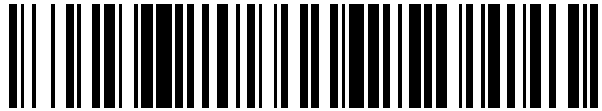


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 314**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

**A61K 31/5025** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2013 PCT/EP2013/065913**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014 WO14016434**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2013 E 13741791 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017 EP 2877176**

54 Título: **Derivados de tipo azaindazol o diazaindazol para tratar un cáncer que sobreexpresa Trk**

30 Prioridad:

**27.07.2012 EP 12305926**

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

**27.09.2017**

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE MÉDICAMENT (100.0%)  
45, Place Abel Gance  
92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**KRUCZYNSKI, ANNA;  
CREANCIER, LAURENT;  
KALOUN, EL BACHIR;  
BEDJEGUELAL, KARIM y  
RABOT, RÉMI**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 634 314 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de tipo azaindazol o diazaindazol para tratar un cáncer que sobreexpresa Trk.

5 La presente invención se refiere a derivados bicíclicos condensados de azaindazol y diazaindazol para su utilización en el tratamiento de cáncer asociado con la sobreexpresión de al menos una proteína Trk.

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

15 La desregulación de los mecanismos fisiológicos controlados por proteína cinasas es central para la aparición y desarrollo de muchas patologías, especialmente incluyendo cánceres. Debe apreciarse particularmente que muchos oncogenes y protooncogenes corresponden a proteína cinasas.

En consecuencia, se observa que estas enzimas desempeñan un papel importante durante las diversas etapas del desarrollo tumoral, y de este modo constituyen dianas farmacéuticas importantes para los tratamientos del cáncer.

20 Los receptores de tirosina cinasas (TKRs) forman una clase particular de proteína cinasas, entre las cuales se puede hacer mención, entre otras, de ALK, EGFR, Her2, PDGFR, Kit, VEGFR, IGFR, FGFR, Trk, Axl, Mer, Met, Ron y Ret.

25 Cuando una proteína cinasa es el resultado de un reordenamiento génico, tal como una translocación cromosómica, o se ha mutado, esto puede conducir a la expresión de una cinasa modificada que es activada constitutivamente. Esta activación constitutiva de la actividad de cinasa conduce a la formación tumoral, y la supervivencia y proliferación de estos tumores depende entonces de esta actividad de cinasa. Este tipo de diana de cinasas se denomina por lo tanto un conductor del cáncer. La inhibición de tales dianas de cinasas da como resultado una eficacia antitumoral notable frente a tumores que resultan de la sobreexpresión de tal cinasa. En ese caso, el tumor depende de la sobreexpresión de la cinasa diana para el crecimiento y el mantenimiento. La inhibición específica de la cinasa diana da como resultado la muerte de las células tumorales.

35 En otras palabras, la sobreexpresión de algunos miembros de proteína cinasas puede causar diversos cánceres, independientemente de la naturaleza y localización de los tumores. A su vez, se espera que estos tumores sean sensibles a un tratamiento que se dirige a inhibir la proteína cinasa sobreexpresada. En un primer caso, es necesario así caracterizar la causa exacta del cáncer en cada paciente, para determinar qué tratamiento podría ser eficaz o no. Una vez que se identifica una cinasa específica potencialmente sensible, se puede proponer una terapia que implique inhibidores específicos de esta cinasa (Mc Dermott et al. (2007) PNAS 104(50):19936-19941, Jänne et al. (2009) Nature Reviews 8:709-723). Actualmente, hay solamente unas pocas cinasas conductoras que se han validado en medicina clínica para el tratamiento del cáncer, tales como ALK, Her2, Bcr-Abl o B-RAF<sup>V600E</sup>. Por lo tanto, existe todavía la necesidad de nuevas cinasas conductoras del cáncer y los inhibidores correspondientes.

45 Las cinasas relacionadas con tropomiosina (Trks) son tirosina cinasas receptoras implicadas en el desarrollo del sistema nervioso. La familia de receptores de Trk está compuesta de tres miembros, A, B y C, activados por ligandos específicos denominados neurotrofinas. Mientras que las Trks no son expresadas o se expresan en niveles bajos en tejidos adultos normales, se ha descrito la desregulación de proteínas Trk y sus ligandos asociados en diversos tipos de cánceres, incluyendo cánceres de colon, próstata, páncreas, ovárico, de pulmón, de vejiga, de mama, melanoma, de tiroides, de cabeza y cuello, y neuroblastoma (Lee et al., 2012, PLoS one 7:1-10; Raepel et al., 2012, Int J Med Chem 2012:1-6; Roesler et al., 2011, Exp Rev Anticancer Ther 11: 1473-1475; Thiele et al., 2009, Clin Cancer Res 15:5962-5967). Más específicamente, en el cáncer de colon se ha identificado una translocación cromosómica que conduce a la proteína de fusión TrkA-TPM3 (Coulter et al., 1989, Mol Cell Biol 9:15-23; Martin-Zanca et al., 1986, Nature 319:743-748). Se ha dado a conocer un papel para la señalización y/o sobreexpresión de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro - ligando de TrkB)/TrkB en cánceres de mama, colon y vejiga (Akil et al., 2011, PLoS one 6:1-15; Roesler et al., 2011, previamente citado). También se han descrito mutaciones de TrkB en cánceres de pulmón y de colon (Roesler et al., 2011, previamente citado). Los resultados de Lee et al. (2012, previamente citado) sugieren que el sistema de BDNF/TrkB desempeña un papel crítico en la resistencia a cisplatino de los cánceres de cabeza y cuello.

60 El número de inhibidores de Trk dados a conocer en la bibliografía es limitado, y hasta ahora no se usa ninguno como un fármaco contra el cáncer, aunque los inhibidores de Trk ya han demostrado eficacia antitumoral en modelos preclínicos experimentales, tales como el modelo de cáncer de colon KM-12 (Ardini et al., 2010, Eur J Cancer Suppl. Poster 102, 2010).

65 De este modo, existe la necesidad de compuestos capaces de inhibir Trk.

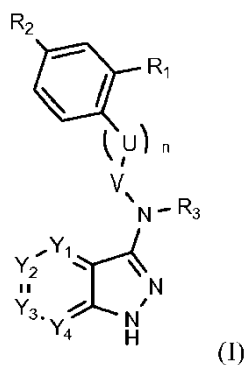
El documento WO 2008/112695 describe compuestos de tipo 5-azaindazol o 5,7-diazaindazol sustituidos en la posición 6 como inhibidores de proteína cinasa tales como Trk. Sin embargo, en esta solicitud no hay ningún resultado biológico que demuestre la inhibición de ninguna proteína cinasa, y en particular de la proteína cinasa Trk.

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

10 El documento WO 2007/023110 describe especialmente compuestos de tipo azaindazol o diazaindazol como inhibidores de la proteína cinasa p38. Nunca se menciona que tales compuestos también podrían inhibir la proteína cinasa Trk.

15 Los compuestos de la presente invención, que corresponden a compuestos de tipo azaindazol o diazaindazol, más particularmente sustituidos en la posición 5, tienen la propiedad de inhibir o modular la actividad enzimática de proteínas Trk. En consecuencia, dichos compuestos se pueden usar como fármaco en el tratamiento de cánceres que sobreexpresan al menos una proteína Trk.

20 Más particularmente, la presente descripción presenta compuestos de la siguiente fórmula general (I):



25 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, un tautómero de los mismos, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros de los mismos en cualquier proporción, tal como una mezcla de enantiómeros, particularmente una mezcla racémica, en la que:

- Y<sub>1</sub> y Y<sub>4</sub> representan cada uno, independientemente entre sí, un grupo CH o un átomo de nitrógeno,
- Y<sub>2</sub> representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH o C-X-Ar,
- Y<sub>3</sub> representa un átomo de nitrógeno o un grupo C-X-Ar o C-W,

con la condición de que:

- al menos uno y como máximo dos grupos Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, y Y<sub>4</sub> representen un átomo de nitrógeno,
- Y<sub>2</sub> y Y<sub>4</sub> no pueden representar un átomo de nitrógeno al mismo tiempo,
- cuando Y<sub>2</sub>=C-X-Ar, entonces Y<sub>3</sub> representa un átomo de nitrógeno o un grupo C-W, y
- cuando Y<sub>2</sub>=CH o N, entonces Y<sub>3</sub> representa un grupo C-X-Ar,

40 - Ar representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halotioalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, NO<sub>2</sub>, OR<sub>11</sub>, SR<sub>12</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, CONR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>18</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, COR<sub>21</sub>, NR<sub>22</sub>COR<sub>23</sub>, NR<sub>24</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>25</sub>, y R<sub>26</sub>NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub> y/u opcionalmente condensado a un heterociclo,

45 - X representa un grupo divalente seleccionado de O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NR<sub>4</sub>, S(NR<sub>4</sub>), S(O)(NR<sub>4</sub>), S(O)<sub>2</sub>(NR<sub>4</sub>), NR<sub>4</sub>S, NR<sub>4</sub>S(O), NR<sub>4</sub>S(O)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>S, CH<sub>2</sub>S(O), CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>, S(O)CH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH, C≡C, CH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>, NR<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, y CH<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>,

50 - W representa un grupo R<sub>5</sub>, SR<sub>5</sub>, OR<sub>5</sub> o NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>,

- U representa un grupo CH<sub>2</sub> o NH, uno o más átomos de hidrógeno del cual pueden estar sustituidos por un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

- V representa C(O), C(S) o CH<sub>2</sub>,

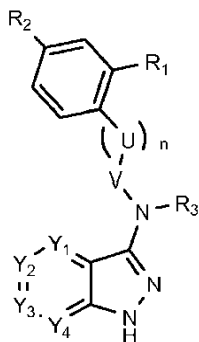
- n representa 0 o 1,
- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, o un grupo OR<sub>7</sub> o NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>,
- R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno, un heterociclo opcionalmente sustituido, NO<sub>2</sub>, OR<sub>9</sub> o NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>,
- R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>11</sub> a R<sub>25</sub> y R<sub>27</sub> a R<sub>28</sub> representan cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo arilo opcionalmente sustituido o bencilo opcionalmente sustituido,
- R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido, y
- R<sub>26</sub> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

para uso en el tratamiento de un cáncer asociado con la sobreexpresión de al menos una proteína Trk.

