son agentes anti-neoplásicos específicos de fase derivados de la planta pervinca. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular uniéndose específicamente a la tubulina. Por consiguiente, la molécula de tubulina unida no es capaz de polimerizarse en microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en metafase con la muerte celular subsiguiente. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero no se limitan a, vinblastina, vincristina y vinorelbina.
- 30 La vinblastina, sulfato de vincalcaleucoblastina, está disponible comercialmente como VELBAN[®] como una solución inyectable. Aunque tiene una posible indicación como terapia de segunda línea de diversos tumores sólidos, está indicada principalmente en el tratamiento del cáncer testicular y de varios linfomas incluyendo la enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de vinblastina.
- 35 La vincristina, vincalcaleucoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible comercialmente como ONCOVIN[®] como una solución inyectable. Vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y ha encontrado uso también en regímenes de tratamiento para linfomas malignos de Hodgkin y no Hodgkin. La alopecia y los efectos neurológicos son los efectos secundarios más comunes de la vincristina y, en menor medida, pueden ocurrir efectos de mielosupresión y de mucositis gastrointestinal.
- 40 La vinorelbina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincalcaleucoblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidroxi-butanodioato (1:2) (sal)], disponible comercialmente como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE[®]), es un alcaloide semisintético de la vinca. Vinorelbina está indicada como un agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, particularmente cánceres de pulmón de células no pequeñas, de mama avanzado, de próstata refractario a la terapia hormonal. La mielosupresión es el efecto secundario limitante más común de la vinorelbina.
- 45 Los complejos de coordinación de platino son agentes anticancerígenos no específicos de fase, que son interactivos con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, experimentan acuación y forman reticulaciones intra- e inter-hebra con el ADN causando efectos biológicos adversos al tumor. Los ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero no se limitan a, cisplatino y carboplatino.
- 50 El cisplatino, cis-diaminodicloroplatino, está disponible comercialmente como PLATINOL[®] como una solución inyectable.

El cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento de cáncer testicular y ovárico metastásico y cáncer de vejiga avanzado. Los efectos secundarios que limitan la dosis primaria del cisplatino son nefrotoxicidad, que puede ser controlada mediante hidratación y diuresis, y ototoxicidad.

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

10 Los agentes alquilantes son agentes anti-cancerígenos no específicos de fase y electrófilos fuertes. Típicamente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, mediante alquilación, al ADN a través de restos nucleófilos de la molécula de ADN tales como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Dicha alquilación altera la función del ácido nucleico conduciendo a la muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno tales como ciclofosfamida, melfalán y clorambucilo; sulfonatos de alquilo tales como busulfán; nitrosoureas tales como carmustina; y triazenos tales como dacarbazina.

15 El ciclofosfamida, 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahydro-2H-1,3,2-oxazafosforina 2-óxido monohidrato, está disponible comercialmente como una solución inyectable o como comprimidos como CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como un agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. Alopecia, náuseas, vómitos y leucopenia son los efectos secundarios limitantes de dosis más comunes de la ciclofosfamida.

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

25 El clorambucil, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está disponible comercialmente como comprimidos LEUKERAN®. Clorambucil está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica, y linfomas malignos tales como el linfosarcoma, el linfoma folicular gigante y la enfermedad de Hodgkin. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de dosis más común de clorambucil.

El busulfán, dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol, está disponible comercialmente como comprimidos MYLERAN®. El busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia mielógena crónica. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de dosis más común del busulfán.

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

35 La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible comercialmente como viales individuales de material como DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento del melanoma maligno metastásico y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin. Náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes más comunes de la dacarbazina.

40 Los antibióticos anti-neoplásicos son agentes no específicos de fase, que se unen o intercalan con el ADN. Típicamente, dicha acción resulta en complejos de ADN estables o en rotura de hebra, lo que interrumpe la función normal de los ácidos nucleicos conduciendo a la muerte celular. Los ejemplos de agentes antibióticos antineoplásicos incluyen, pero no se limitan a, actinomicinas tales como dactinomicina, antroclinas tales como daunorubicina y doxorubicina; y bleomicinas.

45 La dactinomicina, conocida también como actinomicina D, está disponible comercialmente en forma inyectable como COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y el rhabdomyosarcoma. Náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes de dosis más comunes de la dactinomicina.

50 La daunorubicina, clorhidrato de (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -L-lixohexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, está disponible comercialmente como una forma inyectable liposomal como DAUNOXOME® o como un inyectable como CERUBIDINE®. La daunorubicina está indicada para la inducción de la remisión en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y el sarcoma de Kaposi asociado al VIH. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de dosis más común de la daunorubicina.

La doxorubicina, clorhidrato de (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -L-lixohexopiranosil)oxi]-8-glicolil,7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, está disponible comercialmente como una forma inyectable

como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorubicina está indicada principalmente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de dosis más frecuente de la doxorubicina.

5 La bleomicina, una mezcla de antibióticos glicopeptídicos citotóxicos aislados a partir de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible comercialmente como BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como un tratamiento paliativo, como un agente individual o en combinación con otros agentes, de carcinoma de células escamosas, linfomas y carcinomas testiculares. Las toxicidades pulmonares y cutáneas son los efectos secundarios limitantes de dosis más comunes de la bleomicina.

10 Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero no se limitan a, epipodofilotoxinas.

Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta de mandrágora. Las epipodofilotoxinas afectan típicamente a células en las fases S y G₂ del ciclo celular formando un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN causando roturas en la hebra de ADN. Las rupturas de la hebra se acumulan y posteriormente se produce la muerte de la célula. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero no se limitan a, etopósido y tenipósido.

15 El etopósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-etiliden-β-D-glucopiranosido], está disponible comercialmente como una solución inyectable o cápsulas como VePESID® y es conocido comúnmente como VP-16. El etopósido está indicado como un agente individual o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de los cánceres testiculares y de pulmón de células no pequeñas. La mielosupresión es el efecto secundario más común del etopósido. La incidencia de la leucopenia tiende a ser más grave que la trombocitopenia.

20 El tenipósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-0-(R)-tieniliden-β-D-glucopiranosido], está disponible comercialmente como una solución inyectable como VUMON® y es conocido comúnmente como VM-26. El tenipósido está indicado como un agente individual o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de la leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de dosis más común del tenipósido. El tenipósido puede inducir tanto leucopenia como trombocitopenia.

25 Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes anti-neoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular mediante la inhibición de la síntesis de ADN o mediante la inhibición de la síntesis de bases purina o pirimidina y limitando de esta manera la síntesis de ADN. Por consiguiente, la fase S no progresa y llega la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mecaptopurina, tioguanina y gemcitabina.

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

35 La citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2 (1H)-pirimidinona, está disponible comercialmente como CYTOSAR-U® y se conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina exhibe especificidad de fase celular en la fase S mediante la inhibición del alargamiento de la cadena de ADN mediante la incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina está indicado como un agente individual o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia, trombocitopenia y mucositis.

40 La mercaptopurina, 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona monohidrato, está disponible comercialmente como PURINETHOL®. La mercaptopurina exhibe especificidad de fase celular en la fase S mediante la inhibición de la síntesis de ADN mediante un mecanismo aún no especificado. La mercaptopurina está indicada como un agente individual o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión y la mucositis gastrointestinal son los efectos secundarios esperados de la mercaptopurina en altas dosis. Un análogo de mercaptopurina útil es la azatioprina.

45 La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como TABLOID®. La tioguanina exhibe especificidad de fase celular en la fase S mediante la inhibición de la síntesis de ADN mediante un mecanismo aún no especificado. La tioguanina está indicada como un agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de dosis más común de la administración de tioguanina. Sin embargo, se producen efectos secundarios gastrointestinales y pueden ser limitantes de dosis. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxiniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina.

50

La gemcitabina, monohidrato de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (isómero β), está disponible comercialmente como GEMZAR[®]. La gemcitabina exhibe especificidad de fase celular en la fase S y bloqueando la progresión de las células a través del límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado e individualmente en el tratamiento de cáncer de páncreas localmente avanzado. La mielosupresión, incluyendo la leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de dosis más común de la administración de gemcitabina.

El metotrexato, ácido N-[4[[[2,4-diamino-6-pteridinil]metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico, está disponible comercialmente como metotrexato sódico. El metotrexato exhibe efectos de fase celular específicamente en la fase S mediante la inhibición de la síntesis, reparación y/o replicación de ADN a través de la inhibición de la reductasa de ácido dihidrofólico que es necesario para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato está indicado como un agente individual o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de coriocarcinoma, leucemia meníngea, linfoma no Hodgkin y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. La mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y mucositis son efectos secundarios esperados de la administración de metotrexato.

Las camptotecinas, incluyendo camptotecina y los derivados de camptotecina, están disponibles o están en desarrollo como inhibidores de la topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, pero no se limitan a, irinotecán, topotecán y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina descritas a continuación.

El irinotecán HCl, clorhidrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carboniloxi]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está disponible comercialmente como la solución inyectable CAMPTOSAR[®].

El irinotecán es un derivado de la camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo topoisomerasa I-ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado de roturas irreparables de doble hebra causadas por la interacción de la topoisomerasa I:ADN:irinotecan o complejo ternario SN-38 con enzimas de replicación. El irinotecan está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico del colon o del recto. Los efectos secundarios limitantes de dosis de irinotecán HCl son la mielosupresión, incluyendo neutropenia, y efectos GI, incluyendo diarrea.

El topotecán HCl, (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-dionemonoclorhidrato, está disponible comercialmente como la solución inyectable HYCAMTIN[®]. El topotecán es un derivado de camptotecina que se une al complejo de topoisomerasa I-ADN y previene la religación de las roturas de hebras individuales causadas por la topoisomerasa I en respuesta a la deformación torsional de la molécula de ADN. El topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea del carcinoma metastásico del cáncer de ovario y de pulmón de células pequeñas. El efecto secundario limitante de dosis de topotecán HCl es la mielosupresión, principalmente neutropenia.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Dicha unidad puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, más preferentemente de 5 mg a 100 mg de un compuesto de fórmula (I), dependiendo del estado que se esté tratando, de la vía de administración y de la edad, peso y estado del paciente, o las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Las composiciones de dosis unitarias preferentes son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis, tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Además, dichas composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas composiciones pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, poniendo en asociación un compuesto de fórmula (I) con los vehículos o excipientes.

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

Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla en polvo, tal como se ha descrito anteriormente, y rellenando las envolturas de gelatina formadas. Pueden añadirse agentes deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido antes de la operación de llenado. También puede añadirse un agente desintegrante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para

mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, pueden incorporarse también agentes aglutinantes, lubricantes, desintegrantes y colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o triturando, añadiendo un lubricante y desintegrante y prensando en comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto, convenientemente triturado, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de solución tal como parafina, un acelerador de resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse mediante matrices formadoras de comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. A continuación, la mezcla lubricada se comprime en comprimidos. Los compuestos de la presente invención pueden combinarse también con un vehículo inerte que fluye libremente y pueden comprimirse en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o de compactación. Puede proporcionarse un revestimiento protector transparente u opaco que consiste en una capa selladora de laca, un revestimiento de azúcar o material polimérico y un revestimiento de cera pulido. Pueden añadirse colorantes a estos revestimientos para distinguir las diferentes dosis unitarias.

Pueden prepararse fluidos orales tales como una solución, jarabes y elixires en forma de unidad de dosificación de manera que una cantidad determinada contenga una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula (I). Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa aromatizada adecuadamente, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. Pueden añadirse también solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos saborizantes tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

Cuando sea apropiado, las composiciones farmacéuticas de dosificación unitaria para administración oral pueden ser microencapsuladas. La formulación puede prepararse también para prolongar o mantener la liberación, tal como por ejemplo revistiendo o incrustando material particulado en polímeros, cera o similares.

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

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que convierten la composición en isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en un estado liofilizado que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Debería entenderse que, además de los ingredientes particularmente indicados anteriormente, las composiciones farmacéuticas pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniéndose en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de una serie de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del receptor deseado, la condición precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración y, en última instancia, dependerá del asistente que prescribe el medicamento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de la anemia estará comprendida generalmente en el intervalo de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor por día, de manera adecuada comprendida en el intervalo de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad real por día sería de manera adecuada de 7 a 700 mg y esta cantidad puede administrarse en una única dosis por día o en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) de sub-dosis por día de manera que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato, etc., puede determinarse como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) en sí mismo. Se prevé que dosis similares serían apropiadas para el tratamiento de las otras condiciones indicadas anteriormente.

Antecedentes químicos

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una diversidad de procedimientos, incluyendo la química estándar. Cualquier variable previamente definida continuará teniendo el significado definido previamente a menos que se indique lo contrario. A continuación, se exponen procedimientos sintéticos generales ilustrativos y posteriormente los compuestos específicos de la invención tal como se preparan se proporcionan en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica de síntesis orgánica tal como se exponen en parte mediante los esquemas de síntesis siguientes. En todos los esquemas descritos a continuación, se entiende perfectamente que se emplean grupos protectores para grupos sensibles o reactivos cuando es necesario según los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan según procedimientos estándar de síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando procedimientos que son fácilmente evidentes para las personas con conocimientos en la técnica. La selección de los procedimientos, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, deberán ser consistentes con la preparación de los compuestos de fórmula (I). Las personas con conocimientos en la técnica reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de fórmula (I). Por consiguiente, la presente invención incluye ambos estereoisómeros posibles e incluye no sólo compuestos racémicos sino también los enantiómeros individuales. Cuando se desea un compuesto como un enantiómero individual, puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica o mediante resolución del producto final o cualquier intermedio conveniente. La resolución del producto final, un producto intermedio o un material de partida puede efectuarse mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* by E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Ejemplos

Procedimientos experimentales generales

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de la parte experimental y tienen el siguiente significado:

ac.	acuoso
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaptilo
ca.	aproximadamente
CDCl ₃ -d	cloroformo-d
CD ₃ OD-d ₄	metanol-d ₄
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
CHCl ₃	cloroformo
ACN	acetonitrilo
CH ₃ CN	acetonitrilo
Celite®	marca registrada de Celite Corp. marca de tierra diatomeácea
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno
DCE	dicloroetano
DCM	cloruro de metileno
DME	1,2 dimetoxietano
DMF	N,N-dimetil formamida
DIEA	diisopropil etilamina
DMSO-d ₆	dimetilsulfóxido-d ₆
EtOAc	acetato de etilo
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida

h	hora (s)
^1H RMN	resonancia magnética nuclear protónica
HCl	ácido clorhídrico
HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
IPA	2-propanol
K_2CO_3	carbonato de potasio
KOH	hidróxido de potasio
LC/MS	cromatografía líquida/espectroscopia de masas
MgSO_4	sulfato de magnesio
MeOH	metanol
min	minuto (s)
MTBE	metil tert-butil éter
MS	espectrometría de masas
NaOH	hidróxido de sodio
Na_2SO_4	sulfato de sodio
NH_4OH	hidróxido de amonio
NMM	4-metilmorfolina
NMP	N-metil-2-pirrolidona
Pd/C	paladio (10% en peso) sobre carbón
$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$	complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano
$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
SOCl_2	cloruro de tionilo
SPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimethoxibifenil
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina

Las siguientes directrices se aplican a todos los procedimientos experimentales descritos en la presente memoria. Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una presión positiva de nitrógeno usando material de vidrio secado al horno, a menos que se indique lo contrario. Las temperaturas designadas son externas (es decir, temperaturas de baño) y son aproximadas. Los líquidos sensibles al aire y a la humedad se transfirieron mediante jeringuilla. Los reactivos se usaron tal como se recibieron. Los disolventes utilizados fueron los enumerados como "anhídros" por los proveedores. Las molaridades indicadas para los reactivos en soluciones son aproximadas, y se usaron sin titulación previa frente a un estándar correspondiente. Todas las reacciones se agitaron mediante barra de agitación, a menos que se indique lo contrario. El calentamiento se llevó a cabo usando baños de calentamiento que contenían aceite de silicio, a menos que se indique lo contrario. Las reacciones llevadas a cabo mediante irradiación de microondas (0-400 W a 2,45 GHz) se realizaron usando un instrumento Biotage Initiator™ 2.0 con frascos Biotage microondas EXP (0,2-20 ml) y septos y tapones. Los niveles de irradiación utilizados (es decir, alto, normal, bajo) basados en el disolvente y la carga iónica se basaron en las especificaciones del proveedor. El enfriamiento a temperaturas por debajo de -70°C se llevó a cabo

usando hielo seco/acetona o hielo seco/2-propanol. El sulfato de magnesio y el sulfato de sodio usados como agentes de secado eran de grado anhidro y se usaron indistintamente. Los disolventes descritos como eliminados "en vacío" o "bajo presión reducida" se eliminaron mediante evaporación rotatoria.