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

Debe apreciarse adicionalmente que al menos uno, pero solamente uno de Y<sub>2</sub> e Y<sub>3</sub> representa un grupo C-X-Ar.

La presente invención tiene como objeto un compuesto de la siguiente fórmula general (I):



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

- Y<sub>1</sub> e Y<sub>4</sub> representan cada uno, independientemente entre sí, un grupo CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que al menos uno de Y<sub>1</sub> y Y<sub>4</sub> represente un átomo de nitrógeno,
- Y<sub>2</sub> representa un grupo C-X-Ar,
- Y<sub>3</sub> representa un grupo C-W,
- Ar representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, NO<sub>2</sub>, OR<sub>11</sub>, SR<sub>12</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, CONR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>18</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, COR<sub>21</sub>, NR<sub>22</sub>COR<sub>23</sub>, NR<sub>24</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>25</sub>, y R<sub>26</sub>NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub> y/u opcionalmente condensado a un heterociclo,
- X representa un grupo divalente seleccionado de O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NR<sub>4</sub>, S(NR<sub>4</sub>), S(O)(NR<sub>4</sub>), S(O)<sub>2</sub>(NR<sub>4</sub>), NR<sub>4</sub>S, NR<sub>4</sub>S(O), NR<sub>4</sub>S(O)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>S, CH<sub>2</sub>S(O), CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>, S(O)CH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH, C≡C, CH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>, NR<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, y CH<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>,
- W representa un grupo R<sub>5</sub>, SR<sub>5</sub>, OR<sub>5</sub> o NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>,
- U representa un grupo CH<sub>2</sub> o NH, uno o más átomos de hidrógeno del cual pueden estar sustituidos por un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- V representa C(O), C(S) o CH<sub>2</sub>,

- n representa 0 o 1,
- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, o un grupo OR<sub>7</sub> o NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>,
- R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno, un heterociclo opcionalmente sustituido, NO<sub>2</sub>, OR<sub>9</sub> o NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>,
- R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>11</sub> a R<sub>25</sub> y R<sub>27</sub> a R<sub>28</sub> representan cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo arilo opcionalmente sustituido o bencilo opcionalmente sustituido,
- R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) opcionalmente sustituido, o un heterociclo opcionalmente sustituido, y
- R<sub>26</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

para uso en el tratamiento de un cáncer asociado con la sobreexpresión de al menos una proteína Trk.

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

El término "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a cadenas de hidrocarburo ramificadas o lineales, saturadas, que comprenden 1 a 6 átomos de carbono. Puede ser un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo o hexilo.

El término "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a una cadena de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) enlazada al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno. Como ejemplo, se puede hacer mención de los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi o *tert*-butoxi.

El término "tioalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a una cadena de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) enlazada al resto de la molécula mediante un átomo de azufre. Como ejemplo, se puede hacer mención de grupos tiometoxi, tioetoxi, tiopropoxi, tioisopropoxi, tiobutoxi o *tert*-tiobutoxi.

El término "haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a una cadena de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) tal como se ha definido anteriormente, en la que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de halógeno tal como se ha definido anteriormente. Puede ser en particular un grupo trifluorometilo.

El término "haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a una cadena de alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) tal como se ha definido anteriormente, en la que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de halógeno tal como se ha definido anteriormente. Puede ser en particular un grupo trifluorometoxi.

El término "halotioalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a una cadena de tioalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) tal como se ha definido anteriormente, en la que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de halógeno tal como se ha definido anteriormente. Puede ser en particular un grupo trifluorotioetoxi.

El término "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)" se refiere a sistemas de hidrocarburos cíclicos que comprenden de 3 a 12 átomos de carbono, y que comprenden uno o más anillos, en particular anillos condensados. Como ejemplo, se puede hacer mención de un grupo adamantilo o ciclohexilo.

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

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

El término "heterociclo" se refiere ya sea a un monociclo estable que contiene de 4 a 7 átomos cíclicos, o a un biciclo estable que contiene de 8 a 11 átomos cíclicos, que puede ser saturado o insaturado, en el que 1 a 4 de los átomos cíclicos son un heteroátomo seleccionado de manera independiente de átomos de azufre, nitrógeno y oxígeno, y en el que los otros átomos cíclicos son átomos de carbono. Como ejemplo, se puede hacer mención de furano, pirrol, tiofeno, tiazol, isotiazol, oxadiazol, imidazol, oxazol, isoxazol, piridina, piperidina, pirazina,

5 piperazina, tetrahidropirano, pirimidina, quinazolina, quinolina, quinoxalina, benzofurano, benzotiofeno, indolina, indolizina, benzotiazol, benzotienilo, benzopirano, benzoxazol, benzo[1,3]dioxol, bencisoxazol, bencimidazol, cromano, cromeno, dihidrobenzofurano, dihidrobenzotienilo, dihidroisoxazol, isoquinolina, dihidrobenzo[1,4]dioxano, imidazo[1,2-a]piridina, furo[2,3-c]piridina, 2,3-dihidro-1*H*-indeno, [1,3]dioxolo[4,5-c]piridina, pirrolo[1,2-c]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirimidina, tetrahidronaftaleno, benzo[b][1,4]oxazina.

10 En el contexto de la presente invención, "opcionalmente sustituido" significa que el grupo en cuestión está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se pueden seleccionar en particular de un átomo de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halotioalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, NO<sub>2</sub>, OR<sub>11</sub>, SR<sub>12</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, CONR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>18</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, COR<sub>21</sub>, NR<sub>22</sub>COR<sub>23</sub>, NR<sub>24</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>25</sub>, y R<sub>26</sub>NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>, en los que R<sub>11</sub> a R<sub>28</sub> son como se han definido anteriormente.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

60 Según una primera forma de realización, Y<sub>4</sub>=N.

En particular:

- Y<sub>1</sub> = CH o N, y ventajosamente CH,
- Y<sub>2</sub> = C-X-Ar,
- Y<sub>3</sub> = C-W, y
- Y<sub>4</sub> = N.

Según una segunda forma de realización, Y<sub>1</sub> y/o Y<sub>4</sub> representan un átomo de nitrógeno.

5 Ventajosamente, X representa un grupo divalente seleccionado de O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NR<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>S, CH<sub>2</sub>S(O), CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>, NHS(O)<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>, S(O)CH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH, C=C, CH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>, NR<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, y CH<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>.

10 En particular, X representa un grupo divalente seleccionado de S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NR<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>S, CH<sub>2</sub>S(O), CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>, NHS(O)<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>, S(O)CH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, C=C, CH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>, NR<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, y CH<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>.

Más particularmente, X se puede seleccionar de S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>S, CH<sub>2</sub>S(O), CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>, NHS(O)<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>, S(O)CH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH, y C=C.

15 En particular, X se puede seleccionar de S, S(O)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH, CH<sub>2</sub>S, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>, NHS(O)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, y C≡C.

20 X se puede seleccionar especialmente de S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NR<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>, S(O)CH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, C≡C, OCH<sub>2</sub>, y NR<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>; especialmente de S, S(O)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, y C=C, en el que el primer átomo de estos grupos está unido al átomo C de la cadena C-X-Ar.

X puede ser en particular S, S(O)<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH, CH<sub>2</sub>S, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>, o NHS(O)<sub>2</sub>; y especialmente S, S(O)<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, o S(O)<sub>2</sub>NH, en el que el primer átomo de estos grupos está unido al átomo C de la cadena C-X-Ar.

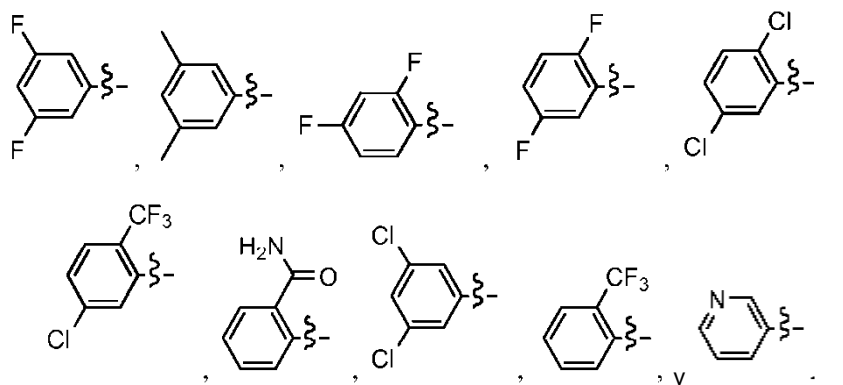
25 Ventajosamente, Ar representa un grupo heteroarilo, tal como piridina, o un grupo arilo, tal como fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halotioalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, NO<sub>2</sub>, OR<sub>11</sub>, SR<sub>12</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, CONR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>18</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, COR<sub>21</sub>, NR<sub>22</sub>COR<sub>23</sub>, y NR<sub>24</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>25</sub>; y/o opcionalmente condensado a un heterociclo.

30 Más particularmente, Ar puede representar un grupo arilo, tal como fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halotioalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, NO<sub>2</sub>, OR<sub>11</sub>, SR<sub>12</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, CONR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>18</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, COR<sub>21</sub>, NR<sub>22</sub>COR<sub>23</sub>, y NR<sub>24</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>25</sub>.

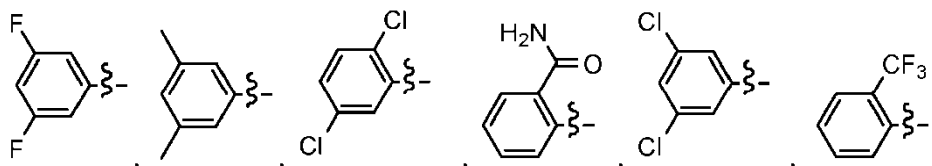
35 Ar puede representar especialmente un grupo arilo, tal como fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y CONR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, y en particular de un átomo de halógeno tal como flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) tal como metilo, y CONR<sub>16</sub>R<sub>17</sub> tal como CONH<sub>2</sub>.