5 La cromatografía preparativa de gel de sílice de fase normal se llevó a cabo usando un instrumento Teledyne ISCO CombiFlash Companion con cartuchos de gel de sílice RediSep o ISCO Gold (4 g - 330 g) o un instrumento Analogix IF280 con cartuchos de gel de sílice SF25 (4 g-3 - 00 g), o un instrumento Biotage SP1 con cartuchos de gel de sílice HP (10 g 100 g). La purificación mediante HPLC de fase inversa se llevó a cabo usando una columna YMC-pack (ODS-A 75x30 mm) como fase sólida, a menos que se indique lo contrario. Se utilizó una fase móvil de 25 ml/min A (acetonitrilo-0,1% de TFA): B (agua- 0,1% de TFA), 10-80% de gradiente A (10 min), con detección UV a 214 nm, a menos que se indique lo contrario.

10 Se hizo funcionar un espectrómetro de masas de cuadrupolo único PE Sciex API 150 (PE Sciex, Thornhill, Ontario, Canadá) usando ionización por electrospray en el modo de detección de iones positivos. El gas de nebulización se generó a partir de un generador de aire cero (Balston Inc., Haverhill, MA, EE.UU.) y se suministró a 65 psi y el gas de cortina fue nitrógeno de alta pureza suministrado desde un recipiente de nitrógeno líquido Dewar a 50 psi. El voltaje aplicado a la
15 aguja de electrospray fue de 4,8 kV. El orificio se ajustó a 25 V y el espectrómetro de masas se escaneó a una velocidad de 0,5 barridos/seg usando una masa de paso de 0,2 amu y recogiendo datos de perfil.

20 Procedimiento A LCMS. Las muestras se introdujeron en el espectrómetro de masas usando un auto-muestreador CTC PAL (LEAP Technologies, Carrboro, NC) equipado con una jeringa hamilton 10 ul que realizó la inyección en una válvula de inyección Valco de 10 vías. La bomba de HPLC era una bomba Shimadzu LC-10ADvp (Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD) operada a 0,3 ml/min y un gradiente lineal de 4,5% A a 90% B en 3,2 min. con una retención de 0,4 min. La fase móvil estaba compuesta de 100% (H₂O 0,02% de TFA) en el recipiente A y 100% (CH₃CN 0,018% de TFA) en el recipiente B. La fase estacionaria es Aquasil (C18) y las dimensiones de la columna eran de 1 mm x 40 mm. La detección fue mediante UV a 214 nm, detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y MS.

25 Procedimiento B, LCMS. De manera alternativa, se usó un sistema de HPLC analítico Agilent 1100 con una LC/MS y se operó a 1 ml/min y un gradiente lineal de 5% A a 100% B en 2,2 min con una retención de 0,4 min. La fase móvil estaba compuesta de 100% (H₂O 0,02% de TFA) en el recipiente A y 100% (CH₃CN 0,018% de TFA) en el recipiente B. La fase estacionaria era Zobax (C8) con un tamaño de partícula de 3,5 um y las dimensiones de la columna eran 2,1 mm x 50 mm. La detección se realizó por UV a 214 nm, detección evaporativa de dispersión de luz (ELSD) y MS.

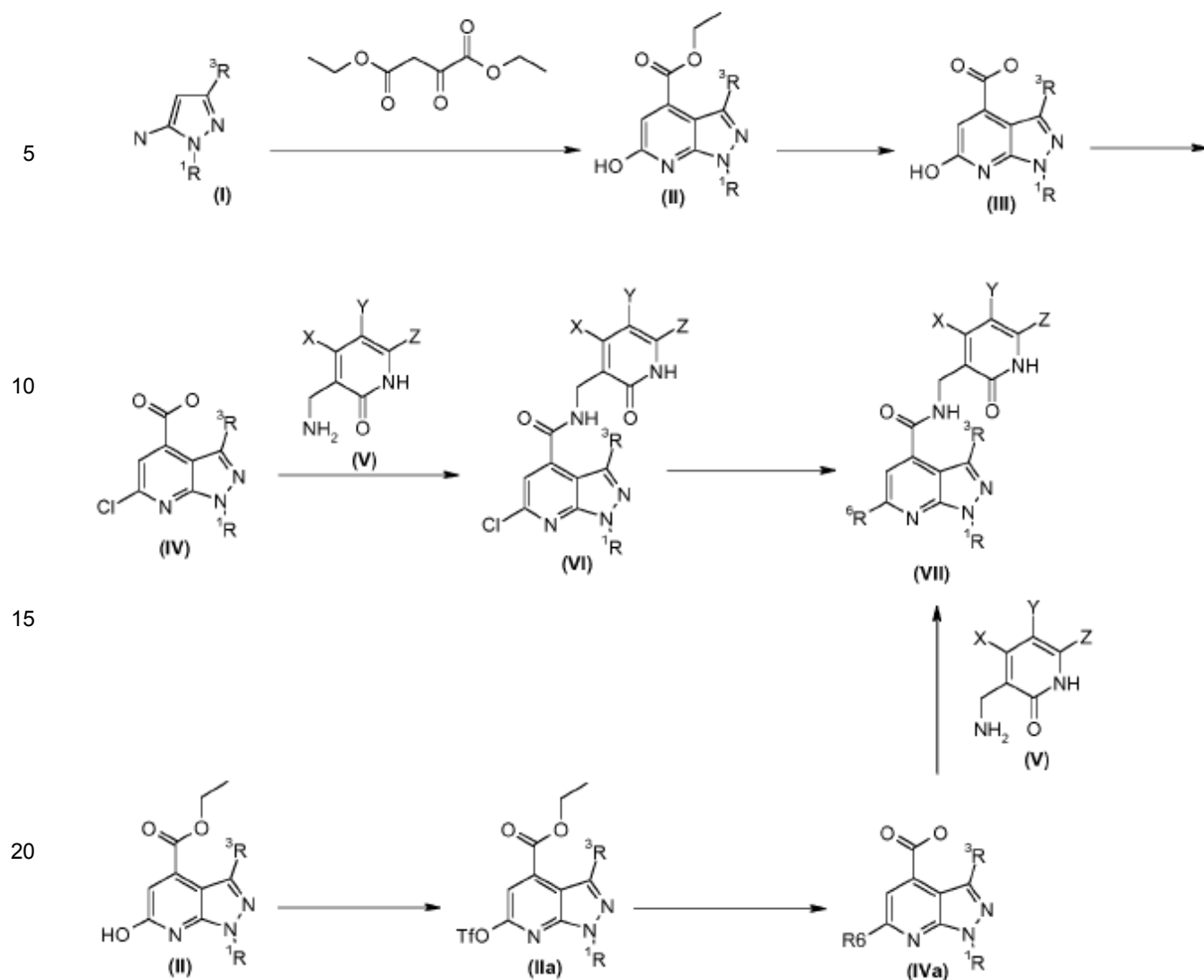
30 Procedimiento C, LCMS. De manera alternativa, se usó un dispositivo MDSSCIEX API 2000 equipado con una columna capilar de (50 x 4,6 mm, 5 µm). La HPLC se realizó en un sistema UPLC de la serie Agilent-1200 equipado con una columna Zorbax SB-C18 (50 x 4,6 mm, 1,8 µm) eluyendo con CH₃CN:tampón de acetato de amonio. Las reacciones se realizaron en el microondas (CEM, Discover).

35 Los espectros de ¹H-RMN se tomaron en DMSO deuterado (a menos que se indique lo contrario) y se registraron a 400 MHz usando un instrumento Bruker AVANCE 400 MHz, con ACD Spect manager v. 10 usado para el reprocesamiento. Las multiplicidades indicadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, quint = quinteto, sxt = sexteto, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, etc., y br indica una señal ancha.

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

40 Los compuestos de la presente invención se prepararon según los esquemas 1-4 siguientes, descritos en detalle a continuación. Los grupos y sustituyentes mostrados en los esquemas 1-4, tales como X, Y, Z y los diversos grupos R tienen la misma definición en la descripción siguiente que la indicada anteriormente. Los disolventes y las condiciones a los que se hace referencia son ilustrativos y no pretenden ser limitativos.

Esquema 1



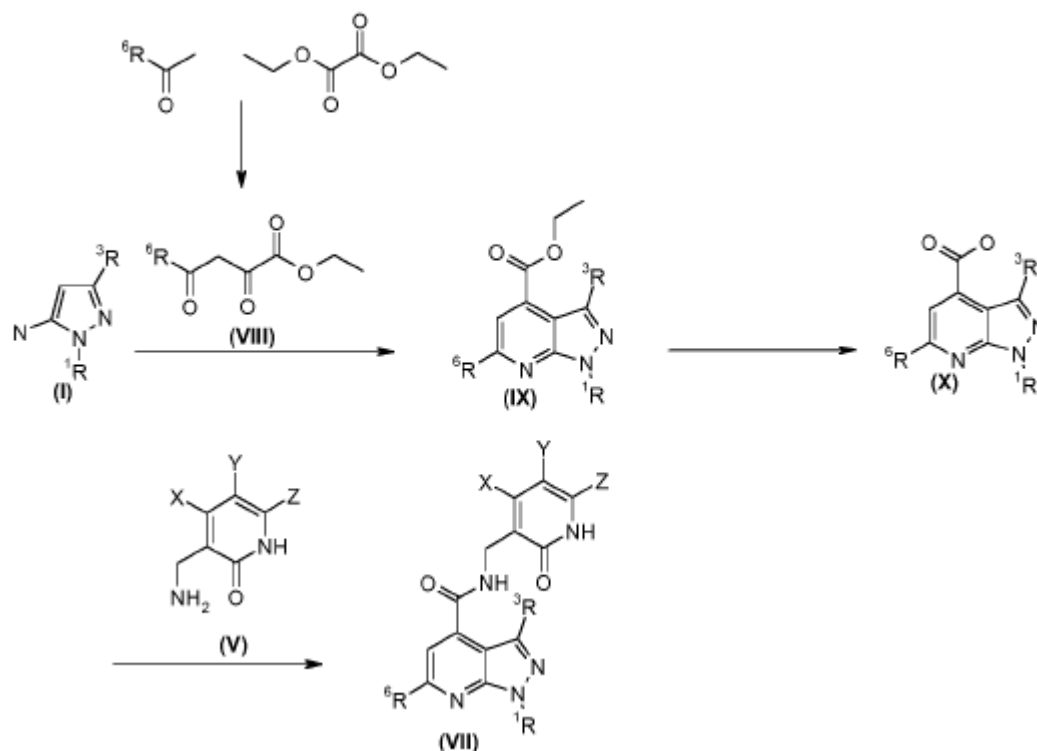
25 El Esquema 1 ilustra dos procedimientos para sintetizar un compuesto de fórmula (VII). Los aminopirazoles sustituidos de fórmula (I) se calientan con dietil oxobutanodiona en benceno o tolueno a 62°C durante la noche. El tratamiento del intermedio putativo con ácido acético y típicamente el calentamiento a reflujo proporciona compuestos de azaindazol de fórmula (II). Los compuestos de fórmula (II) se convierten en compuestos de fórmula (III) mediante hidrólisis catalizada por base del éster etílico y a continuación la cloración del intermedio ácido carboxílico putativo con POCl_3 bajo condiciones estándar para proporcionar compuestos de fórmula (IV). El tratamiento de compuestos de fórmula (IV) con aminometil pironas sustituidas de fórmula (V) usando EDC, HOAT, N-metilmorfolina y DMSO durante un período de no menos de 12 horas típicamente agitando a temperatura ambiente (en algunos casos, puede requerirse un calentamiento a 40°C), proporciona compuestos de fórmula (VI). Los compuestos de fórmula (VI) se sustituyen en la posición 6 usando procedimientos estándar conocidos por las personas con conocimientos en la técnica (es decir, sustitución nucleófila, acoplamiento cruzado mediados por paladio), para proporcionar compuestos de fórmula (VII). De manera alternativa, los compuestos de fórmula (VII) pueden obtenerse a partir de un compuesto de fórmula (II) vía compuestos (IIa) y (IVa). En esta ruta, los compuestos de fórmula (II) se convierten en el triflato correspondiente (IIa) usando procedimientos estándar. A continuación, los compuestos de fórmula (IIa) se sustituyen en la posición 6-pos. usando condiciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio, seguido por hidrólisis catalizada por base del grupo éster etílico para proporcionar compuestos de fórmula (IVa). El tratamiento de los compuestos de fórmula (IVa) con aminometil pironas sustituidas de fórmula (V) usando EDC, HOAT, N-metilmorfolina y DMSO a temperatura ambiente durante un período de no menos de 12 horas agitando a temperatura ambiente proporciona compuestos de fórmula (VII).

30

35

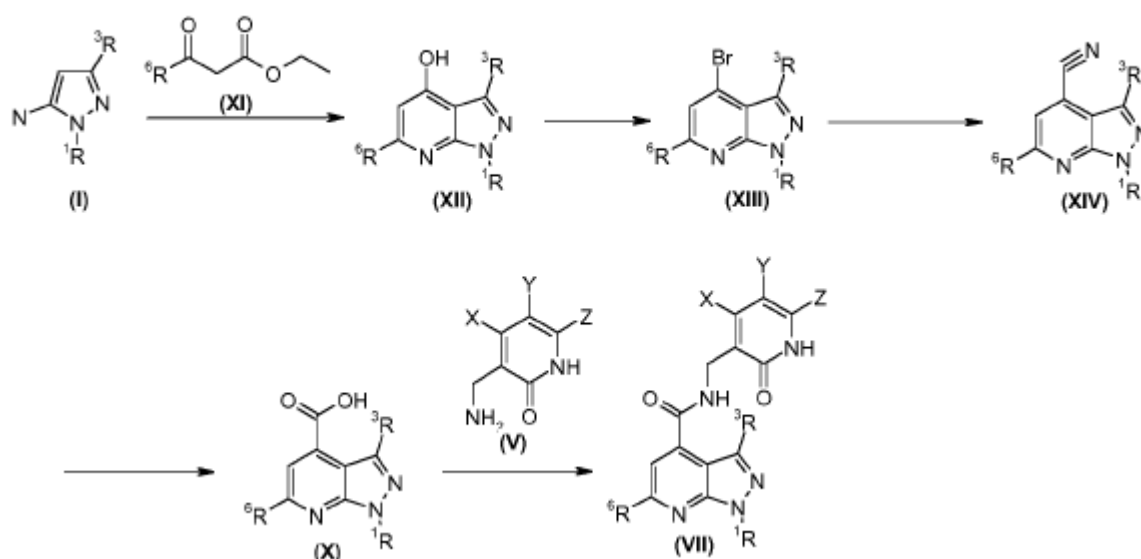
40

Esquema 2



Los compuestos de fórmula (VII) se preparan también tal como se representa en el esquema 2. En esta realización, las oxobutanodionas sustituidas de fórmula (VIII) (preparadas mediante condensación de Claisen entre una cetona apropiadamente sustituida y dietiloxalato) se calientan con aminopirazoles sustituidos de fórmula (I) (tal como se describe para el esquema 1), para proporcionar compuestos de fórmula (IX). Los compuestos de fórmula (IX) se convierten en compuestos de fórmula (X) mediante hidrólisis catalizada por base. Las sustituciones respectivamente en la posición R3 o en el grupo sustituido con R6 de compuestos de fórmulas (IX) y (X) se realizan usando procedimientos conocidos por las personas con conocimientos en la técnica (por ejemplo, bromación, nitración). El tratamiento de compuestos de fórmula (X) con aminometil piridonas sustituidas de fórmula (V) usando EDC, HOAT, N-metilmorfolina y DMSO a temperatura ambiente durante un período no menor de 12 horas agitando a temperatura ambiente, proporciona compuestos de fórmula (VII).

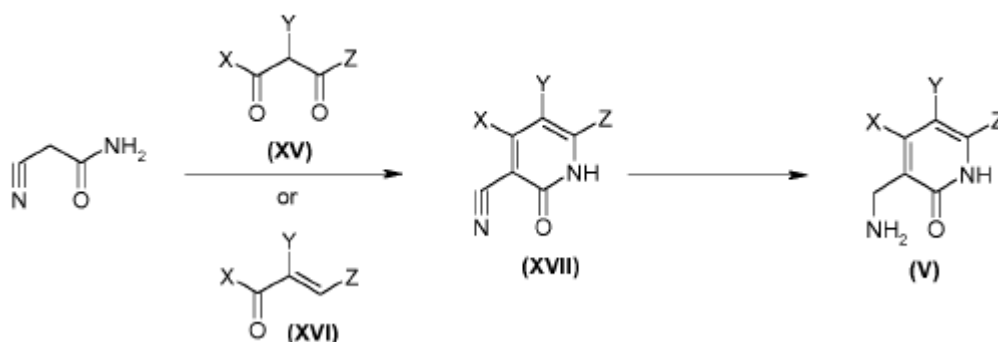
Esquema 3



Los compuestos de fórmula (VII) se preparan también tal como se representa en el esquema 3. En esta realización, los aminopirazoles sustituidos de fórmula (I) se calientan con un cetoéster de fórmula (XI) en ácido acético catalítico que contiene benceno a 62°C durante la noche. La exposición del intermediario putativo a reflujo Dowtherm A durante la noche proporciona un compuesto de fórmula (XII). Los compuestos de fórmula (XI) que no están disponibles comercialmente se preparan usando procedimientos estándar conocidos por las personas con conocimientos en la técnica, y se describen en la presente memoria. Los compuestos de fórmula (XII) se convierten en compuestos de fórmula (XIII) mediante bromación con POBr₃ a reflujo en tolueno/DMF durante 1 h. El calentamiento de los compuestos de fórmula (XIII) con diciano zinc, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y SPhos en DMF y agua a 120°C durante 2 horas proporciona compuestos de fórmula (XIV). Los compuestos de fórmula (XIV) se hidrolizan a los compuestos de fórmula (X) usando condiciones de hidrólisis catalizada por base estándar.

Los compuestos de fórmula (X) se tratan con aminometil piridonas sustituidas de fórmula (V) usando EDC, HOAT, N-metilmorfolina y DMSO a temperatura ambiente durante un período no menor de 12 horas agitando a temperatura ambiente, para proporcionar compuestos de fórmula (VII).

Esquema 4

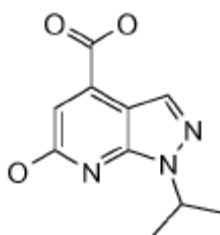


El Esquema 4 ilustra el procedimiento para sintetizar un compuesto de fórmula (V). El calentamiento de compuestos de fórmula (XV) con cianoacetamida en etanol a reflujo que contiene piperidina catalítica durante típicamente 30 min, proporciona compuestos de fórmula (XVII). De manera alternativa, el tratamiento de compuestos de fórmula (XVI) con cianoacetamida en DMSO a temperatura ambiente con un exceso de tert-butóxido de potasio en una atmósfera de oxígeno durante aproximadamente 90 min. proporciona también compuestos de fórmula (XVII). Las mezclas regioisoméricas son separables y las asignaciones regioquímicas de los compuestos individuales se confirmaron mediante técnicas de RMNH 2D. Los compuestos de fórmula (XV) y (XVI) que no están disponibles comercialmente se preparan usando procedimientos estándar conocidos por las personas con conocimientos en la técnica, y se describen en la presente memoria. Los compuestos de fórmula (XVII) pueden convertirse en compuestos de fórmula (V) mediante hidrogenación usando acetato de sodio, paladio sobre carbono y óxido de platino, o condiciones de reducción usando NaBH₄ con yodo o NiCl₂·6H₂O.

Ejemplos

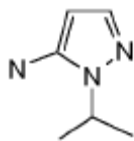
Intermedio 1

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



Etapas 1:

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



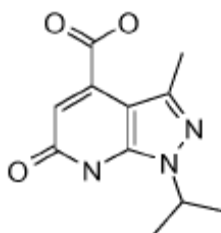
5 A una solución de (2Z)-2-ciano-3-(etiloxi)-2-propenoato de metilo (114,2 g, 0,67 moles) en etanol (250 ml) se añadió lentamente isopropilhidrazina (55 g, 0,74 moles) gota a gota. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró en vacío. Aproximadamente la mitad del éster etílico del ácido 5-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-carboxílico bruto (50 g) se suspendió en una solución acuosa de hidróxido de sodio (4 M, 130 ml) y se agitó con calentamiento a reflujo durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó a pH = 3,5 con HCl concentrado, en donde se produjo la formación de precipitado. El sólido se recogió mediante filtración y se secó en un horno de vacío durante la noche para proporcionar ácido 5-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-carboxílico bruto (30 g). El sólido se suspendió en difenil éter (120 ml) y se agitó con calentamiento a 160-165°C durante 2 h. A continuación, la solución se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó en vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc =1:1) para proporcionar el producto como 12 g. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,24 (d, 6H, J= 6,4 Hz), 4,32 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 5,21 (s, 1H), 7,00 (s, 1H).

Etapa 2:

20 A una solución de 2-oxobutanodiona de dietilo (96 g) en tolueno (500 ml) se le añadió 1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-amina (30 g, 0,24 moles) y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla se concentró en vacío, El residuo bruto se disolvió en ácido acético (500 ml) y, a continuación, se calentó a reflujo durante 2 h. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en vacío para dar un residuo, que se recristalizó en DCM para dar el producto como un sólido de color amarillo, recogido como 40 g. Este sólido se suspendió en etanol (700 ml) y THF (100 ml), seguido de la adición de NaOH 3 M (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 40 min. La mezcla se concentró en vacío para eliminar los volátiles y, a continuación, la capa acuosa se acidificó usando HCl 1M. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título, ácido 6-hidroxi-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico, como 27 g. LCMS E-S (M+H) = 222,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 (d, J= 6,82 Hz, 6 H), 4,89-4,96 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 8,13 (s, 1H).

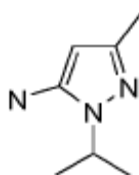
Intermedio 2

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



Etapa 1:

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



40 Se combinaron 3-amino-2-butenonitrilo (33,3 g, 0,41 mol) y etanol (170 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual se añadió inmediatamente isopropilhidrazina (50 g, 0,67 mol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, a continuación, el contenido se calentó a reflujo durante 10 h. Después de

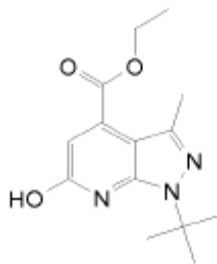
enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró en vacío para dar el producto deseado (85 g) que se usó directamente en la siguiente etapa. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 (d, 6 H, $J = 6,4$ Hz), 1,94 (s, 3H), 4,21 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 5,02 (s, 1H).

Etapa 2:

5 A una solución de 2-oxobutanodiona de dietilo (176 g, 0,94 mol) en tolueno (2 l) se añadió 3-metil-1-(1-dimetiletil)-1H-pirazol-5-amina (82,5 g, 0,59 mol), y la mezcla se agitó a 62°C, durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró en vacío y el residuo bruto se disolvió en ácido acético (1,5 l). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró en vacío para dar un residuo sólido, que se recristalizó en DCM para proporcionar el producto deseado como un sólido de color amarillo. El sólido
10 recogido se suspendió en etanol (1.510 ml) y THF (216 ml) seguido por la adición de NaOH 3N (334 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 40 min. La mezcla se concentró en vacío para eliminar los volátiles y la fase acuosa se acidificó usando HCl 1N. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título, ácido 3-metil-1-(1-dimetiletil)-6-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico, como 51,38 g. LCMS E-S (M+H) = 236,1. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H), 2,41 (s, 3H), 4,84-4,91 (m, 1H),
15 6,64 (s, 1H). No se observó protón de ácido carboxílico.

Intermedio 3

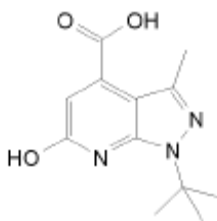
1-(1,1-dimetiletil)-6-hidroxi-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxilato



25 1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-1H-pirazol-5-amina (5 g, 32,6 mmol), 2-oxobutanodiona de dietilo (6,14 g, 32,6 mmol) y tolueno (100 ml) se calentaron a 70°C durante 16 horas. El disolvente se eliminó en vacío, el residuo bruto se disolvió en ácido acético (100 ml) y se calentó a reflujo durante 4 horas. El disolvente se eliminó en vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: gradiente de 0 a 10% EtOAc/Hexanos). El producto se recogió como un sólido, 6,32 g (70%). LCMS E-S (M+H) = 278,4. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,39 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,36 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,45 (s, 3H), 1,69 (s, 9H), 1,32 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

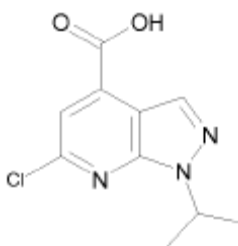
30 Intermedio 4

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



40 Se añadió hidróxido de sodio (52,6 ml, 52,6 mmol) a una solución de EtOH (100 ml) de 1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-6-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxilato de etilo (7,3 g, 26,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó en vacío. El residuo bruto se suspendió en agua, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío. El producto sólido obtenido se separó. La fase acuosa se concentró en vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (fase móvil: 20-50% de ACN/ H_2O , 0,1% de TFA) para proporcionar un producto adicional. Los productos combinados se recogieron como un sólido, 5,76 g (88%). LCMS E-S (M+H) = 250,3. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,5 - 13,9 (br s, 1H), 11,2 - 11,5 (br s, 1H), 6,78 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,70 (s, 9H).

45 Intermedio 5

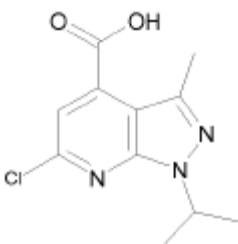
Ácido 6-cloro-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico

5

A un recipiente a presión de 75 ml se añadió ácido 1-(1-metiletil)-6-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico (4,12 g, 18,62 mmoles), seguido de oxiclورو de fósforo (26,0 ml, 279 mmol). El matraz se selló y la mezcla de agitación se calentó a aproximadamente 105°C durante aproximadamente 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido se concentró en vacío para eliminar la mayor parte de los volátiles. El contenido residual se vertió en una mezcla de hielo y NaOH 3 M (60 ml), seguido de NaOH 3 M adicional para asegurar que el pH permaneciese básico. La mezcla se agitó durante 30 minutos y, a continuación, se enfrió en un baño de hielo. La mezcla heterogénea se acidificó lentamente a pH = 3-4 con HCl 6M. La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en vacío para dar un sólido de color amarillo que se secó en un horno de alta presión durante la noche. El compuesto del título se recogió como 4,11 g (90%) y se usó sin purificación adicional. LCMS E-S (M+H) = 240,2/242,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,51 (d, J= 6,57 Hz, 6 H) 5,17 (quin, J= 6,63 Hz, 1H) 7,65 (s, 1H) 8,41 (s, 1H) 14,25 (br. s., 1H).

10

15

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

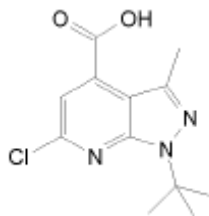
25

Se añadió ácido 3-metil-1-(1-metiletil)-6-oxo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico (1,5 g, 6,38 mmol) a una solución de THF (15 ml) seguido de la adición de oxiclورو de fósforo (8,9 ml, 96 mmol), y el contenido se calentó a 105°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido se concentró en vacío para eliminar la mayor parte de los volátiles. El contenido residual se vertió lentamente en una solución de agua helada y NaOH 1 N (10 ml), y el contenido se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, tiempo durante el cual se produjo una precipitación sólida. Se añadió NaOH 1N adicional, tras lo cual los sólidos entraron en solución. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales, el contenido se enfrió en un baño de hielo y la mezcla se acidificó lentamente a pH = 3-4 mediante adición lenta de HCl 6N, para proporcionar una mezcla heterogénea. La mezcla se filtró y se separó un sólido de color blanco. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc y DCM. Las capas orgánicas combinadas secadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El sólido de color marrón claro resultante se trituró en EtOAc/EtOH (1:1) y se filtró para proporcionar una primera cosecha de producto sólido de color blanco, que se separó. El filtrado se concentró de nuevo en vacío. El residuo se diluyó con EtOAc, se sonicó, se trató con hexanos y se filtró. Se repitió el proceso. Los cultivos de producto sólido aislados se secaron en vacío (3 h) y se recogieron como 1,33 g (80%). LCMS E-S (M+H): 254,3 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 (d, 6 H), 2,60 (s, 3 H), 5,10 (quin, J= 6,63 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 14,17 (br. s., 1H).