40 Ar puede también representar un grupo piridina.

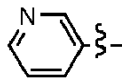
Ar se puede seleccionar especialmente de los siguientes grupos:



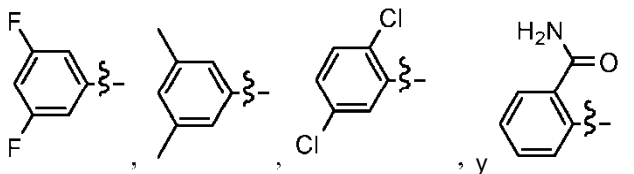
especialmente de los siguientes grupos:



y

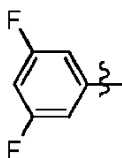


5 en particular, de los siguientes grupos:



Ar puede representar ventajosamente el grupo:

10



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

15

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

Ventajosamente,  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno.

20 U puede representar más particularmente un grupo  $CH_2$  o NH.

Ventajosamente, n puede representar 0.

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

25

Según una forma de realización particular de la invención:

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

30

Según otra forma de realización particular de la invención:

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

35

Según todavía otra forma de realización particular de la invención:

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

40

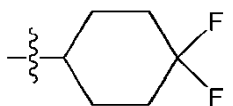
$R_1$  puede representar más particularmente un átomo de hidrógeno o un grupo  $NR_7R_8$ , representando  $R_7$  especialmente un átomo de hidrógeno, y representando  $R_8$  especialmente un grupo cicloalquilo ( $C_3-C_{12}$ ) opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido.

45

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

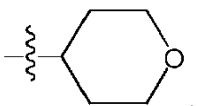
50





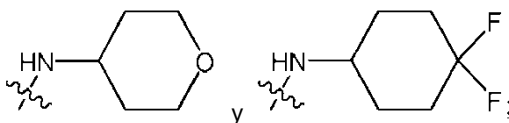
El grupo heterocíclico puede ser en particular un tetrahidropirano, especialmente no sustituido. De este modo, puede ser el grupo siguiente:

5



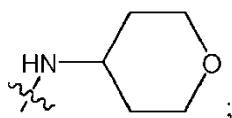
R<sub>1</sub> puede representar así más particularmente uno de los siguientes grupos: H,

10

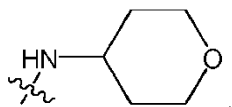


y especialmente H y

15



y ventajosamente



20

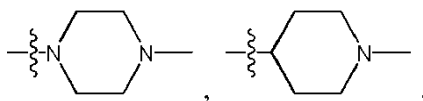
R<sub>2</sub> puede representar más particularmente un heterociclo opcionalmente sustituido (especialmente sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o NH<sub>2</sub>), NO<sub>2</sub> o NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, con especialmente R<sub>9</sub> = R<sub>10</sub> = H, o también R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan cada uno H o un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido.

25

R<sub>2</sub> puede representar en particular un heterociclo opcionalmente sustituido, particularmente sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o NH<sub>2</sub>. El heterociclo puede ser en particular un heterociclo con 5 o 6 miembros que comprenden al menos un átomo de nitrógeno, y en particular uno o dos. El heterociclo se puede seleccionar así de piperazina, piperidina y pirrolidina.

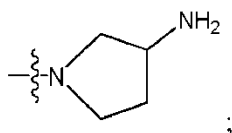
30

R<sub>2</sub> puede representar especialmente uno de los siguientes grupos: NH<sub>2</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>, NMe(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>,



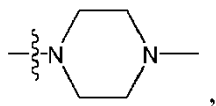
y

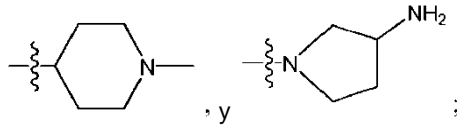
35



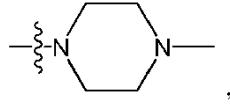
y especialmente NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>,

40



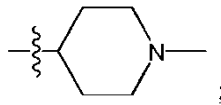


y en particular



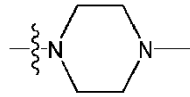
5

y



10

y más particularmente



15

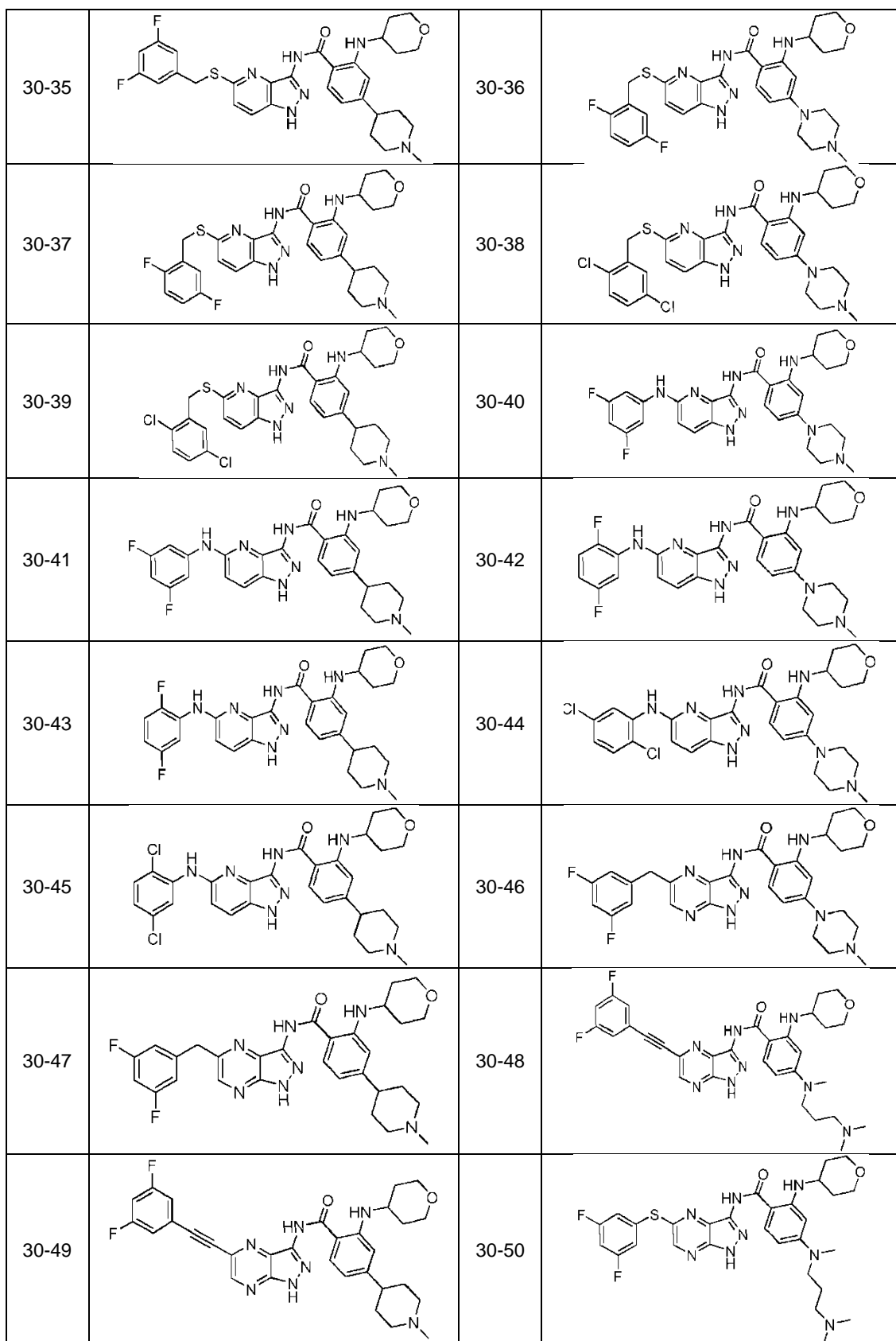
Los compuestos de la presente invención se pueden seleccionar de los compuestos mencionados en la siguiente tabla:

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

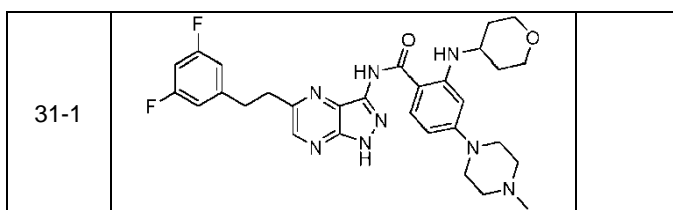
29-a		30	
30-1		30-3	
30-4		30-5	
30-8		30-9	
30-10		30-11	
30-12		30-a	
31		32	
32-1		33	

35		26-12	
30-69		27-2	
27-3		27-4	
30-73		14bis	
30-70		30-71	
30-72		27-5	
30-13		30-14	
30-15		30-16	

30-17		30-18	
30-19		30-20	
30-21		30-22	
30-23		30-24	
30-25		30-26	
30-27		30-28	
30-29		30-30	
30-31		30-32	
30-33		30-34	



30-51		30-52	
30-53		30-54	
30-55		30-56	
30-57		30-58	
30-59		30-60	
30-61		30-62	
30-63		30-64	
30-65		30-66	
30-67		30-68	



La presente descripción se refiere también al uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente, para la fabricación de un fármaco destinado al tratamiento de un cáncer asociado con la sobreexpresión de al menos una proteína Trk.

5 La presente descripción se refiere también a un método para el tratamiento de un cáncer asociado con la sobreexpresión de al menos una proteína Trk, que comprende la administración a una persona que la necesite de una dosis efectiva de un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente.

10 La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de un cáncer asociado con la sobreexpresión de al menos una proteína Trk.

15 Las composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de un cáncer asociado con la sobreexpresión de al menos una proteína Trk según la invención pueden ser formuladas particularmente para administración oral o para inyección, en las que tales composiciones son para mamíferos, incluyendo seres humanos.