30

35

40

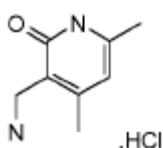
Intermedio 7**Ácido 6-cloro-1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico**

45

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

Intermedio 8

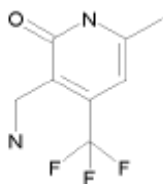
Clorhidrato de 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona



Se cargó paladio sobre carbono (10%) (3,24 g) en una botella Parr seca de 2 litros y se añadió una pequeña cantidad de ácido acético. A continuación, se añadieron 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carbonitrilo (30 g, 202,7 mmol), acetato sódico (30,75 g, 375,0 mmol), óxido de platino (0,218 g) y ácido acético (1 l). La botella se tapó, se colocó en un aparato Parr y se agitó bajo una atmósfera de H₂ (100 Psi) durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró. El disolvente se eliminó para dar un residuo, que se trató con 150 ml de HCl concentrado, y los sólidos formados se filtraron. El filtrado de color amarillo se concentró. Al compuesto bruto se añadieron 30 ml de HCl concentrado y 150 ml de EtOH, el contenido se enfrió a 0°C y se agitó a 0°C durante 2 h. Los sólidos formados se filtraron, se lavaron con EtOH frío, éter y se secaron. El producto se recogió como 36 g. Este lote se combinó con otros lotes preparados a escalas menores y se trituroó con éter para dar 51 g de compuesto puro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,85 (br. s., 1H) 8,13 (br. s., 3H) 5,93-6,01 (m, 1H) 3,72-3,80 (m, 2H) 2,22 (s, 3H) 2,16 (s, 3H).

Intermedio 9

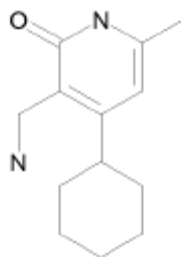
3-(aminometil)-6-metil-4-(trifluorometil)-2(1H)-piridinona



En una botella Parr seca de 500 ml equipada con entrada de nitrógeno se colocaron acetato de sodio (1,502 g, 18,30 mmol), paladio al 10% sobre carbón (1,579 g, 0,742 mmol), óxido de platino (IV) (0,011 g, 0,049 mmol) y una pequeña cantidad de ácido acético para humedecer los catalizadores bajo corriente de nitrógeno. A continuación, se añadió 2-hidroxi-6-metil-4-(trifluorometil)-3-piridincarbonitrilo (2,0 g, 9,89 mmol) seguido de ácido acético (175 ml) mientras estaba bajo atmósfera de nitrógeno. El contenido se selló, se colocó en un agitador Parr, y se hizo reaccionar a 40 psi de H₂ durante aproximadamente 6 horas, manteniendo la presión de H₂ entre 20 y 40 psi (el recipiente se rellenó dos veces). El recipiente se purgó con nitrógeno y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y la almohadilla de filtro se lavó adicionalmente con una pequeña cantidad de ácido acético. Los volátiles se eliminaron en vacío para proporcionar un residuo, que se secó bajo alto vacío durante 45 min. El sólido se suspendió en HCl concentrado (12 ml), se agitó y se filtró (se eliminó el NaCl). El filtrado claro se concentró en vacío y el residuo se secó bajo alto vacío. El sólido recogido se suspendió en HCl concentrado (2 ml) y se diluyó con EtOH (13 ml). El contenido se agitó (es decir, espátula) y se almacenó a aproximadamente 0°C (es decir, congelador) durante 30 min para dar un sólido de color blanco. El sólido se filtró y se lavó con etanol frío (5 ml). El sólido se filtró y se secó en horno de vacío durante 1 h. El producto final se recogió como 0,95 g (40%). LCMS E-S (M+H) = 206,9. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,31 (s, 3H), 3,87 (d, J= 5,05 Hz, 2H), 6,41 (s, 1H), 8,12-8,37 (m, 3H).

Intermedio 10

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



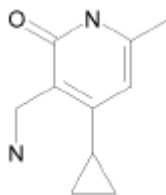
5

Etapa 1

A una suspensión agitada de CrCl_2 (58 g, 472,8 mmol en THF (1.500 ml) se añadió una solución de THF (500 ml) de 1,1-dicloro-2-propanona (10 g, 78,8 mmol) y ciclohexanocarbaldehído (8,84 g, 78,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, y, a continuación, se inactivó mediante la adición de HCl 1,0 M. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró en vacío. El residuo bruto (10 g) se añadió a una solución de DMSO (150 ml) que contenía t-BuOK (7,5 g, 65,7 mmol) y cianoacetamida (6,1 g, 72,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió t-BuOK adicional (22,5 g, 197,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de oxígeno durante 1 h adicional. El contenido se purgó con argón, se diluyó con 4 volúmenes de H_2O y a continuación 5 volúmenes de HCl 4 N, que se añadieron lentamente. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 4-ciclohexil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo como 4,5 g (32%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,25 (s, 1H), 2,61-2,65 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,66-1,79 (m, 4H), 1,24-1,46 (m, 6H).

Etapa 2

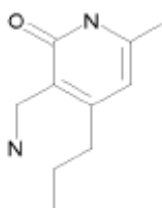
A una solución de THF enfriada en baño de hielo (100 ml) del producto de la etapa 1 (2 g, 9,26 mmol) se añadieron NaBH_4 (0,81 g, 21,3 mmol), e I_2 (2,3 g, 9,26 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, y, a continuación, se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de enfriar a 0°C , la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición lenta de HCl 3N (1 ml). La mezcla de reacción se concentró en vacío y el producto crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar el compuesto del título como un sólido (sal de TFA), 0,5 g (25%). LCMS E-S (M+H) = 221,1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,8-11,9 (br s, 1H), 7,80-7,93 (br s, 3H), 6,07 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,67-2,75 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,58-1,72 (m, 5H), 1,19-1,41 (m, 5H).

Intermedio 11**Clorhidrato de 3-(aminometil)-4-ciclopropil-6-metil-2(1H)-piridinona**

30

El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el intermedio 10 (etapa 2) a partir de 4-ciclopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo (5 g, 28,7 mmol). El producto se recogió en forma de una sal de TFA, 0,50 g. LCMS E-S (M+H) = 179,1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,76 - 11,78 (br s, 1H), 7,82 - 7,92 (br s, 3H), 5,61 (s, 1H), 3,94 - 3,99 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,98 - 2,05 (m, 1H), 0,95 - 1,01 (m, 2H), 0,74 - 0,79 (m, 2H).

35

Intermedio 12**3-(aminometil)-6-metil-4-propil-2(1H)-piridinona**

40

Etapla 1

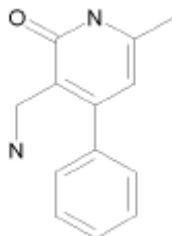
A una solución de DMSO (300 ml) que contenía t-BuOK (20 g, 178 mmol) y cianoacetamida (16,5 g, 196 mmol) se añadió (3E)-3-hepten-2-ona (20 g, 178 mmol), y el contenido se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió t-BuOK adicional (60 g, 534 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en una atmósfera de oxígeno durante 1 h adicional. La mezcla de reacción se purgó con argón, se diluyó con 4 volúmenes de H₂O y a continuación 5 volúmenes de HCl 4 N, que se añadieron lentamente. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el producto como 10 g (32%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,25 - 12,40 (br s, 1H), 6,18 (s, 1H), 2,53 (t, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,57 - 1,64 (m, 2H), 0,84 (t, 3H).

Etapla 2

El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el intermedio 10 (etapa 2) a partir del producto de la etapa 1 (2 g, 11,2 mmol). El producto se recogió como 1,2 g (60%). LCMS E-S (M+H) = 181,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,85 - 7,95 (br s, 3H), 5,99 (s, 1H), 3,80 - 3,85 (m, 2H), 2,42 (t, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,43 - 1,49 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

Intermedio 13

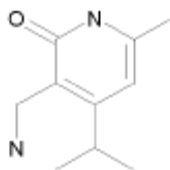
3-(aminometil)-6-metil-4-fenil-2(1H)-piridinona



El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el intermedio 12 (etapas 1 y 2) a partir de (3E)-4-fenil-3-buten-2-ona (20 g, 137 mmol). El intermediario nitrilo bruto se obtuvo como 10 g (35%), de los cuales 4 g de este intermediario putativo se convirtieron en el compuesto del título 1,2 g como una sal de TFA. LCMS E-S (M+H) = 215,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,2 - 12,3 (br s, 1H), 7,88 - 8,00 (br s, 3H), 7,43 - 7,51 (m, 3H), 7,29 - 7,38 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 3,67 - 3,70 (m, 2H), 2,23 (s, 3H).

Intermedio 14

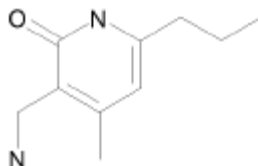
3-(aminometil)-6-metil-4-(1-metiletil)-2(1H)-piridinona



El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el intermedio 12 (etapas 1 y 2) a partir de (3E)-5-metil-3-hexen-2-ona (20 g, 137 mmol). El intermediario nitrilo bruto se obtuvo como 7 g (22%), de los cuales 3 g de este intermediario putativo se convirtieron en el compuesto del título 1,3 g como una sal de TFA. LCMS E-S (M+H) = 181,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,8 - 11,9 (br s, 1H), 7,86 - 7,96 (br s, 3H), 6,10 (s, 1H), 3,82 - 3,86 (m, 2H), 3,02 - 3,09 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,08 (d, 6H).

Intermedio 15

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

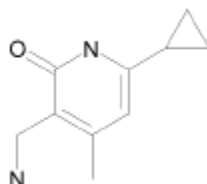


Etapas 1

5 A una solución de NaNH_2 (32,5 g, 862 mmol) en éter anhidro (500 ml) a 30°C se añadió, gota a gota, una mezcla de éster etílico de ácido butírico (50 g, 431 mmol) y acetona (37,5 g 646,5 mol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo con agitación. Se añadió éter adicional y las capas se separaron. La capa acuosa se acidificó a pH 5,0 con HCl 2 N y, a continuación, a pH 7,5 con Na_2CO_3 . A continuación, la capa acuosa se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío. El producto bruto (20 g, 156 mmol) y 2-cianoacetamida (13,12 g, 156 mmol) se suspendieron en EtOH (160 ml) a 10 75°C , seguido de la adición de piperidina (13,2 g, 156 mmol). El contenido se agitó y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido recogido se suspendió en agua y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y se secó para dar 4-metil-2-oxo-6-propil-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo (11 g, 40%). LCMS E-S (M+H) = 181,1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,3 - 12,4 (br s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,50 (t, 2H), 1,63 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

Etapas 2

15 Se colocaron acetato de sodio (3,5 g, 42,6 mmol), paladio sobre carbono (0,81 g) y óxido de platino (0,1 g) en una botella de Parr seca purgada con nitrógeno, seguido por la adición de una pequeña cantidad de ácido acético (para humedecer los catalizadores). Una solución de 4-metil-2-oxo-6-propil-1,2-dihidro-piridin-3-carbonitrilo (5 g, 28 mmol) en ácido acético se añadió a la botella Parr seguido de ácido acético adicional (200 ml). El recipiente se tapó, se colocó en un aparato Parr y se hidrogenó a 45 psi durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (sal de TFA) en 4,1 g. LCMS E-S (M+H) = 181,1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,8 - 11,9 (br s, 1H), 7,83 - 7,88 (br s, 3H), 5,99 (s, 1H), 3,77 - 3,81 (m, 2H), 2,37 (t, 2H), 1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

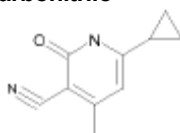
Intermedio 16**3-(aminometil)-6-ciclopropil-4-metil-2(1H)-piridinona**

30

Etapas 1**1-ciclopropil-1,3-butanodiona**

35 A una disolución en agitación de THF (100 ml) se suspendió tert-butoxido de potasio (5,60 g, 49,5 mmol), seguido de una mezcla de ciclopropil metil cetona (3,27 ml, 33 mmoles) y acetato de etilo (9,69 ml, 99 mmol) en 30 ml de THF a 35°C , mediante un embudo de adición durante un período de 25 minutos. El contenido se calentó y se agitó a 60°C . Después de 3 h, el contenido se retiró del calentamiento, y se dejó agitar con enfriamiento a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente con 30 ml de HCl 2 N y se agitó durante 10 min. La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró en vacío. El aceite crudo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: 0 a 15% de EtOAc en hexanos) con una buena separación para dar el producto deseado como un aceite de color amarillo claro, 3,9 g con una pureza de ~75% (disolvente residual), para un rendimiento global del 70%. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,89 - 0,96 (m, 2 H), 1,09-1,15 (m, 2 H), 1,59-1,69 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 5,63 (s, 1 H), 15,5 - 16,0 (br s, 1H).

40

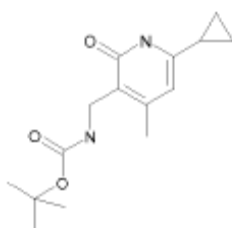
Etapas 2**6-ciclopropil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo**

45

A una disolución en agitación de etanol (5 ml) se suspendieron 1-ciclopropil-1,3-butanodiona (505 mg, 3,00 mmol) y cianoacetamida (252 mg, 3,00 mmol), y el contenido heterogéneo se calentó hasta la homogeneidad (aproximadamente 75°C). A continuación, se añadió piperidina (0,395 ml, 4,00 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, momento en el que se produjo la precipitación. El precipitado sólido se filtró y se dejó a un lado. El filtrado se concentró en vacío y el residuo oleoso se trató con EtOAc mínimo y a continuación 10 ml de hexanos para proporcionar una 2ª cosecha de sólido. Los cultivos de producto sólido se combinaron, se suspendieron en agua (7 ml), se agitaron vigorosamente y se filtraron en vacío para dar un sólido casi blanco como 380 mg (73%). LCMS E-S (M+H) = 175,1. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,01 - 1,09 (m, 2 H), 1,28 (dd, J=8,59, 2,27 Hz, 2 H), 1,95-2,01 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 5,82 (s, 1 H).

Etapa 3

[(6-ciclopropil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil] carbamato de 1,1-dimetiletilo



Se añadió 6-ciclopropil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo (0,35 g, 2,01 mmol) a metanol (20 ml) y el contenido en agitación se enfrió a -10°C. A continuación, se añadió di-tert-butiloxycarbonilo (0,933 ml, 4,02 mmol) y la suspensión se agitó durante 15 min. A continuación, se añadió en NiCl₂·6H₂O (0,055 g, 0,201 mmol) como un sólido y se agitó durante 5 min. A continuación, se añadió NaBH₄ (0,532 g, 14,06 mmol) en 6 porciones con incrementos de 5 min. entre cada porción. Tras completar la adición (aproximadamente 30 minutos), el baño de hielo se retiró y el contenido se agitó con calentamiento a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se devolvió a -10°C, seguido por la adición de 3 porciones más de NaBH₄ (0,532 g, 14,06 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El contenido se desactivó mediante adición de dietililen amina (0,218 ml, 2,01 mmol) y se agitó durante 45 min. a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron en vacío y el residuo se suspendió en EtOAc y NaHCO₃ sat. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ adicional. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 10% de metanol en diclorometano). El producto recogido se secó bajo alto vacío durante 1 h y, a continuación, se trató con éter y se filtró. Después de secar en un horno de vacío a 45°C durante 2 h, el producto se recogió como 0,28 g (50%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,73 - 0,80 (m, 2 H), 0,88 - 0,96 (m, 2 H), 1,36 (s, 9 H), 1,70 - 1,82 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 3,95 (d, J=5,31 Hz, 2 H), 5,66 (s, 1 H), 6,51 (t, J=4,80 Hz, 1 H), 11,50 (br. s., 1H).

Etapa 4

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

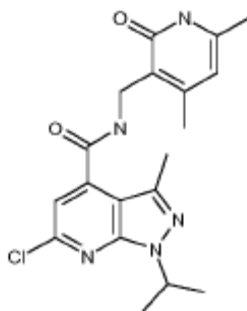
Se añadió [(6-ciclopropil-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,28 g, 1,006 mmol) a EtOAc (9 ml) y metanol (1,0 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, seguido de la adición de HCl 4 M en dioxano (5,03 ml, 20,12 mmol) y el contenido se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, los volátiles se retiraron en vacío para proporcionar un sólido. El sólido se trituró con éter, se filtró y se secó en un horno de vacío a 45°C durante 4 h. El compuesto del título se recogió como 0,22 g (rendimiento 100%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,78 - 0,86 (m, 2 H), 0,95 - 1,03 (m, 2 H), 1,83 (tt, J=8,46, 5,05 Hz, 1 H), 2,16 - 2,22 (m, 3 H), 3,75 (q, J=5,47 Hz, 2 H), 5,79 (s, 1 H), 8,02 (br. s., 3 H), 11,92 (br. s., 1 H).

Ejemplo de Referencia 2

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

45

5



10

15

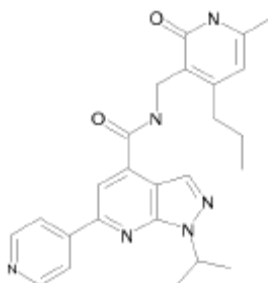
Ácido 6-cloro-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico (1.324 mg, 5,22 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona, HCl (1.329 mg, 7,05 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (1.066 mg, 7,83 mmol) se agitaron en 10 ml de DMSO durante 10 minutos bajo nitrógeno. Se añadió N-metilmorfolina (2,3 ml, 20,88 mmol) junto con EDC (1.501 mg, 7,83 mmol) y la mezcla se tornó de color amarillo oscuro. Después de unas pocas horas, los sólidos precipitaron y el contenido se hizo muy espeso, por lo tanto, se añadieron 10 ml de DMSO para facilitar la agitación. El contenido se agitó a TA durante la noche. A continuación, se añadió hielo-agua y a continuación 10% de K_2CO_3 (PH ~ 8-9). El contenido se agitó a TA durante 30 min y, a continuación, se dejó reposar a TA durante otros 30 min. El contenido se filtró, se lavó con agua y se secó en vacío. El compuesto del título se recogió como 1,67 g (81%) y se usó sin purificación adicional. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,44 (d, 6 H), 2,12 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 4,34 (d, J=5,05 Hz, 2 H), 5,05 (quin, J=6,63 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 8,78 (t, J=4,93 Hz, 1 H), 11,53 (br. s., 1 H). LCMS E-S (M+H) = 388,1.

Ejemplo de referencia 11

20

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

25



30

35

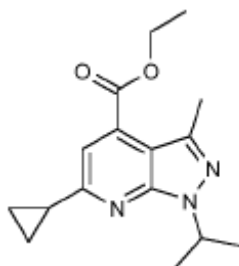
Ácido 1-(1-metiletil)-6-(4-piridinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico (150 mg, 0,531 mmol) 3-(aminometil)-6-metil-4-propil-2(1H)-piridinona (115 mg, 0,531 mmol), EDC (122 mg, 0,638 mmol), HOAt (72,3 mg, 0,531 mmol) y N-metilmorfolina (0,233 ml, 2,12 mmol) se suspendieron en DMF (5 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el contenido se filtró. La torta de filtración se lavó con agua adicional (2x). El sólido bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (fase móvil: 10-30% de ACN en H_2O , 0,1% de TFA). A continuación, el sólido aislado se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado y se lavó con EtOAc (5 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino, 0,060 g (24%). LCMS E-S (M+H) = 445,3. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,84 - 0,92 (m, 3 H), 1,47 - 1,54 (m, 2 H), 1,57 (d, J=6,82 Hz, 6 H), 2,14 (s, 3H), 2,48 - 2,52 (m, 2H), 4,42 - 4,49 (m, 2 H), 5,33 - 5,43 (m, 1 H), 5,90 - 5,96 (m, 1 H), 8,28 - 8,37 (m, 3 H), 8,44 - 8,48 (m, 1 H), 8,82 - 8,87 (m, 2 H), 8,99 - 9,04 (m, 1 H), 11,58 (s, 1 H).

40

Intermedio 33

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

5

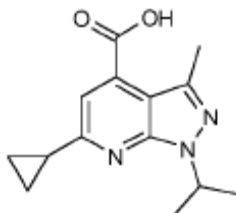


10

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

Intermedio 46

15

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

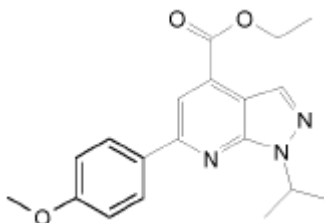
20

A una solución de 6-ciclopropil-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxilato de etilo (200 mg, 0,696 mmol) en etanol (5 ml) se añadió hidróxido de sodio (2,088 ml, 2,088 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y, a continuación, se acidificó con ácido acético. El contenido se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El producto final se obtuvo como 0,17 g (94%). LCMS E-S (M+H) = 260,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,97 - 1,12 (m, 4 H) 1,44 (d, J=6,57 Hz, 6 H) 2,27 - 2,38 (m, 1 H) 2,55 (s, 3 H) 5,07 (quin, J=6,69 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 13,30 - 14,08 (m, 1 H).

25

Intermedio 61**1-(1-metiletil)-6-[4-(metiloxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxilato de etilo**

30



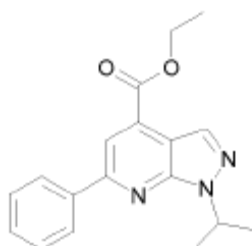
35

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

40

Intermedio 90**1-(1-metiletil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxilato de etilo**

5



10

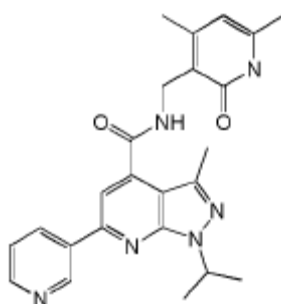
El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el producto intermedio 61 usando 2,4-dioxo-4-fenilbutanoato de etilo (5 g, 22,7 mmol), 1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-amina (2,84, 22,7 mmol), benceno (70 ml) y ácido acético (44 ml). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: del 0 al 100% de EtOAc/hexanos) para dar 6,72 g (95%) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS E-S (M+H) = 310,5. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 8,17 - 8,28 (m, 3H), 7,49 - 7,64 (m, 3H), 5,38 (quin, J= 6,69 Hz, 1H), 4,49 (q, J= 7,07 Hz, 2H), 1,57 (d, J= 6,57 Hz, 6H), 1,44 (t, 3H).

Ejemplo 126

15

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida

20



25

En un tubo sellable de 25 ml bajo nitrógeno se combinaron 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil) metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida (90 mg, 0,23 mmol) y ácido 3-piridinilborónico (42,8 mg, 0,35 mmol) en dioxano/agua (3:1 ml). Se añadió aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (9,47 mg, 0,012 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió carbonato sódico (58,5 mg, 0,7 mmol), el recipiente se selló y la mezcla insoluble se calentó en un microondas a 110°C durante 20 min. Tras enfriar, se añadió agua y los sólidos precipitados se filtraron, se disolvieron en DCM y se purificaron mediante cromatografía SiO₂ (eluyente: gradiente 0 a 80:20:2 DCM/MeOH/NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron y se suspendieron en EtOH/EtOAc (1:1). El contenido se sonicó, los sólidos que precipitaron se filtraron, se lavaron con hexanos y se secaron para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (78 mg, 77%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,53 (br. s., 1 H) 9,39 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,76 (t, J=5,05 Hz, 1 H) 8,69 (dd, J=4,67, 1,64 Hz, 1 H) 8,57 (dt, J=8,27, 1,80 Hz, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,57 (dd, J=8,08, 5,56 Hz, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,28 (quin, J=6,69 Hz, 1 H) 4,41 (s, 1 H) 4,39 (s, 1 H) 2,46 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,52 (s, 3 H) 1,51 (s, 3 H); LC-MS (ES) m/z = 431,1 [M+H]⁺.

35

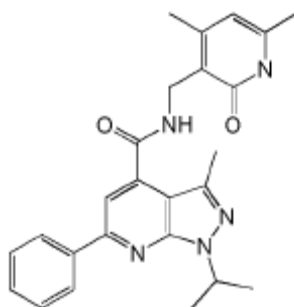
Los ejemplos 127-129 se prepararon a partir de 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida y el reactivo de ácido borónico apropiado usando las condiciones descritas en el ejemplo anterior. Las temperaturas de calentamiento estaban comprendidas entre 100-110°C, y se realizaron trituraciones del producto usando EtOH/EtOAc o EtOAc/hexanos.

Ejemplo 127

40

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida

5



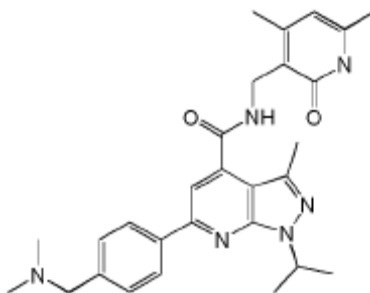
10

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,53 (s, 1 H) 8,76 (t, $J=4,93$ Hz, 1 H) 8,22 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,47 - 7,57 (m, 3 H) 5,89 (s, 1 H) 5,26 (quin, $J=6,69$ Hz, 1 H) 4,40 (s, 1 H) 4,39 (s, 1 H) 2,45 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,52 (s, 3 H) 1,50 (s, 3H). LC-MS (ES) m/z = 429,9[M+H] $^+$.

Ejemplo 128

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-((dimetilamino)metil)fenil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida

15



20

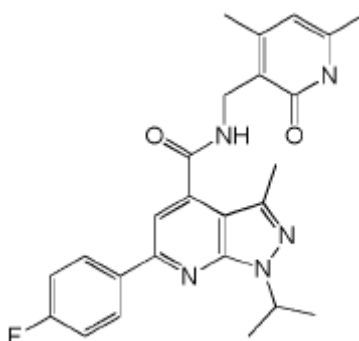
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,52 (s, 1 H) 8,74 (t, $J=5,05$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,26 (quin, $J=6,63$ Hz, 1 H) 4,40 (br. s., 1 H) 4,39 (br. s., 1 H) 3,46 (s, 2 H) 2,45 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,18 (s, 6 H) 2,08 - 2,14 (m, 3 H) 1,51 (s, 3 H) 1,50 (s, 3 H). LC-MS (ES) m/z = 487,1[M+H] $^+$.

Ejemplo 129

25

N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida

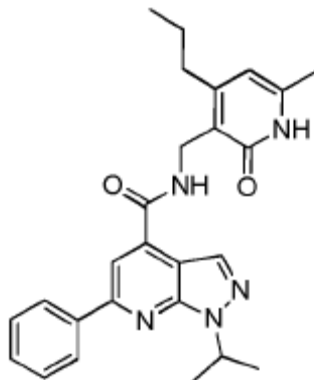
30



35

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,53 (s, 1 H) 8,74 (t, $J=4,93$ Hz, 1 H) 8,25 - 8,30 (m, 2 H) 7,69 (s, 1 H) 7,34 - 7,40 (m, 2 H) 5,89 (s, 1 H) 5,25 (quin, $J=6,69$ Hz, 1 H) 4,40 (s, 1 H) 4,39 (s, 1 H) 2,45 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,51 (s, 3 H) 1,50 (s, 3 H). LC-MS (ES) m/z = 447,8 [M+H] $^+$.

Ejemplo 130

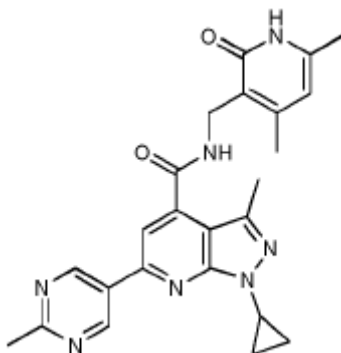
1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida

5

10 Se suspendió 1-(1-metiletil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxilato de etilo (270 mg, 0,873 mmol) en THF (1.913 μ l) y metanol (6.378 μ l). A la mezcla se añadió NaOH 3N (436 μ l, 1,309 mmol) y el contenido se calentó sobre un bloque de aluminio a 55°C durante la noche. El disolvente se eliminó en vacío. El residuo naranja restante se disolvió con agua (10 ml) y se enfrió con agitación en un baño de hielo. El contenido se acidificó mediante adición gota a gota de HCl 1 N hasta que la precipitación cesó. El sólido de color blanco se recogió mediante filtración en vacío y la torta de filtración se secó al

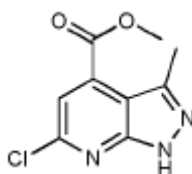
15 aire, bajo vacío durante la noche. El sólido de color blanco se añadió a un vial de 20 ml seguido de 3-(aminometil)-6-metil-4-propil-2(1H)-piridinona (208 mg, 0,960 mmoles), clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimada (251 mg, 1,309 mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol hidrato (202 mg, 1,309 mmol) y DMSO (4 ml). A la misma se añadió una barra de agitación magnética y 4-metilmorfolina (618 mg, 6,11 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los contenidos de reacción se vertieron lentamente sobre una solución acuosa de Na₂CO₃ saturado (6

20 ml) y agua (20 ml) y se agitó en un baño de hielo. La suspensión resultante se agitó durante 20 minutos. El sólido se recogió mediante filtración en vacío y se secó a alto vacío durante la noche. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino (388 mg, 99%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (t, J = 3,92 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,23 - 8,29 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,46 - 7,62 (m, 3H), 5,93 (s, 1H), 5,34 (quin, J = 6,63 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 4,55 Hz, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,56 (d, J = 6,57 Hz, 6H), 1,45 - 1,54 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,20 Hz, 3H). LCMS(ES) [M+H]⁺ 444,3.