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

25 Las composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de un cáncer asociado con la sobreexpresión de al menos una proteína Trk según la invención puede comprender adicionalmente al menos algún otro principio activo, tal como por ejemplo un agente anticáncer.

30 La presente invención también tiene por objeto una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de un cáncer asociado con la sobreexpresión de al menos una proteína Trk, que comprende:

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

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

40 En el contexto de la invención, el término "tratamiento" significa invertir, aliviar o inhibir el progreso del cáncer. En particular, el tratamiento del cáncer según la invención puede consistir en reducir el número de células cancerosas. Lo más preferible, tal tratamiento conduce al agotamiento total de las células cancerosas.

45 El término "cáncer" se refiere a o describe el estado patológico en mamíferos, incluyendo seres humanos, que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular desregulado.

El cáncer según la invención se caracteriza por la sobreexpresión de al menos una proteína Trk.

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

55 La proteína Trk según la invención puede ser sobreexpresada en su forma nativa o en una forma modificada. Mediante "forma modificada" se hace referencia a una forma mutada de la proteína de tipo salvaje. La mutación puede ser una mutación de punto; también puede ser una supresión o una inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de la proteína Trk. De manera alternativa, la proteína Trk modificada según la invención puede ser una proteína de fusión, por ejemplo obtenida después de una reordenación cromosómica. En una forma de realización, la proteína Trk mutada según la invención es una proteína de fusión entre TrkA y tropomiosina, como



la fusión TrkA/TPM3, por ejemplo la proteína de fusión TrkA/TPM3 descrita en Coulier et al., 1989 y Martin-Zanca et al., 1986 (citados previamente). La proteína Trk modificada también puede resultar de un ajuste alternativo.

5 Por "sobreexpresión" se quiere decir, en el contexto de la invención, que el nivel de expresión de la proteína Trk en una célula cancerosa es mayor que el nivel de expresión de referencia en una célula no cancerosa. Preferentemente, el nivel de expresión de referencia de la proteína Trk se mide en una célula no cancerosa del mismo tipo que la célula cancerosa. Por ejemplo, cuando la célula cancerosa es una célula de colon, la célula no cancerosa usada para la medida del nivel de expresión de referencia también será una célula de colon. En una forma de realización preferida, el nivel de expresión de la proteína Trk en una célula cancerosa y el nivel de expresión de referencia en una célula no cancerosa se miden en células aisladas del mismo paciente. En otra forma de realización, el nivel de expresión de referencia es el promedio de los niveles de expresión medidos en células no cancerosas de varios individuos.

15 El aislamiento de una célula cancerosa y de una célula no cancerosa de un paciente se puede lograr por cualquier técnica conocida por el experto en la materia, y más específicamente por biopsia. El cultivo de células cancerosas también se puede lograr por cualquier técnica conocida por el experto, y por ejemplo como se describe en Akil et al. o Lee et al. (previamente citados).

20 En una primera forma de realización, si las células no cancerosas no expresan proteína la Trk (nivel de expresión de referencia igual a 0), un mayor nivel de expresión significa cualquier nivel de expresión observado. En una segunda forma de realización, cuando las células no cancerosas expresan la proteína Trk (nivel de expresión de referencia superior a 0), un mayor nivel de expresión significa cualquier incremento significativo en la expresión de la proteína Trk según la invención, por ejemplo un incremento por encima de o igual a 5%, en particular por encima de o igual a 10%, en particular por encima de o igual a 30%, en particular por encima de o igual a 50%, ventajosamente por encima de o igual a 100%.

El nivel de expresión de la proteína Trk se puede medir por cualquier método conocido por el experto en la materia, por ejemplo mediante RT-PCR, inmunofluorescencia, o transferencia western.

30 En particular, se puede evaluar cuantificando directamente la proteína Trk, o cuantificando los ARNm que codifican la proteína Trk. De este modo, la expresión se puede determinar a nivel proteico principalmente por métodos que son bien conocidos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, inmunoensayos basados en anticuerpos contra las proteínas Trk. En la técnica también se conocen numerosos métodos para cuantificar los ARNm, tales como ensayos cuantitativos de reacción en cadena de la polimerasa basados en transcripción inversa (RT-PCR) que usan cebadores específicos para las secuencias de ARNm, o métodos en los que los ARNm, o sus duplicados y/o réplicas, se hibridan en condiciones restrictivas con sondas. Las condiciones restrictivas adecuadas según la invención se pueden determinar fácilmente por un experto en la materia. Las condiciones restrictivas preferidas según la invención comprenden una etapa de hibridación de 10 a 20 horas, preferentemente alrededor de 16 horas, a alrededor de 40 a 55°C, preferentemente alrededor de 50°C, bajo una fuerza iónica equivalente a la proporcionada por 500 mM a 2 M de NaCl, preferentemente 1 M de NaCl. También se pueden añadir compuestos adicionales bien conocidos por el experto, tales como amortiguadores de pH (por ejemplo Tris o MES), EDTA, Tween, seroalbúmina bovina, y ADN de esperma de arenque. Los ejemplos de protocolos de RT-PCR, transferencia Western, inmunofluorescencia y ELISA se describen principalmente en Alkil et al. y Lee et al. (previamente citados).

45 Según la invención, el cáncer asociado con una sobreexpresión de una proteína Trk puede ser más particularmente un cáncer del colon, próstata, páncreas, ovario, pulmón, vejiga, mama, melanoma, tiroides, cabeza o cuello, o neuroblastoma, como se describe principalmente en Lee et al., 2012; Raeppl et al., 2012; Roesler et al., 2011 y Thiele et al., 2009 (previamente citados). En una forma de realización, el cáncer asociado con una sobreexpresión de una proteína Trk según la invención es un cáncer de colon.

En una forma de realización de la presente invención, el cáncer asociado con una sobreexpresión de una proteína Trk según la invención no sobreexpresa las cinasas ALK, Abl y c-Src.

55 Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención se pueden preparar mediante diversos métodos resumidos particularmente en los diagramas 1a y 1b siguientes.

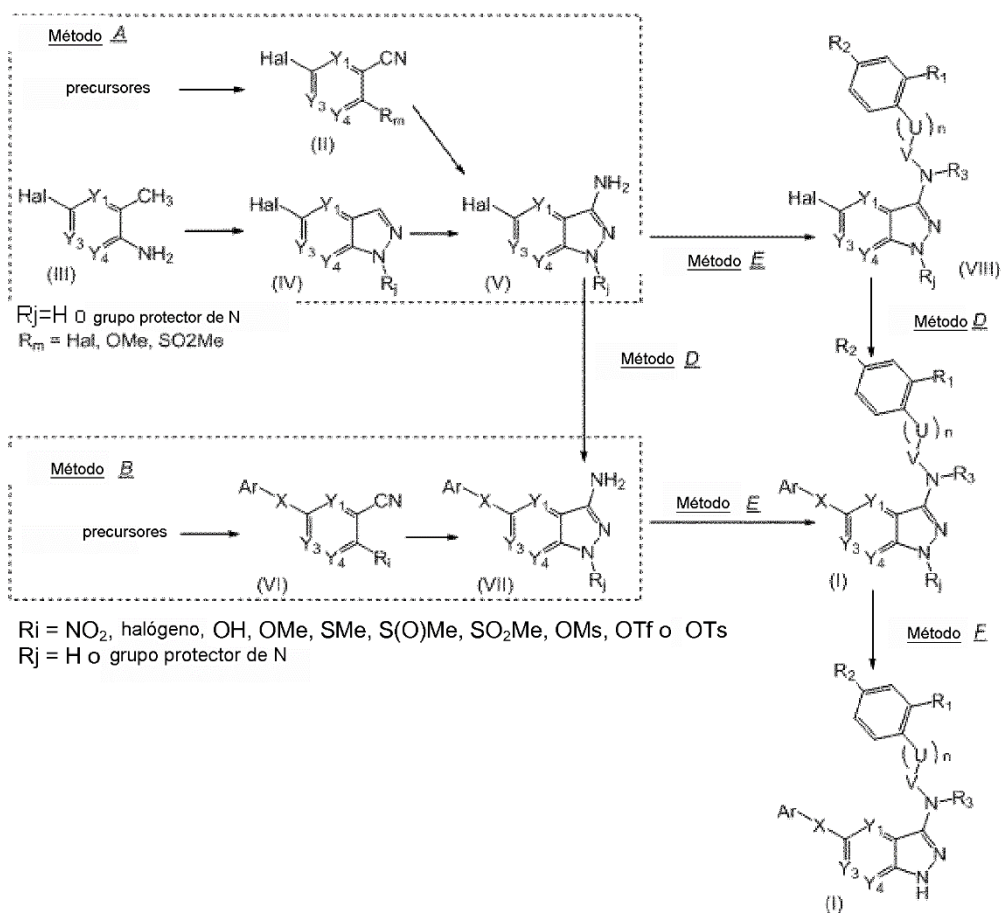
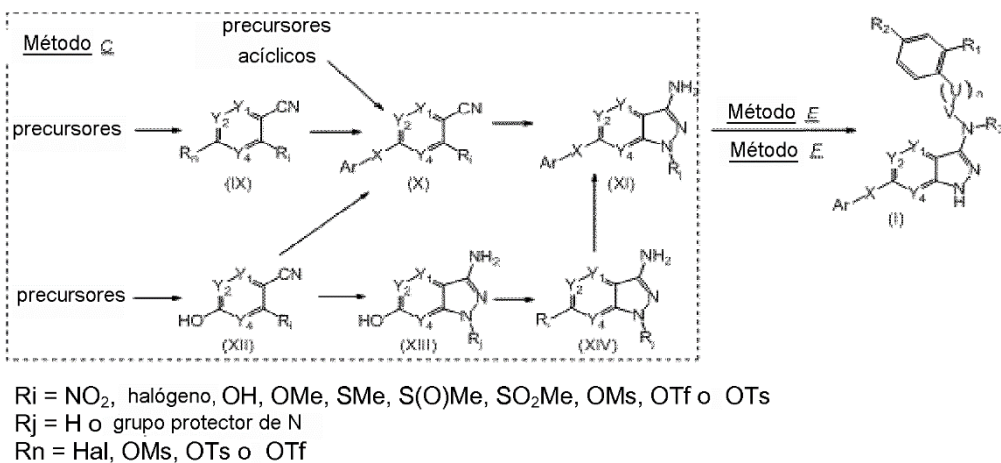