Ejemplo 131**1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-(2-metil-5-pirimidinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida**

30

35

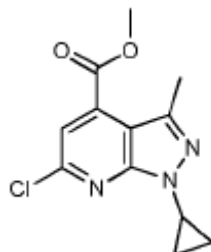
a) 6-cloro-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxilato de metilo

40

1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-6-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxilato de etilo (2 g, 7,21 mmol) y oxiclورو de fósforo 10 ml, 107 mmol) se calentaron a 100°C durante 32 horas. Se añadió hielo y el contenido se extrajo con EtOAc. Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró en vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: del 0% al 50% de gradiente EtOAc:Hex). El producto se recogió como 310 mg. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,38 (t, $J=7,20$ Hz, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 4,44 (q, $J=7,16$ Hz, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 13,82 (br. s., 1 H). LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 240,1

5 **b) 6-cloro-1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxilato de metilo**



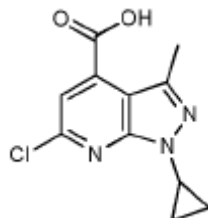
10

A una suspensión de 6-cloro-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxilato de metilo (510 mg, 2,260 mmol), ácido ciclopropilborónico (388 mg, 4,52 mmoles), carbonato de sodio (479 mg, 4,52 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (150 ml) se añadió una suspensión de acetato de cobre (II) (411 mg, 2,260 mmol), 2,2'-bipiridina (353 mg, 2,260 mmol) en 1,2-dicloroetano caliente. El contenido se calentó a 70°C durante 16 horas. Se añadieron ácido ciclopropilborónico (388 mg, 4,52 mmol), carbonato de sodio (479 mg, 4,52 mmol) seguido de acetato de cobre (II) (411 mg, 2,260 mmol), 2,2'-bipiridina (353 mg, 2,260 mmol) en 1,2-dicloroetano caliente y se calentó a 70°C durante 16 horas. El contenido se enfrió a temperatura ambiente seguido de la adición de 100 ml de solución NH_4Cl saturada y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: del 0% al 20% de gradiente EtOAc:Hex). El producto se recogió como 310 mg. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 - 1,26 (m, 4 H), 2,53 (s, 3 H), 3,75 - 3,91 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 7,55 (s, 1 H). LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266,0

15

20

c) Ácido 6-cloro-1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico

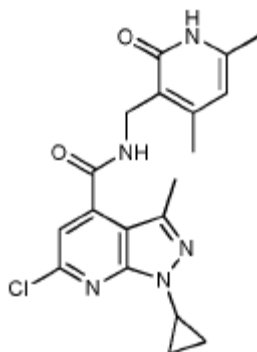


25

A una solución de 6-cloro-1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxilato de metilo (370 mg, 1,393 mmol) en etanol (30 ml) se añadió hidróxido de sodio 1N (1,393 ml, 1,393 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 horas. El disolvente se eliminó en vacío, el residuo se disolvió en 20 ml de agua y se acidificó con ácido acético. El contenido se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío. El producto se recogió como 297 mg. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77 - 1,43 (m, 4 H), 2,55 (s, 3 H), 3,63 - 4,15 (m, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 14,18 (br. s., 1 H). LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252,4

30

35 **d) 6-cloro-1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida**



40

5 Ácido 6-cloro-1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico (297 mg, 1,180 mmol), 3-(aminometil)-4,6-dimetil-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona (289 mg, 1,534 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (321 mg, 2,360 mmol), EDC (452 mg, 2,360 mmol) y N-metilmorfolina (0,519 ml, 4,72 mmol) se suspendieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron 25 ml de agua y se dejó agitar durante 10 minutos. El contenido se filtró y se secó. El producto se recogió como 455 mg. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,01 - 1,22 (m, 4 H), 2,12 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 3,74 - 3,87 (m, 1 H), 4,33 (d, J=5,05 Hz, 2 H), 5,88 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 8,79 (t, J=4,67 Hz, 1 H), 11,53 (br. s., 1 H). MS(ES) [M+H]⁺ 385,9

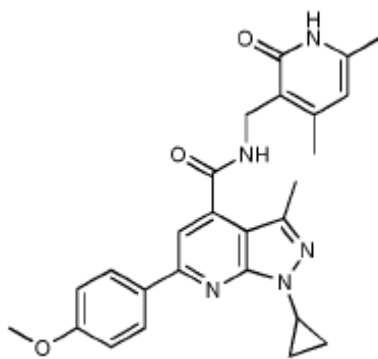
10 **e) 1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-(2-metil-5-pirimidinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida**

15 Una mezcla de 6-cloro-1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida (85 mg, 0,220 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (58,2 mg, 0,264 mmol), carbonato de sodio (0,330 ml, 0,661 mmol), 1,2-dimetoxietano (DME) (3 ml) y agua (1 ml) se añadió a un vial de microondas y se desgasificó durante 10 minutos. A continuación, se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-palladium(II) diclorometano (14,39 mg, 0,018 mmol). El contenido se irradió a 140°C durante 10 minutos. Se añadió agua y el material insoluble se separó mediante filtración. Este material insoluble se disolvió en acetonitrilo y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: del 0% al 20% (MeOH:NH₄OH/9:1):DCM). El producto se recogió como 23 mg. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,00 - 1,34 (m, 4 H), 2,12 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 3,99 (dt, J=7,26, 3,57 Hz, 1 H), 4,39 (d, J=5,05 Hz, 2 H), 5,89 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H), 11,53 (br. s., 1 H). LCMS(ES) [M+H]⁺ 444,2

20 Los Ejemplos 132-134 se prepararon usando los procedimientos generales descritos para el compuesto anterior usando 6-cloro-1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida y el reactivo de ácido borónico apropiado.

Ejemplo 132

25 **1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[4-(metiloxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida**

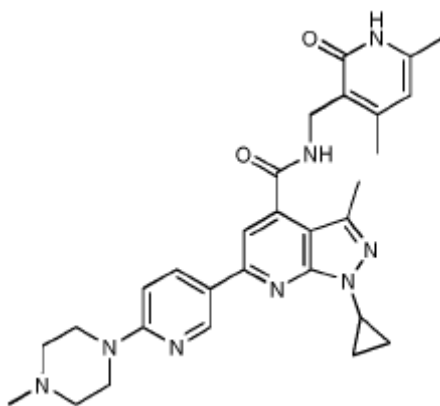


35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,95 - 1,34 (m, 4 H), 2,12 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 3,85 - 4,01 (m, 4 H), 4,38 (d, J=5,05 Hz, 2 H), 5,89 (s, 1 H), 7,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 8,53 (dd, J=8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,72 (t, J=4,93 Hz, 1 H), 9,03 (d, J=2,27 Hz, 1 H), 11,53 (s, 1 H). LCMS(ES) [M+H]⁺ 459,2

Ejemplo 133

40 **1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida.**

5



10

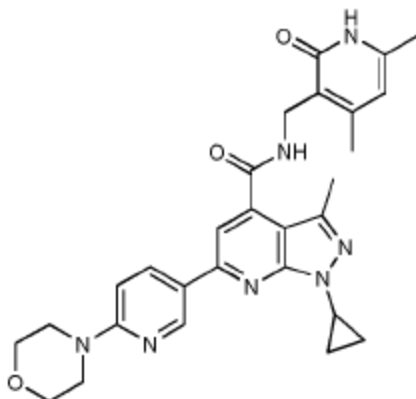
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,99 - 1,24 (m, 4 H), 2,12 (s, 3 H), 2,21 - 2,29 (m, 6 H), 2,38 (s, 3 H), 2,45 (br. s., 4 H), 3,63 (br. s., 4 H), 3,93 (m, $J=7,26, 7,26, 3,79, 3,66$ Hz, 1 H), 4,38 (d, $J=5,05$ Hz, 2 H), 5,88 (s, 1 H), 6,98 (d, $J=9,09$ Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 8,35 (dd, $J=9,09, 2,53$ Hz, 1 H), 8,70 (t, $J=5,05$ Hz, 1 H), 8,98 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H), 11,52 (s, 1 H). LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 527,1

Ejemplo 134

15

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

20



25

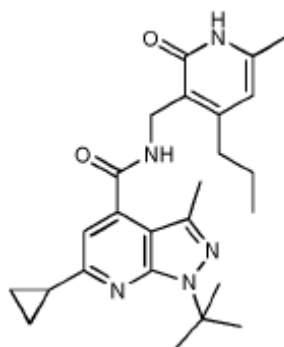
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,03 - 1,32 (m, 4 H), 2,12 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 3,49 - 3,64 (m, 4 H), 3,68 - 3,79 (m, 4 H), 3,93 (m, $J=7,29, 7,29, 3,92, 3,73$ Hz, 1 H), 4,38 (d, $J=5,05$ Hz, 2 H), 5,88 (s, 1 H), 6,98 (d, $J=8,84$ Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,38 (dd, $J=8,97, 2,40$ Hz, 1 H), 8,70 (t, $J=4,93$ Hz, 1 H), 9,00 (d, $J=2,53$ Hz, 1 H), 11,52 (s, 1 H). LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 514,2

Ejemplo 135

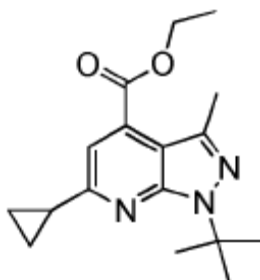
30

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

35

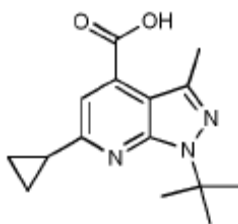


5 **a) 6-ciclopropil-1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxilato de etilo**



10 1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-1H-pirazol-5-amina (166 mg, 1,086 mmol), (3Z)-4-ciclopropil-4-hidroxi-2-oxo-3-tuenoato de etilo (200 mg, 1,086 mmol) y ácido acético (10 ml) se calentaron a reflujo durante 2 horas. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: del 0% al 7% de EtOAc:Hex). El producto se recogió como 278 mg. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,07 (dt, 2 H), 1,13 - 1,20 (m, 2 H), 1,46 (t, J=7,20 Hz, 3 H), 1,78 (s, 9 H), 2,18 (m, J=7,99, 7,99, 4,74, 4,55 Hz, 1 H), 2,65 (s, 3 H), 4,47 (q, J=7,07 Hz, 2 H), 7,43 (s, 1 H). LCMS(ES) [M+H]⁺ 302,2

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



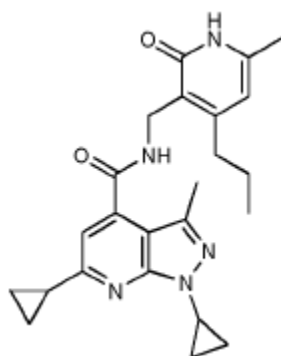
20 A una solución de 6-ciclopropil-1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxilato de etilo (278 mg, 0,922 mmol) en etanol (30 ml) se añadió hidróxido de sodio (3,69 ml, 3,69 mmol) y el contenido se calentó a reflujo durante 2 horas. El disolvente se eliminó en vacío, el residuo se disolvió en 20 ml de agua y se acidificó mediante adición de ácido acético. El contenido se extrajo con EtOAc (4x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El producto se recogió como 233 mg. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,97 - 1,12 (m, 4 H), 1,69 (s, 9 H), 2,22 - 2,41 (m, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 7,45 (s, 3 H). LCMS(ES) [M+H]⁺ 274,2

25 **b) 6-ciclopropil-1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida**

30 Ácido 6-ciclopropil-1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico (53 mg, 0,194 mmol), 3-(aminometil)-6-metil-4-propil-2(1H)-piridinona (71,3 mg, 0,242 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (52,8 mg, 0,388 mmol), EDC (74,3 mg, 0,388 mmol) y N-metilmorfolina (0,085 ml, 0,776 mmol) se suspendieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (10 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron 25 ml de agua y se agitó durante 10 minutos. El contenido se filtró y se secó, y se recogió como 70 mg. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,93 (t, J=7,33 Hz, 3 H), 0,96 - 1,09 (m, 4 H), 1,54 (m, J=7,52, 7,52, 7,52, 7,52, 7,33 Hz, 2 H), 1,68 (s, 9 H), 2,12 (s, 2 H), 2,17 - 2,27 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,5(2H), 4,34 (d, J=5,05 Hz, 2 H), 5,89 (s, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 8,54 (t, J=4,80 Hz, 1 H), 11,50 (s, 1 H). LCMS(ES) [M+H]⁺ 436,1.

35 **Ejemplo 136**

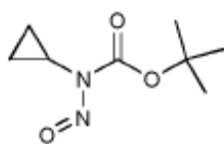
40 **1,6-diciclopropil-3-metil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida**



5

a) 1,1-dimetiletil-ciclopropil(nitroso)carbamato

10

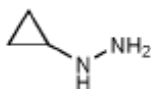


15

Se añadió tetrafluoroborato de nitrosonio (2,415 g, 20,67 mmol) en varias porciones a una solución enfriada (-30°C) de ciclopropilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (2,5 g, 15,90 mmol) en piridina anhidra (4 ml) y acetonitrilo (40 ml). La solución se agitó a -30°C durante 30 minutos y, a continuación, a 0°C durante 2 horas. Se añadieron agua helada y EtOAc. La fase orgánica se separó y se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ 1 N, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en vacío. El producto se recogió como 2,66 g. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,37 - 0,79 (m, 4 H), 1,64 (s, 9 H), 2,18 - 2,41 (m, 1 H).