Diagrama 1a



5

(Tf representa un grupo  $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ , y Ts representa un grupo tosilo)

Diagrama 1b

10

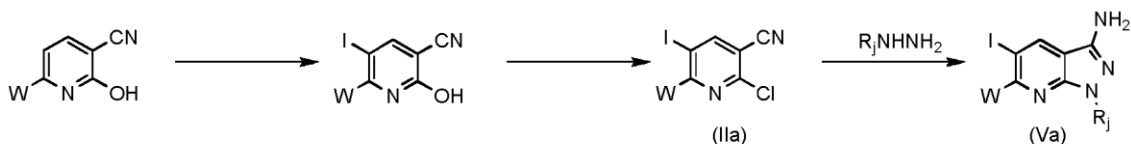
**Método A:**

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

15

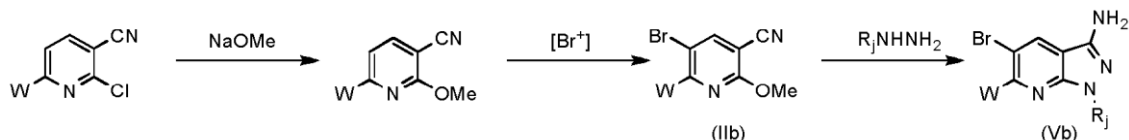
Método A1:

El método A1, presentado en el diagrama 2 (compuestos yodados) o 3 (compuestos bromados) a continuación, describe el procedimiento general que da acceso a los compuestos de fórmula general (V), con W definido como en la descripción de la fórmula general (I), y particularmente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo, y R<sub>j</sub> = H o grupo protector de N.

10 Diagrama 2

En el contexto del diagrama 2, el 2-cloro-5-yodonicotinonitrilo opcionalmente sustituido (IIa) se obtiene a partir de hidroxinicotinonitrilo correspondiente mediante el uso sucesivo de un agente de yodación, tal como N-yodosuccinimida (NIS), o yodo molecular, con una base inorgánica, tal como, por ejemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, particularmente en un disolvente polar tal como DMF caliente, seguido del tratamiento con oxiclorigenato de fósforo, puro o diluido en un disolvente no polar con alto punto de ebullición, o cualquier otro agente de cloración equivalente bien conocido por el experto en la materia. Las temperaturas de reacción están entre -20°C y 200°C. El compuesto (IIa) así obtenido se transforma luego en 5-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (Va) opcionalmente sustituida por su reacción, preferentemente bajo calor, en presencia de una hidrazina que porta opcionalmente un grupo protector de N tal como tritilo, *tert*-butilo o BOC.

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

30 Diagrama 3

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

Método A2:

El método A2 se refiere a la síntesis de las pirazolopirazinas funcionalizadas presentadas en el diagrama 4 a continuación, con R<sub>j</sub> = H o grupo protector de N, Hal = halógeno, y en particular W = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo.

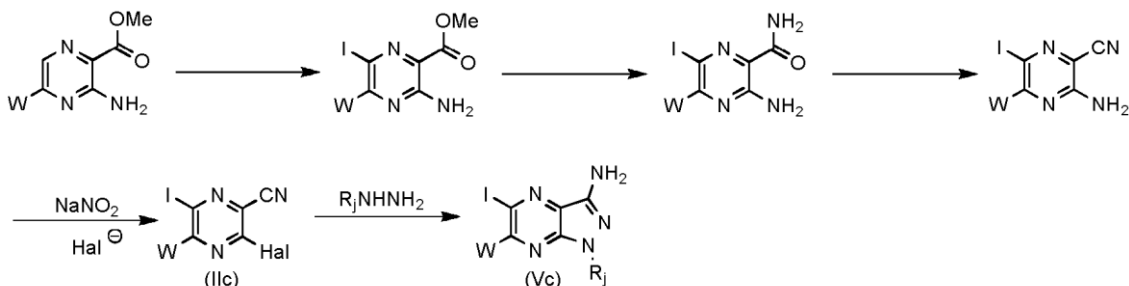
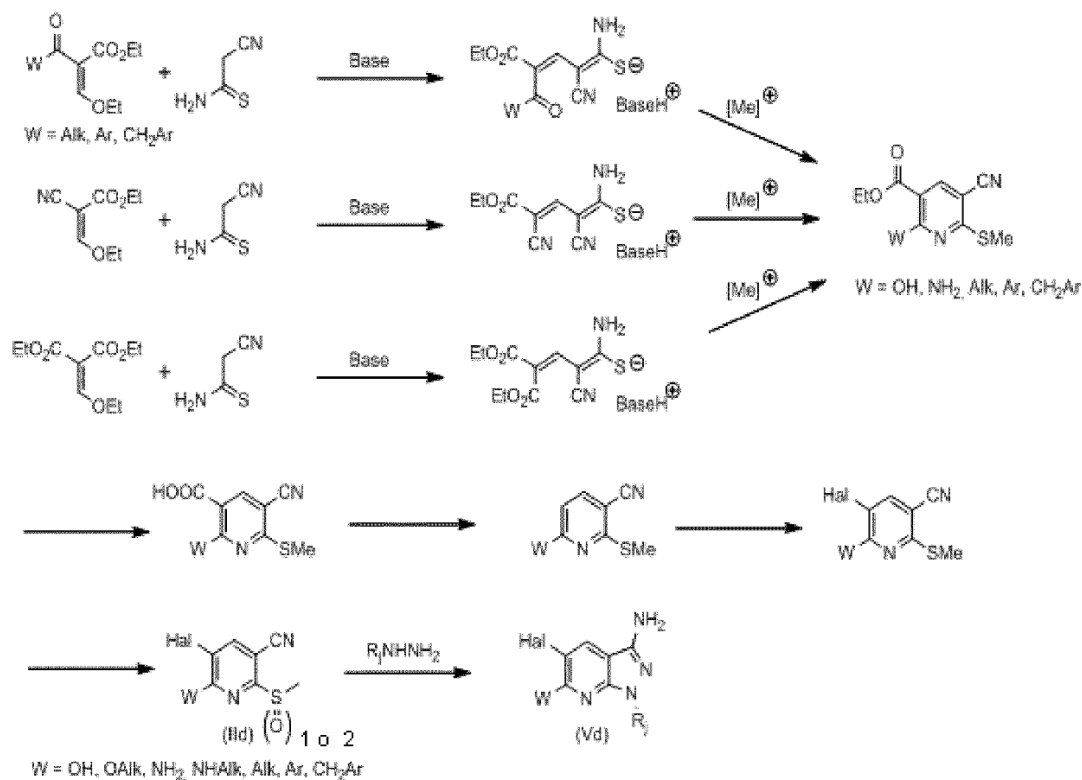


Diagrama 4

Las 3-amino-6-yodopirazin-2-carboxamidas opcionalmente funcionalizadas se obtienen típicamente en dos etapas a partir de los 3-aminopirazin-2-carboxilatos de metilo correspondientes mediante yodación en presencia de N-yodosuccinimida o yodo molecular, opcionalmente en presencia de un cofactor tal como KIO<sub>3</sub>, AgCO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, AlCl<sub>3</sub>, CuCl<sub>2</sub> o HgO, seguido de una reacción de conversión de la función éster metílico en carboxamida, especialmente mediante el uso de amoníaco en un disolvente polar tal como agua, metanol o THF, a temperaturas que varían entre 0°C y 100°C. La función carboxamida de la 3-amino-6-yodopirazin-2-carboxamida opcionalmente funcionalizada se convierte entonces en nitrilo mediante el uso de agentes de deshidratación tales como, en particular, CCl<sub>4</sub>/PPh<sub>3</sub>, SOCl<sub>2</sub>, PhSO<sub>2</sub>Cl, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, TsCl, COCl<sub>2</sub>, DCC/py (N,N'-diciclohexilcarbodiimida/piridina) o (COCl)<sub>2</sub> usados según sea el caso en presencia de una base orgánica tal como piridina. El método preferido implica el uso de oxiclورو de fósforo en dimetilformamida (DMF). La desprotección de la función dimetilformimidamida se lleva a cabo mediante tratamiento con ácido tal como ácido clorhídrico acuoso o cualquier otro reactivo con propiedades equivalentes. La formación del anillo de pirazol se lleva a cabo mediante la reacción de Sandmeyer, bien conocida por el experto en la materia, seguida de una reacción en presencia de hidrazina, funcionalizada o no, en condiciones como las descritas en los métodos anteriores. De manera alternativa, la sal de diazonio, un intermedio de la reacción de Sandmeyer, se puede reducir mediante el uso, por ejemplo, de cloruro de estaño en un medio ácido o cualquier otro agente equivalente, para formar una función hidrazina que puede someterse a ciclación intramolecular bajo el efecto del calor.

Método A3:

El método A3 tiene por objeto obtener derivados de fórmula general (V) que desempeñan una función variable en la posición 6 del bicyclo de pirazolopiridina. Se detalla en el diagrama 5 a continuación.



R<sub>j</sub> = H o grupo protector de N

(Alk = alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Ar = arilo, CH<sub>2</sub>Ar = bencilo, H = halógeno)

Diagrama 5

La reacción de la cianotioacetamida con 3-etoxiacrilatos de etilo sustituidos de manera variada de acuerdo con los métodos descritos particularmente por Litrivnor et al. en Russ. Chem. Bull., 1999, 48(1), 195-196 y Tsann-Long Su et al. en J. Med. Chem., 1988, 31, 1209-1215, hizo posible lograr el acceso, en dos etapas, a 5-ciano-6-(metilitio)nicotinatatos de etilo que portan una funcionalidad variable en la posición 2. Estas síntesis se llevan a

cabo por lo general, para la primera etapa, en un disolvente polar anhídrido tal como, por ejemplo, etanol a una temperatura que oscila entre 0°C y 70°C en presencia de una base orgánica tal como metilmorfolina, trietilamina, DIPEA (N,N-diisopropiletilamina) o DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno). La segunda etapa de ciclación intramolecular y de alquilación se lleva a cabo típicamente mediante el calentamiento hasta una temperatura que oscila entre 20°C y 100°C de una disolución del intermedio tioamidato en un disolvente polar, por ejemplo etanol, en presencia de un agente alquilante adecuado tal como haluro de alquilo o sulfato de dialquilo.

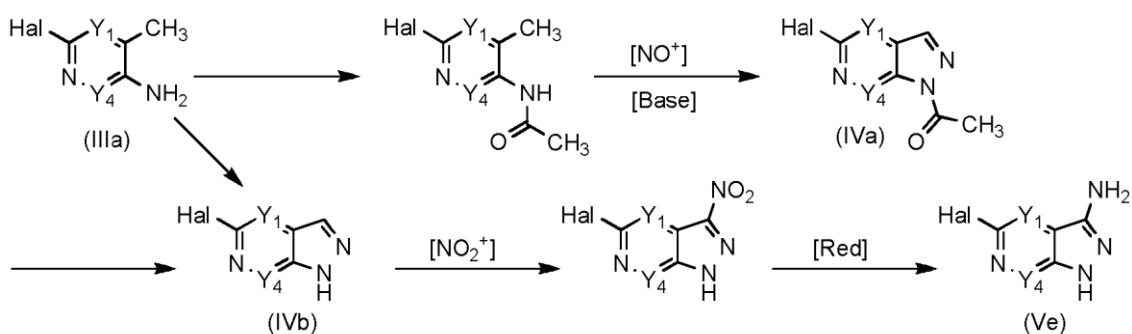
Los ácidos 5-ciano-6-(metiltio)nicotínicos sustituidos en posición 2 se obtienen típicamente mediante saponificación de los ésteres etílicos correspondientes de acuerdo con métodos bien conocidos por el experto en la materia, particularmente mediante el uso de hidróxido de litio caliente. La descarboxilación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

Las reacciones de halogenación tienen principalmente por objeto obtener derivados yodados, bromados o clorados, más en particular derivados yodados. Los últimos se obtienen típicamente mediante un tratamiento con yodo molecular en presencia de una sal de plata tal como, por ejemplo, Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en un disolvente polar tal como etanol a una temperatura que oscila entre 0°C y 70°C. También se consideran métodos alternativos, particularmente aquellos basados en otras sales tal como KIO<sub>3</sub>, AgCO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, Aids, CuCl<sub>2</sub> o HgO, u otros agentes de yodación tal como N-yodosuccinimida. Los métodos de bromación concebibles típicamente confían en agentes tales como N-bromosuccinimida o dibromo de acuerdo con métodos bien conocidos por el experto en la materia.

En el caso en el que W = OH (típicamente que resulta del uso de 2-(etoximetil)malonato de dietilo), los compuestos correspondientes se protegen mediante una reacción de alquilación. Esta reacción se lleva a cabo particularmente mediante el uso de yoduro de metilo o bromometano, y carbonato de plata en dioxano, THF, acetonitrilo o acetona, o cualquier otro agente equivalente tal como sulfato de dimetilo. Los 5-halo-2-(metiltio)nicotinonitrilos obtenidos se someten a oxidación de su función tiometoxi, típicamente mediante el uso de m-CPBA (ácido m-cloroperbenzoico), oxona o cualquier otro agente equivalente, para llevar a la formación del sulfóxido correspondiente. Estos compuestos, que pueden contener cantidades variables de la sulfona correspondiente, se acoplan en una reacción en presencia de una hidrazina opcionalmente sustituida para formar la 5-halogeno-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina correspondiente que porta una funcionalidad variable en la posición 6.

#### Método A4:

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



#### Diagrama 6

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

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

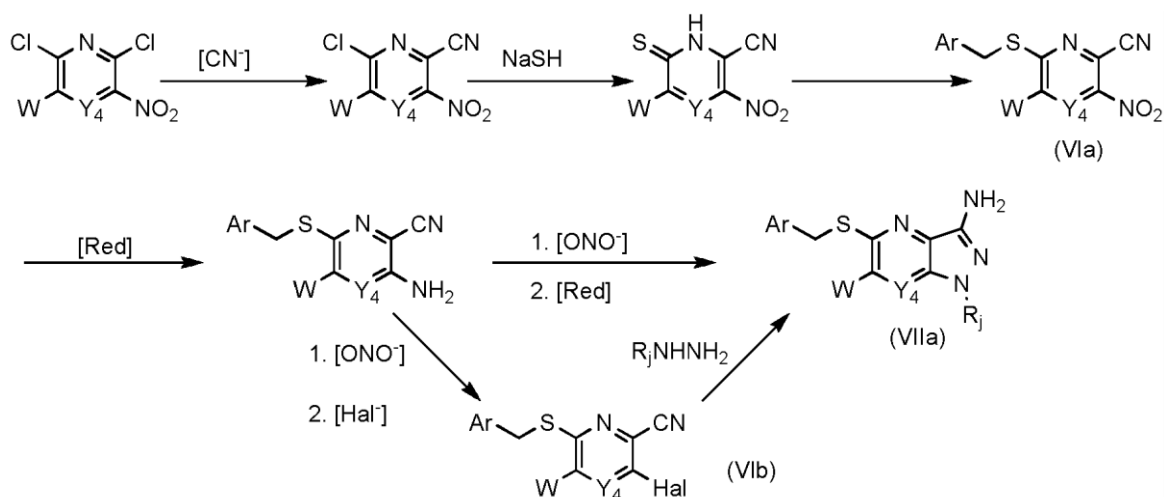
Los nitropirazoles así obtenidos típicamente se reducen a aminopirazoles de fórmula general (Ve) mediante el uso de  $\text{SnCl}_2$  en ácido clorhídrico. Los métodos alternativos incluyen el uso de hierro, cinc o estaño en condiciones ácidas, y métodos de hidrogenación catalítica en presencia de complejos de platino, níquel o Pd/C bajo una atmósfera de hidrógeno o en presencia de agentes equivalentes tales como ciclohexadieno, ciclohexeno, borohidruro de sodio o hidrazina.

#### Método B:

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

#### Método B1:

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



#### Diagrama 7

Los derivados de 3-nitro-6-tioxa-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo y 3-nitro-6-tioxa-1,6-dihidropirazin-2-carbonitrilo, opcionalmente funcionalizados en la posición 5, se obtienen típicamente a partir de 2,6-dicloro-3-nitropiridinas o 2,6-dicloro-3-nitropirazinas por las reacciones sucesivas de una sal de cianuro, tal como cianuro de cobre, en un disolvente polar de alto punto de ebullición tal como N-metilpirrolidona, a temperaturas que oscilan entre  $100^\circ\text{C}$  y  $200^\circ\text{C}$ ; seguido de la reacción de hidrosulfito de sodio acuoso en un disolvente polar. Estos compuestos se alquilan luego, por ejemplo mediante el uso de un bromuro de bencilo sustituido, en medio básico, de acuerdo con los métodos bien conocidos por el experto en la materia. El protocolo preferido incluye el uso de un disolvente polar aprótico y anhídrido, tal como acetona llevada a su punto de ebullición, y una base orgánica tal como piridina, trietilamina o DIPEA, o una base orgánica tal como carbonato de sodio, potasio o calcio. Las reacciones para reducir la función nitro en amina se llevan a cabo preferentemente mediante el uso de  $\text{SnCl}_2$  en ácido clorhídrico. Los métodos alternativos incluyen el uso de hierro, cinc o estaño en condiciones ácidas, y métodos de hidrogenación catalítica en presencia de complejos de platino, níquel o Pd/C en una atmósfera de hidrógeno o en presencia de agentes equivalentes tales como ciclohexadieno, ciclohexeno, borohidruro de sodio o hidrazina.

En ciertos casos, el producto de la reacción de reducción, además de tener una amina primaria, tiene una función carboxamida que resulta de la hidrólisis de la función nitrilo. En este caso, el aislamiento de los 3-aminopicolinonitrilos o 3-aminopirazin-2-carbonitrilos correspondientes se puede llevar a cabo mediante la deshidratación de la carboxamida en nitrilo mediante el uso de oxiclورو de fósforo en presencia de DMF, o cualquier otro método bien conocido por el experto en la materia. Por último, la formación del anillo de aminopirazol se lleva a cabo preferentemente mediante la formación de un diazonio, obtenido por la reacción sucesiva a baja temperatura de nitrito de isoamilo, nitrito de sodio o cualquier otro nitrito orgánico o inorgánico equivalente, en agua, ácido clorhídrico, ácido acético o ácido sulfúrico, a temperaturas que varían entre  $0^\circ\text{C}$  y  $20^\circ\text{C}$ , seguido de su reducción a hidrazina y ciclación intramolecular activada mediante el calentamiento del medio de reacción. La reacción de reducción se lleva a cabo preferentemente con cloruro de estaño en condiciones ácidas, pero también se puede llevar a cabo mediante hidrogenación catalítica o cualquier otro método bien conocido por el experto en la materia. En una alternativa a esta última etapa, es concebible que el