20

b) Ciclopropilhidrazina

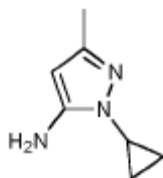


25

Se disolvió 1,1-dimetiletil-ciclopropil(nitroso)carbamato (2,63 g, 14,12 mmol) en metanol (130 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió lentamente, gota a gota, ácido clorhídrico (12,48 ml, 150 mmol). Se añadió zinc en porciones y el contenido se agitó a -78°C durante 6 horas. El contenido se filtró a través de celite. El disolvente se eliminó en vacío. El residuo se suspendió en EtOH y se concentró en vacío por triplicado (para ayudar a separar por destilación azeotrópica el azeótropo del agua). El producto se obtuvo como un semi-sólido pegajoso que todavía tenía EtOH en la muestra (5 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,34 - 0,79 (m, 5 H), 7,91 (d, 1 H), 8,87 (br. s., 2 H)

30

c) 1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-5-amina

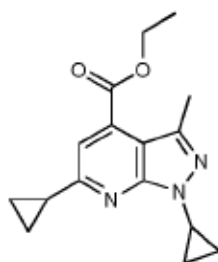


35

Se suspendieron (2Z)-3-amino-2-butenitrilo (903 mg, 11,00 mmol), ciclopropilhidrazina (1.194 mg, 11 mmol) y trietilamina (3,07 ml, 22,00 mmol) en etanol (100 ml) y se calentó a 70°C durante 16 horas. El disolvente se eliminó en vacío. El residuo se suspendió en 50 ml de NaHCO₃ saturado y se agitó durante 10 minutos. El contenido se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: del 0% al 100% de gradiente EtOAc:Hex). El producto se recogió como 310 mg. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,95 - 1,13 (m, 4 H), 2,13 (s, 3 H), 3,06 (m, J=6,95, 6,95, 3,79, 3,54 Hz, 1 H), 3,76 - 3,88 (m, 2 H), 5,24 (s, 1 H). LCMS(ES) [M+H]⁺ 138,1

40

d) 1,6-diciclopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxilato de etilo

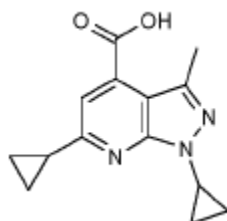


5

1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-5-amina (300 mg, 2,187 mmol), 4-ciclopropil-2,4-dioxobutanoato de etilo (403 mg, 2,187 mmol) y ácido acético (40 ml) se calentaron a eflujo durante 2 horas. El disolvente se eliminó en vacío y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: al 0 al 11% EtOAc:Hex). El producto se recogió como 310 mg. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,05 - 1,13 (m, 4 H), 1,16 - 1,21 (m, 2 H), 1,25 - 1,30 (m, 2 H), 1,46 (t, $J=7,20$ Hz, 3 H), 2,16 - 2,31 (m, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 3,78 (m, $J=7,26, 7,26, 3,79, 3,66$ Hz, 1 H), 4,47 (q, $J=7,24$ Hz, 2 H), 7,40 (s, 1 H). LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 286,2

10

e) Ácido 1,6-diciclopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico



15

A una solución de 1,6-diciclopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxilato de etilo (310 ml, 1,086 mmol) en etanol (30 ml) se añadió hidróxido de sodio (4,35 ml, 4,35 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. El disolvente se eliminó en vacío, el residuo se suspendió en agua (20 ml) y se acidificó mediante adición de ácido acético. El contenido se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío. El producto se recogió como 250 mg. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,88 - 1,31 (m, 8 H), 2,21 - 2,42 (m, 1 H), 3,83 (m, $J=7,39, 7,39, 3,79, 3,66$ Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 13,72 (br. s., 1 H). LCMS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 258,2

20

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

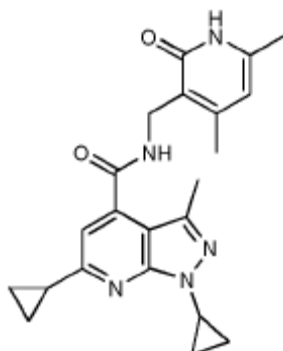
Ácido 1,6-diciclopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico (125 mg, 0,486 mmol), 3-(aminometil)-6-metil-4-propil-2(1H)-piridinona (126 mg, 0,583 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (132 mg, 0,972 mmol), EDC (186 mg, 0,972 mmol) y N-metilmorfolina (0,214 ml, 1,943 mmol) se suspendieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron 25 ml de agua y se dejó agitar durante 10 minutos. El contenido se filtró y se secó. El producto se recogió como 200 mg. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,92 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H), 1,04 (d, $J=6,06$ Hz, 8 H), 1,45 - 1,73 (m, 2 H), 2,12 (s, 3 H), 2,24 (br. s., 1 H), 2,33 (s, 3 H), 3,79 (br. s., 1 H), 4,34 (d, $J=3,79$ Hz, 2 H), 5,89 (br. s., 1 H), 6,99 (s, 1 H), 8,57 (br. s., 1 H), 11,51 (br. s., 1 H). MS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420,2

30

Ejemplo 137

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

35

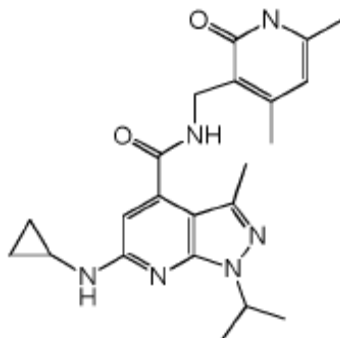


40

El compuesto del título se preparó usando el mismo procedimiento que para el ejemplo 11 (etapa f) a partir de ácido 1,6-diciclopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico y 3-(aminometil)-4,6-dimetil-2(1H)-piridinona. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,93 - 1,18 (m, 8 H), 2,11 (s, 3 H), 2,21 (s, 4 H), 2,32 (s, 3 H), 3,78 (m, J=7,33, 7,33, 3,92, 3,66 Hz, 1 H), 4,33 (d, J=5,05 Hz, 2 H), 5,87 (s, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 8,58 (t, J=4,80 Hz, 1 H), 11,50 (s, 1 H). LCMS(ES) [M+H]⁺ 392.

Ejemplo 138

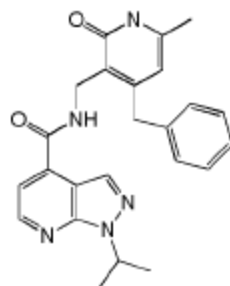
6-(ciclopropilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida



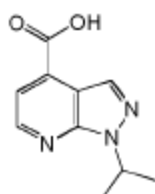
Se disolvió 6-cloro-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida (100 mg, 0,258 mmol) en 1,4-dioxano (2,6 ml) seguido de adición de carbonato de cesio (336 mg, 1,031 mmol). Después de desgasificar con nitrógeno durante 5 min, se añadió Xantphos (44,8 mg, 0,077 mmol). La mezcla se desgasificó durante 2 min, se añadió Pd₂(dba)₃ (35,4 mg, 0,039 mmol), y a continuación, se desgasificó durante 1 min. Se añadió ciclopropanamina (0,090 ml, 1,289 mmol) y el contenido se selló. La suspensión se agitó durante 3 h a 100°C (bloqueo térmico). La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en a vacío hasta obtener un residuo sólido. La capa acuosa se extrajo con 10% MeOH/DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en vacío para proporcionar un sólido. Los residuos sólidos combinados se disolvieron en DMSO y acetonitrilo enriquecido con TFA, y se purificaron mediante HPLC de fase inversa (Gradiente B: 10-70%. A: Agua + 1% de TFA. B: CH₃CN + 0,1% de TFA). El compuesto del título se recogió como 11 mg (10%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,39 - 0,47 (m, 2 H), 0,68 - 0,76 (m, 2 H), 1,39 (d, J=6,57 Hz, 6 H), 2,11 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,64 - 2,72 (m, 1 H), 4,30 (d, J=4,80 Hz, 2 H), 4,89 (quin, J=6,69 Hz, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 7,25 (d, J=3,03 Hz, 1 H), 8,41 (t, J=4,93 Hz, 1H), 11,49 (s, 1 H). LCMS(ES) [M+H]⁺ 409,1

Ejemplo 139

N-((4-bencil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida



a) Ácido 1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico



En un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó Pd/C al 10% (degussa) (0,213 g, 0,100 mmol), bajo N₂ seguido por la adición de aproximadamente 5 ml de EtOH. La suspensión se agitó seguido de la adición de ácido 6-cloro-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico (0,48 g, 2,003 mmol) y etanol (22 ml). A continuación, se añadió Et₃N (0,837 ml, 6,01 mmol) y se agitó durante 5 min en atmósfera de nitrógeno. A continuación, el contenido se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 6 h a TA. A continuación, el recipiente se lavó con nitrógeno y el contenido se diluyó con DCM (10 ml) y una pequeña cantidad de celite. El contenido se agitó durante 10 minutos, se filtró a través de celite de calidad analítica y se lavó con 10% de MeOH/DCM, EtOH, a continuación DCM. El filtrado se concentró en vacío hasta un residuo y se secó en alto vacío durante la noche. El sólido se trató con agua y se ajustó a pH 3 con HCl 1M. El contenido se filtró, se secó al aire y, a continuación, se secó en horno de alto vacío a 45°C durante 18 h. El compuesto del título se recogió como 0,326 g (78%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,52 (d, J=6,82 Hz, 6 H) 5,28 (quin, J=6,69 Hz, 1 H) 7,70 (d, J=4,55 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,73 (d, J=4,55 Hz, 1 H) 13,91 (br. s., 1 H). LCMS(ES) [M+H]⁺ 205,9

b) N-((4-bencil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida

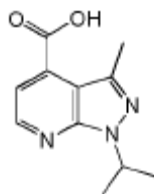
El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 11 a partir de ácido 1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico (0,060 g, 0,292 mmoles) y 3(aminometil)-6-metil-4-(fenilmetil)-2(1H)-piridinona (0,081 g, 0,307 mmol) en el que el producto obtenido se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (Gradiente B: 5-85%. A: Diclorometano. B: 10% (amoniac 2M en metanol) en cloroformo). El producto aislado se concentró a partir de MTBE (2x) para dar un sólido de color blanco (93 mg, 75%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,50 (d, J=6,57 Hz, 6 H), 2,10 (s, 3 H), 3,98 (s, 2 H), 4,45 (d, J=5,05 Hz, 2 H), 5,24 (quin, J=6,63 Hz, 1 H), 5,81 (s, 1 H), 7,12 - 7,30 (m, 5 H), 7,50 (d, J=4,55 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,61 (d, J=4,55 Hz, 1 H), 8,88 (t, J=5,05 Hz, 1 H), 11,63 (s, 1 H). LCMS(ES) [M+H]⁺ 416,0

Ejemplo 140

N-((4-bencil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida



30 **a) Ácido 1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico**



35 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 139 (etapa a) a partir de Pd/C al 10% (degussa) (0,457 g, 0,215 mmol) y ácido 6-cloro-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico (1,09 g, 4,30 mmol) en el que el tiempo de agitación fue de 4 h. Después de la acidificación a pH 3 con HCl 1 M, los contenidos se extrajeron con EtOAc (2x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en vacío. El sólido recogido se secó en un horno de vacío a 45°C durante 3 h. El producto final se recogió como 0,826 g (84%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 (d, J=6,57 Hz, 6 H), 2,63 (s, 3 H), 5,21 (quin, J=6,69 Hz, 1 H), 7,52 (d, J=4,55 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=4,55 Hz, 1 H), 13,77 (br. s., 1 H). LCMS(ES) [M+H]⁺ 220,2

N-((4-bencil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida

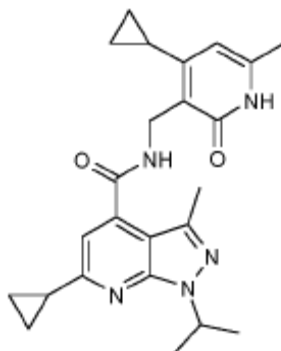
45 El compuesto del título se preparó de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 11 a partir de ácido 3-metil-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico (0,60 g, 0,274 mmol) y 3-(aminometil)-6-metil-4-(fenilmetil)-2(1H)-piridinona (0,076 g, 0,287 mmol). El producto se recogió en forma de un sólido de color blanco (92 mg, 77%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 (d, J=6,82 Hz, 6 H), 2,09 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 3,98 (s, 2 H), 4,43 (d, J=5,05 Hz, 2 H), 5,16 (quin, J=6,63 Hz, 1 H), 5,79 (s, 1 H), 7,04 (d, J=4,80 Hz, 1 H), 7,16 - 7,34 (m, 5 H), 8,49 (d, J=4,55 Hz, 1 H), 8,75 (t,

J=5,05 Hz, 1 H), 11,59 (s, 1H). LCMS(ES) [M+H]⁺ 429,9

Ejemplo 141

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

5



10

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

15

Se suspendieron ácido 6-ciclopropil-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico (150 mg, 0,578 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (118 mg, 0,868 mmol) y EDC (166 mg, 0,868 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (10 ml). A la solución se añadió en una porción N-metilmorfolina (0,191 ml, 1,735 mmol), seguido de 3-(aminometil)-4-ciclopropil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (sal de bis HCl) (189 mg, 0,752 mmol), y la reacción se agitó a TA durante 12 h. El contenido de la reacción se vertió sobre agua helada (200 ml) y se agitó durante 20 min. El contenido se filtró y se lavó con agua (10 ml) y, a continuación, con metanol/agua con hielo (10 ml/10 ml). El producto se secó para dar un sólido de color canela que se recogió como 180 mg (71%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,45 (s, 1 H) 8,64 (t, J=4,93 Hz, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 5,49 (s, 1 H) 5,04 (quin, J=6,69 Hz, 1 H) 4,52 (d, J=5,05 Hz, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 2,21 - 2,26 (m, 1 H) 2,12 - 2,17 (m, 1 H) 2,09 (s, 3 H) 1,42 (d, J=6,57 Hz, 6 H) 1,01 - 1,04 (m, 4 H) 0,95 - 1,00 (m, 2 H), 0,075-0,076 (m, 2H); LCMS: [M+H]⁺ = 420,3.

20

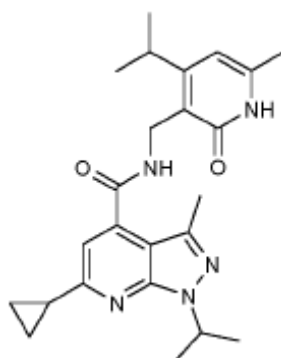
25

Los Ejemplos 142-144 se prepararon de la misma manera que ha descrito para el Ejemplo 16 etapa c usando ácido 6-ciclopropil-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico y el intermedio 3-aminometil-piridona sustituido apropiadamente.