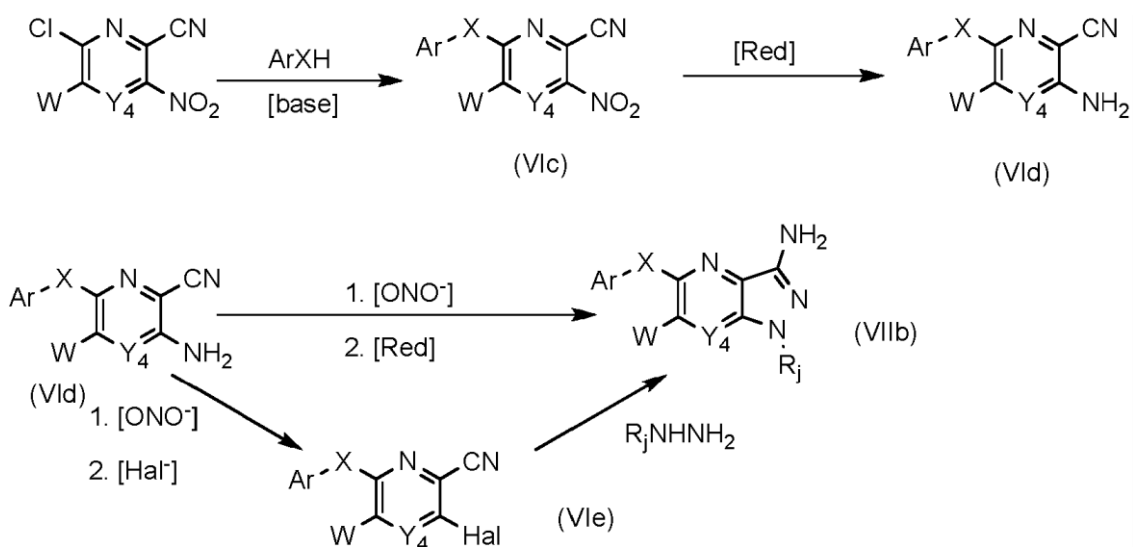
diazonio intermedio se someta a una reacción de Sandmeyer durante la cual este grupo funcional se sustituye por un átomo de halógeno, tal como yodo, mediante la reacción de una sal adecuada, tal como NaI. Si se prefiere esta opción, la formación del anillo de aminopirazol se lleva a cabo mediante el uso de una hidrazina, funcionalizada o no, en un disolvente polar tal como etanol, a temperaturas que varían entre 25°C y 150°C.

5

#### Método B2:

Alternativamente, es posible tomar ventaja de una reacción de sustitución nucleófila aromática para funcionalizar el anillo de piridina o pirazina en la posición 6. En este caso, los nucleófilos usados son fenoles, tiofenoles, alcoholes bencílicos o alcoholes tiobencílicos, así como anilinas o bencilaminas, funcionalizadas o no. A continuación se presenta el diagrama 8a de reacción general, particularmente con W = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o bencilo.

10



15

#### Diagrama 8a

En el caso en el que X=O o S, los 6-cloro-3-nitropicolinonitrilos y 6-cloro-3-nitropirazin-2-carbonitrilos, opcionalmente sustituidos en la posición 5, se hacen reaccionar en presencia de un nucleófilo adecuado, alcohol o tiol, en un disolvente polar, tal como acetonitrilo, en presencia de una base inorgánica, tal como carbonato de potasio o sodio. También se pueden considerar los disolventes tales como DMSO (dimetilsulfóxido), DMF (dimetilformamida), acetona, THF (tetrahidrofurano) o piridina. Si es necesario, estas reacciones pueden ser catalizadas mediante la acción del cobre, y también se pueden llevar a cabo sin disolvente. Típicamente, el protocolo preferido implica temperaturas comprendidas entre 20°C y 150°C.

25

De manera alternativa, también es posible el uso de bases, tales como piridina, DIPEA, diisopropilamina, trietilamina, DBU, *tert*-butilato de potasio, NEt<sub>3</sub> o NaH.

En el caso en el que X = N, tolueno es un disolvente preferido, y también trietilamina (NEt<sub>3</sub>) la base de elección.

30

Las etapas siguientes, hasta los compuestos de fórmula general (VIIb), son idénticas a las documentadas en el método B1 anterior.

#### Método B3:

35

El método B3, presentado en el diagrama 8b a continuación, es una variante del método B2 caracterizada por una primera etapa que resulta de una reacción de acoplamiento catalítica entre un boronato de bencilo, en forma de ácido o éster, y un derivado de 6-cloro-3-nitropicolinonitrilo o 6-cloro-3-nitropirazin-2-carbonitrilo. También es bien conocido por el experto en la materia que también son posibles las reacciones de acoplamiento catalíticas que usan catalizadores alternativos y derivados de bencilo. Dentro de éstas, se pueden considerar la reacción de Stille, a base de complejos de estaño, o aquellas a base de compuestos de organocinc.

40

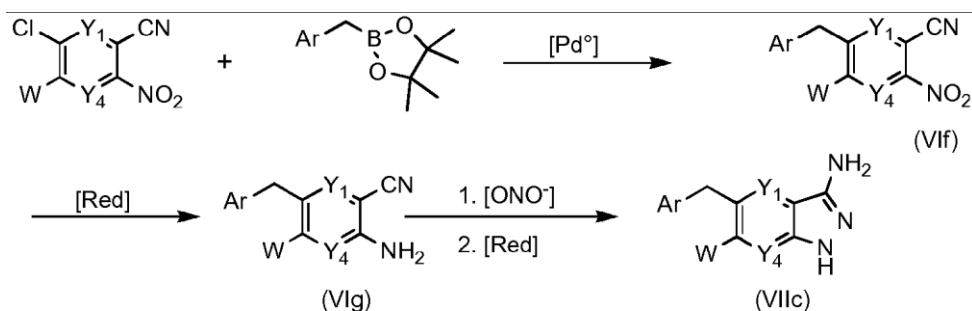


Diagrama 8b

- 5 Previamente se obtiene un 2-bencil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano opcionalmente sustituido, por ejemplo a partir de cloruro de bencilo y octametil-bi-dioxaborolano correspondientes en dioxano en presencia de acetato de potasio y  $\text{Pt}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  ( $\text{dppf}=1,1'$ -bis(difenilfosfino)ferroceno). Este compuesto se une con un 6-cloro-3-nitropicolinonitrilo, un 6-cloro-3-nitropirazin-2-carbonitrilo opcionalmente sustituido en la posición 5, o un 5-cloro-2-nitronicotinonitrilo opcionalmente sustituido en la posición 6, y un catalizador de paladio tal como  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  o  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , una base orgánica tal como trietilamina o un alcoholato, o una base inorgánica tal como carbonato de sodio, potasio o cesio, en un disolvente tal como tolueno, benceno, THF o dioxano. Las temperaturas de reacción preferidas están entre  $20^\circ\text{C}$  y  $100^\circ\text{C}$ . Los productos de estas reacciones corresponden a los derivados de 6-bencil-3-nitropicolinonitrilo, 6-bencil-3-nitropirazin-2-carbonitrilo o 5-bencil-2-nitronicotinonitrilo, para los cuales se reproducen las siguientes etapas de transformación del método B1 anterior.

## Método B4:

- 20 El método B4, presentado en el diagrama 9 a continuación, da acceso a bicíclidos de pirazolopiridinas y pirazolopirazinás que presentan funciones arilosulfonamida opcionalmente funcionalizada, con  $\text{R}_1 =$  alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) y particularmente  $\text{W} = \text{H}$ , alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), arilo o bencilo.

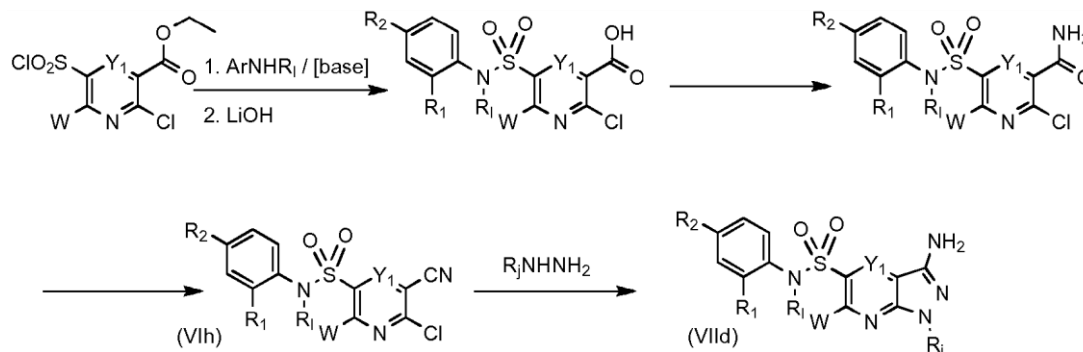


Diagrama 9

- 25 Los derivados de 2-cloro-5-(clorosulfonyl)nicotinato de etilo requeridos para esta secuencia de reacciones se pueden obtener de acuerdo con los métodos descritos por Levett P.C. et al., Org. Proc. Res. Dev., 2002, 6(6), 767-772; documentos WO 01/98284 y WO 2008/010964.
- 30 La formación de sulfonamidas se lleva a cabo típicamente mezclando el 2-cloro-5-(clorosulfonyl)nicotinato de interés con una anilina primaria o secundaria, opcionalmente funcionalizada, en un disolvente aprótico tal como diclorometano, THF, acetona o acetonitrilo, en presencia de una base orgánica tal como trietilamina ( $\text{NEt}_3$ ), piridina o DIPEA. También se puede considerar el uso de una base inorgánica tal como carbonato de sodio o potasio. Las temperaturas de reacción óptimas están entre  $0^\circ\text{C}$  y  $70^\circ\text{C}$ .
- 35 La reacción de saponificación del producto así obtenido, particularmente mediante el uso de hidróxido de litio en una mezcla de THF/agua, da acceso a los ácidos 2-cloro-5-(N-fenilsulfamoil)nicotínicos correspondientes.
- 40 Los ácidos clorhídricos correspondientes se preparan mediante tratamiento con cloruro de tionilo en tolueno a reflujo, o mediante cualquier otro método de deshidrocloración bien conocido por el experto en la materia. La reacción de estos intermedios con amoníaco acuoso hace posible formar 2-cloro-5-(N-fenilsulfamoil)nicotinamidas opcionalmente funcionalizadas, que luego se acoplan en una reacción de deshidratación, particularmente mediante el uso de  $\text{POCl}_3$ , a una temperatura que oscila entre  $75^\circ\text{C}$  y  $150^\circ\text{C}$ .