Ejemplo 142

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

30



35

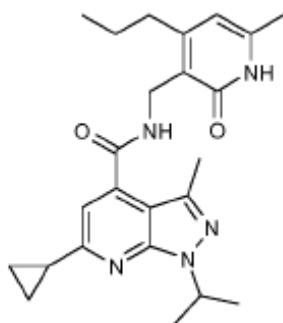
40

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,51 (br. s., 1 H) 8,60 (t, J=4,93 Hz, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 6,01 (s, 1 H) 5,04 (dt, J=13,39, 6,69 Hz, 1 H) 4,40 (d, J=4,80 Hz, 2 H) 3,18 - 3,27 (m, 1 H) 2,38 (s, 3 H) 2,19 - 2,26 (m, 1 H) 2,15 (s, 3 H) 1,42 (d, J=6,57 Hz, 6 H) 1,13 (d, J=6,82 Hz, 6 H) 1,01 - 1,05 (m, 4 H); LCMS: [M+H]⁺ = 422,3

Ejemplo 143

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

5



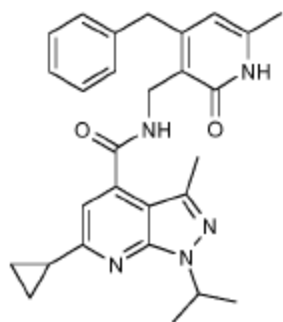
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,52 (br. s., 1 H) 8,57 (t, $J=4,80$ Hz, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 5,00-5,07 (m, 1 H) 4,35 (d, $J=5,05$ Hz, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 2,20 - 2,26 (m, 1 H) 2,13 (s, 3 H) 1,51 - 1,59 (m, 2 H) 1,42 (d, $J=6,57$ Hz, 6 H) 0,99 - 1,06 (m, 5 H) 0,93 (t, $J=7,33$ Hz, 4 H); LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 422,3$

Ejemplo 144**6-ciclopropil-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-pirazolo[3,4-**

15

b]piridin-4-carboxamida

20



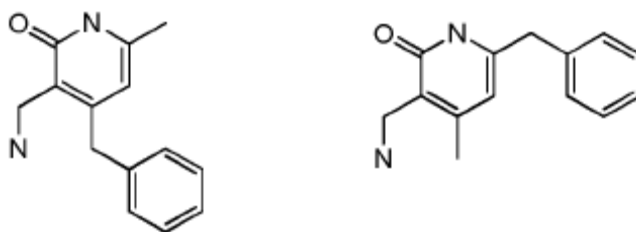
25

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,60 (br. s., 1 H) 8,66 - 8,75 (m, 1 H) 7,20 - 7,35 (m, 5 H) 6,92 (s, 1 H) 5,79 (s, 1 H) 4,90-5,04 (m, 1 H) 4,42 (d, $J=4,80$ Hz, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,01-2,21 (m, 1 H) 2,09 (s, 3 H) 1,42 (d, $J=6,82$ Hz, 6 H) 1,00 - 1,07 (m, 4 H); LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 470,3$

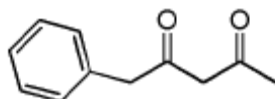
Intermedios 95 y 96

3-(aminometil)-6-metil-4-(fenilmetil)-2(1H-piridinona y 3-(aminometil)-4-metil-6-(fenilmetil)-2(1H)-piridinona

30

**a) 1-fenil-2,4-pentanediona**

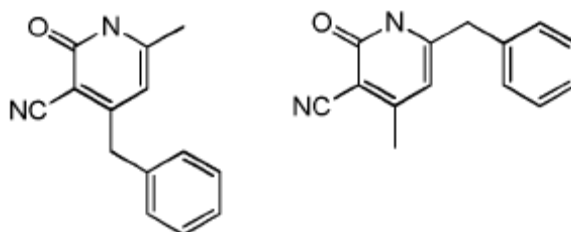
35



A una solución de NaNH_2 (19,02 g, 480 mmol) en éter anhidro (400 ml) bajo N_2 a -5°C se añadió, gota a gota, fenilacetato

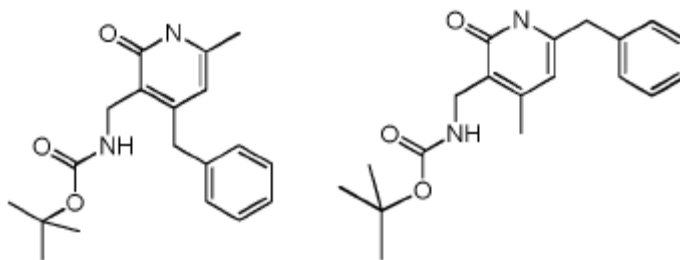
de etilo (19,2 g, 150 mmol) y, a continuación, acetona (21,23 g, 370 mmol) con agitación vigorosa. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se acidificó a pH 4,0-5,0 con HCl 1N. La capa orgánica se separó y se concentró en vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 1-fenil-2,4-pentanodiona (18,32 g, 44%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_3$) δ 15,49 (br s, 1H), 7,33-7,45 (m, 5H), 5,53 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,10 (s, 3H).

b) 6-metil-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo y 4-metil-2-oxo-6-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo



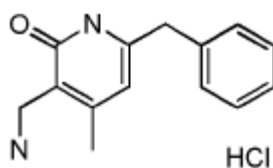
1-fenil-2,4-pentanodiona (18,32 g, 104 mmol) y cianoacetamida (8,74 g, 104 mmol) se disolvieron en EtOH (104 ml) y se calentaron hasta la homogeneidad (aproximadamente 75°C). Se añadió piperidina (8,86 g, 104 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15-30 min., seguido de enfriamiento a temperatura ambiente, tiempo durante el cual se produjo la precipitación. El contenido heterogéneo se filtró para dar un sólido que se suspendió en 200 ml de agua y se agitó vigorosamente durante 20 min. La mezcla heterogénea se filtró para dar 6-metil-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo y 4-metil-2-oxo-6-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo (12,06 g, 52%). LCMS MH^+ = 225,1 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6 (mezcla de compuestos) δ 7,21-7,31 (m, 10H), 6,06 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

a) 3-(aminometil)-6-metil-4-(fenilmetil)-2(1H)-piridinona y 3-(aminometil)-4-metil-6-(fenilmetil)-2(1H)-piridinona



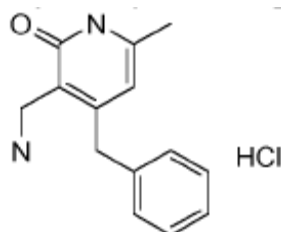
Se colocaron acetato de sodio (6,14 g, 74,8 mmol), Pd/C (0,65 g, 1 mmol) y óxido de platino (II) (45 mg, 1 mmol) en una botella Parr seca equipada con entrada de nitrógeno. Se añadió una pequeña cantidad de ácido acético para humedecer los catalizadores. Una solución de 6-metil-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo y 4-metil-2-oxo-6-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridincarbonitrilo (6 g, 26,7 mmol) en ácido acético (300 ml) al recipiente. El contenido se selló y se hidrogenó en un agitador Parr a 45 psi durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con ácido acético. El filtrado se eliminó a presión reducida. El residuo se lavó con metanol y se filtró para proporcionar una mezcla en bruto de 3-(aminometil)-6-metil-4-(fenilmetil)-2(1H)-piridinona y 3-(aminometil)-4-metil-6-(fenilmetil)-2(1H)-piridinona. La reacción se llevó a cabo por duplicado para proporcionar una recuperación de crudo total de 14,5 g. A una solución de la mezcla de productos en bruto anterior (4,0 g, 17,5 mmol) en THF (10 ml) y DMF (10 ml) se añadió anhídrido de di-tert-butoxicarbonilo (5,0 g, 23,4 mmol) y trietilamina (5,2 g, 52,5 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó con calentamiento a temperatura ambiente y, a continuación, se agitó durante 4 h adicionales. El contenido se diluyó con agua helada y, a continuación, se filtró. El sólido recogido se secó y los productos se separaron mediante HPLC para proporcionar 1,2 g de {[4-metil-2-oxo-6-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,55-1,60 (br s, 1H), 7,20-7,29 (m, 5H), 5,85 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,32 (s, 9H) y 1,0 g de {[6-metil-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,50-11,55 (br s, 1H), 7,18-7,25 (m, 5H), 5,75 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

d) Clorhidrato de -(aminometil)-4-metil-6-(fenilmetil)-2(1H)-piridinona



5 Una solución de {[4-metil-2-oxo-6-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,2 g, 3,66 mmol) en HCl 4N (en 15 ml de 1,4-dioxano) se calentó a 60°C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se secó para dar 3-(aminometil)-4-metil-6-(fenilmetil)-2(1H)-piridinona como una sal de HCl (0,725 g, 87%). LCMS MH^+ = 229,1 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,9-12,0 (br s, 1H), 7,99 (br s, 3H), 7,20 (s, 5H), 5,97 (s, 1H), 3,72-3,75 (m, 4H), 2,17 (s, 3H).

10 **e) Clorhidrato de 3-(aminometil)-6-metil-4-(fenilmetil)-2(1H)-piridinona**



15 Una solución de {[6-metil-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,0 g, 3,0 mmol) en HCl 4N (en 15 ml de 1,4-dioxano) se calentó a 60°C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se secó para dar 3-(aminometil)-6-metil-4-(fenilmetil)-2(1H)-piridinona como una sal de HCl (0,600 g, 86%). LCMS MH^+ = 229,1 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,9-12,0 (br s, 1H), 8,03 (br s, 3H), 7,16-7,30 (m, 5H), 5,84 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,10 (s, 3H).

Protocolo de Ensayo

25 Los compuestos contenidos en la presente memoria se evaluaron para determinar su capacidad para inhibir la actividad metiltransferasa de EZH2 dentro del complejo PRC2. El complejo PRC2 humano se preparó co-expresando cada una de las proteínas de 5 miembros (FLAG-EZH2, EED, SUZ12, RbAp48, AEBP2) en células Sf9 seguido de co-purificación. La actividad enzimática se midió en un ensayo de proximidad de centelleo (SPA) en el que un grupo metilo tritiado se transfiere de 3H-SAM a un residuo de lisina en la Histona H₃ de un mononucleosoma, purificado a partir de células HeLa. Los mononucleosomas se capturaron en perlas SPA y la señal resultante se leyó en un lector de placas ViewLux.

Parte A. Preparación de compuestos

1. Preparar un stock de 10 mM de compuestos a partir de sólido en DMSO al 100%.
- 30 2. Establecer una dilución en serie de 11 puntos (dilución 1:3, concentración superior 10 mM) en DMSO al 100% para cada compuesto de ensayo en una placa de 384 pocillos dejando las columnas 6 y 18 para controles DMSO.
3. Dispensar 100 nl de compuesto desde la placa de dilución en placas de reacción (Grenier Bio-One, 384-pocillos, N° Cat. 784075).

Parte B. Preparación de reactivos

35 Preparar las siguientes soluciones:

1. Tris-HCl 50 mM, pH 8: Por cada 1 l de tampón base, combinar Tris-HCl 1 M, pH 8 (50 ml) y agua destilada (950 ml).
- 2.1x Tampón de ensayo: Por cada 10 ml de tampón de ensayo 1x, combinar Tris-HCl 50 mM, pH 8 (9.958 ul), MgCl₂ 1 M (20 ul), DTT 2 M (20 ul) y Tween-20 al 10% (2 ul) para proporcionar una concentración final de Tris-HCl 50 mM, pH 8, MgCl₂ 2 mM, DTT 4 mM, 0,002% de Tween-20.
- 40 3. Solución enzimática 2x: Por cada 10 ml de solución enzimática 2x, combinar el tampón de ensayo 1x y el complejo PRC2 para proporcionar una concentración enzimática final de 10 nM.
4. Suspensión de perlas SPA: Por cada 1 ml de suspensión de perlas SPA, combinar perlas LEADSeeker revestidas de PS-PEI (40 mg) y ddH₂O (1 ml) para proporcionar una concentración final de 40 mg/ml.

5. Solución de sustrato 2x: Por cada 10 ml de solución de sustrato 2x, combinar tampón de ensayo 1x (9.728,55 ul), 800 ug/ml de mononucleosomas (125 ul), 1 mM de SAM fría (4 ul) y 7,02 uM de 3H-SAM (142,45 ul; 0,55 mCi/ml) para proporcionar una concentración final de 5 ug/ml de nucleosomas, SAM frío 0,2 uM y 3H-SAM 0,05 uM.

5 6. Mezcla 2,67x de neutralización/perla: Por 10 ml de mezcla de neutralización/perlas 2,67x, combinar ddH₂O (9.358 ul), SAM frío 10 mM (267 ul), 40 mg/ml de suspensión de perlas (375 ul) para proporcionar una concentración final de 100 uM de SAM fría y 0,5 mg/ml de perlas SPA.

Parte C. Ensayo de reacción en placas Grenier Bio-One de 384 pocillos

Adición de compuesto

1. Dispensar 100 nl/pocillo de compuesto 100x en los pocillos de ensayo (tal como se ha indicado anteriormente).
- 10 2. Dispensar 100 nl/pocillo de DMSO al 100% en las columnas 6 y 18 para controles altos y bajos, respectivamente.

Ensayo

1. Dispensar 5 ul/pocillo de tampón de ensayo 1x a la columna 18 (reacciones de control bajas).
2. Dispensar 5 ul/pocillo de solución enzimática 2x a las columnas 1-17, 19-24.
3. Hacer girar las placas de ensayo durante ~ 1 minuto a 500 rpm.
- 15 4. Apilar las placas de ensayo, cubriendo la placa superior.
5. Incubar el compuesto/DMSO con la enzima durante 30 minutos a temperatura ambiente.
6. Dispensar 5 ul/pocillo de solución de sustrato 2x en las columnas 1-24.
7. Hacer girar las placas de ensayo durante ~ 1 minuto a 500 rpm.
8. Apilar las placas de ensayo, cubriendo la placa superior.
- 20 9. Incubar las placas de ensayo a temperatura ambiente durante 1 hora.

Adición de neutralización/perlas

1. Dispensar 5 ul/pocillo de la mezcla 3x neutralización/perlas en las columnas 1-24.
2. Sellar la parte superior de cada placa de ensayo con adhesivo TopSeal.
3. Hacer girar las placas de ensayo durante ~ 1 minuto a 500 rpm.
- 25 4. Equilibrar las placas durante > 20 min.

Leer las placas

1. Leer las placas de ensayo en el lector de placas Viewlux Plate Reader utilizando el filtro de emisión a 613 nm con un tiempo de lectura de 300 s.

La adición de reactivo puede realizarse manualmente o con un manipulador de líquidos automatizado.

- 30 * La concentración final de DMSO en este ensayo es del 1%.
- * El control positivo está en la columna 6; el control negativo está en la columna 18.
- * La concentración de partida final de los compuestos es de 100 µM.

Parte D. Análisis de datos

35 El porcentaje de inhibición se calculó con relación al control de DMSO para cada concentración de compuesto y los valores resultantes se ajustaron usando de ajuste IC₅₀ estándar en el paquete de software de ajuste de datos ABASE.

Los compuestos ejemplificados de la presente invención se ensayaron en general según el ensayo anterior o según un ensayo análogo y se encontró que eran inhibidores de EZH2. Los valores IC₅₀ oscilaron entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 10 µM; Los valores IC₅₀ de los compuestos más activos oscilaron entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 500 nM; Los compuestos más activos estaban por debajo de 50 nM. Tal como se ensayaron en el

ensayo anterior o en un ensayo análogo, los compuestos de los diversos Ejemplos proporcionaron los datos CI_{50} (nM) indicados en el párrafo siguiente. La repetición del ensayo o los ensayos puede resultar en valores algo diferentes.

Ej 2, 806; Ej 11, 18.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en:

- N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-(piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;
- 5 N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;
- N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;
- N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-(4-fluorofenil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;
- 10 1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-(4-metil-1-piperazinil)-3-piridinil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;
- 1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;
- N-((4-benzil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;
- 15 6-ciclopropil-N-[(4-ciclopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1-(1-metiletil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;
- 6-ciclopropil-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-4-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;
- 20 6-ciclopropil-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;
- 6-ciclopropil-3-metil-1-(1-metiletil)-N-[[6-metil-2-oxo-4-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3-piridinil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;
- 1-isopropil-N-((6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;
- 25 1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-(2-metil-5-pirimidinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;
- 1-ciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-6-[4-(metiloxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;
- 6-ciclopropil-1-(1,1-dimetiletil)-3-metil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;
- 30 1,6-diciclopropil-3-metil-N-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;
- 1,6-diciclopropil-N-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridinil)metil]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;
- 6-(ciclopropilamino)-N-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida; y
- 35 N-((4-bencil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 3. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, o una composición farmacéutica según la reivindicación 2, para uso en terapia.

4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, o una composición farmacéutica según la reivindicación 2, para uso en el tratamiento de cáncer.

5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 4, o una composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en los que el cáncer se selecciona de entre el grupo que consiste en: cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, linfomas, Síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, colon, gástrico, vejiga, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, renal, ovario, pancreático, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de hueso y tiroides.