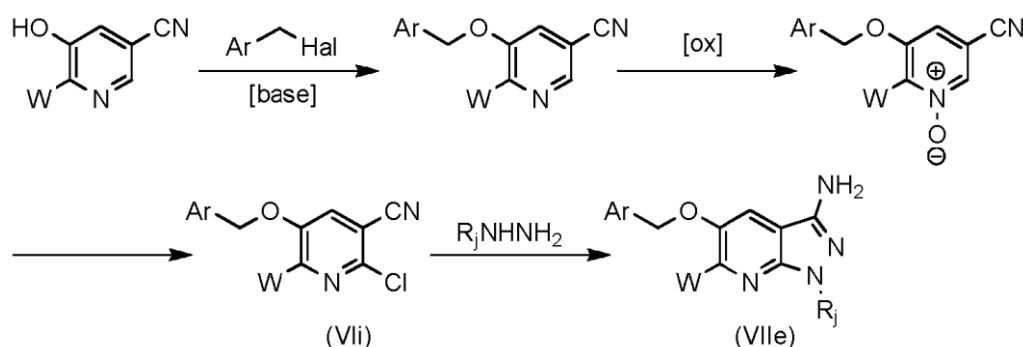


También se puede considerar el uso alternativo de agentes tales como  $P_2O_5$  o anhídrido trifluoroacético y piridina.

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

Método B5:

- 10 El método B5, presentado en el diagrama 10 a continuación, da acceso a biclos de pirazolopiridinas que presentan funciones de éter bencílico opcionalmente funcionalizado, particularmente con  $W = H$ , alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilo o bencilo.



15

#### Diagrama 10

- El método descrito a continuación está inspirado por el trabajo de J. Baldwin et al., J. Heterocyclic. Chem., 1980, 17(3), 445-448. Los derivados de 5-hidroxinicotinonitrilo, opcionalmente funcionalizados en la posición 6, se alquilan, típicamente mediante el uso de un haluro de bencilo opcionalmente funcionalizado, en presencia de una base. El método preferido requiere del uso de un disolvente polar aprótico, tal como DMF, y una base, tal como NaH. Las temperaturas de reacción óptimas están entre 20°C y 100°C. De manera alternativa, los disolventes que se pueden usar incluyen, por ejemplo, THF, DMSO, dioxano, acetonitrilo, diclorometano o acetona, y bases tales como  $t$ BuOK, DIPEA, piridina, trietilamina, DBU o carbonato de sodio, potasio o cesio.

25

La oxidación del anillo de piridina a N-óxido de piridina se lleva a cabo típicamente mediante el uso de *m*-CPBA en diclorometano a temperatura ambiente. No obstante, son concebibles muchos métodos alternativos, particularmente aquellos basados en el uso de percarbonato de sodio en presencia de un catalizador de renio, perborato de sodio en presencia de ácido acético, o el complejo de urea-peróxido de hidrógeno.

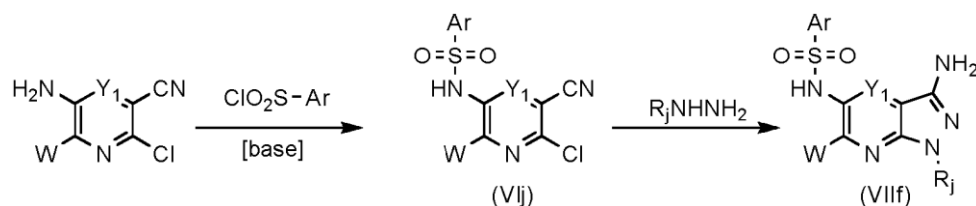
30

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

- 35 Su reacción bajo calor con hidrazina, funcionalizada o no, en un disolvente polar tal como isopropanol o etanol lleva a la formación de los biclos de pirazolopiridinas (VIIe) buscados.

Método B6:

- 40 El método B6, presentado en el diagrama 10a a continuación, da acceso a biclos de pirazolopiridinas y pirazolopirazinas opcionalmente funcionalizados que presentan funciones sulfonamida inversas, particularmente con  $W = H$ , alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilo o bencilo.



#### 45 Diagrama 10a

El método descrito a continuación consiste en formar una función sulfonamida a partir de una amina aromática y

un haluro de arilsulfonilo, o cualquier otro reactivo equivalente, en presencia de una base, que puede ser introducida opcionalmente como disolvente o cosolvente. De manera alternativa, el haluro de arilsulfonilo o su equivalente pueden ser generados *in situ*.

- 5 Su reacción bajo calor con hidrazina, funcionalizada o no, en un disolvente polar, tal como isopropanol o etanol, lleva a la formación de biciclos de pirazolopiridinas y pirazolopirazinas (VIIf) deseados.

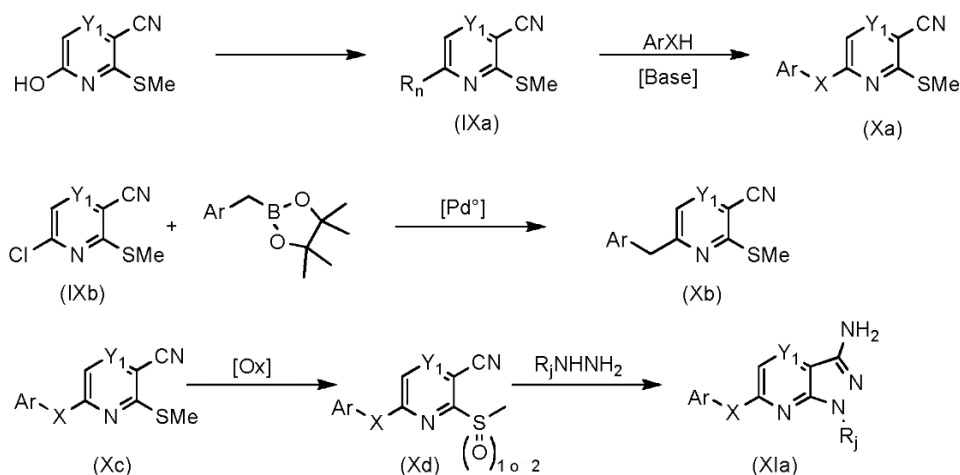
#### Método C:

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

#### Método C1:

- 15 El método C1, presentado en el diagrama 11 a continuación, tiene por objeto la preparación de pirazolopiridinas y pirazolopirazinas funcionalizadas en la posición 6 con  $R_n$  = halógeno, mesilato, tosilato o triflato,  $X = O, S, NH, N$ -alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), y opcionalmente  $CH_2$  para (Xc) y (Xd), y  $R_i = H$  o grupo protector de N.

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



#### 25 Diagrama 11

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

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

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

De manera alternativa, los compuestos de fórmula (IXb) pueden dar lugar a una reacción de acoplamiento catalítica, tal como una reacción de Suzuki. En este caso, estos compuestos se ponen en contacto con un 2-bencil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano opcionalmente sustituido ya descrito en el método B3 anterior, un

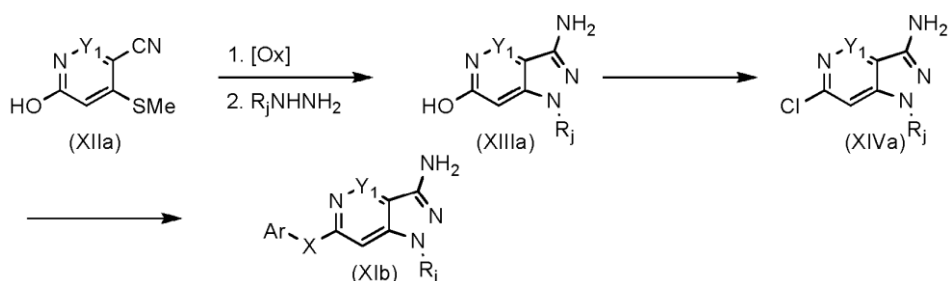
catalizador de paladio tal como Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, una base orgánica tal como trietilamina o un alcoholato, o una base inorgánica tal como carbonato de sodio, potasio o cesio, en un disolvente tal como tolueno, benceno, THF o dioxano. Las temperaturas de reacción preferidas están entre 20°C y 100°C.

5 Los derivados obtenidos mediante uno u otro de estos métodos son entonces oxidados, típicamente mediante el uso de m-CPBA u oxona, para formar metilsulfóxidos o metilsulfonas correspondientes. Estos compuestos, a veces obtenidos como mezclas, se usan como tales en la reacción de formación del anillo de aminopirazol mediante el uso de una hidrazina opcionalmente sustituida, en un disolvente polar, tal como etanol, a temperaturas que varían entre 25°C y 150°C.

10 De manera alternativa, es posible modificar la secuencia de reacciones, particularmente invirtiendo las etapas de síntesis.

#### Método C2:

15 El método C2, presentado en el diagrama 12 a continuación, tiene por objeto la preparación de pirazolopiridinas y pirazolopiridazinas funcionalizadas en la posición 6 con X = O, S, NH, N-alkilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o CH<sub>2</sub>, y R<sub>j</sub>=H o grupo protector de N.



20 Diagrama 12

25 Los derivados de 6-hidroxi-4-(metiltio)nicotinonitrilo o 6-hidroxi-4-(metiltio)piridazin-3-carbonitrilo se oxidan, típicamente mediante el uso de m-CPBA u oxona, para formar los metilsulfóxidos o metilsulfonas correspondientes. Estos compuestos, a veces obtenidos como mezclas, se usan como tales en la reacción de formación del anillo de aminopirazol mediante el uso de una hidrazina opcionalmente sustituida, en un disolvente polar tal como etanol, a temperaturas que varían entre 25°C y 150 °C.

30 Las pirazolopiridinas y pirazolopiridazinas así obtenidas se someten a una reacción de deshidrocloración, típicamente en presencia de oxiclورو de fósforo, con o sin disolvente, a temperaturas que varían entre 70°C y 180°C. Si se usa un disolvente, se preferirá un disolvente no polar con alto punto de ebullición, tal como tolueno o xileno. La 6-cloro-pirazolo[4,3-c]piridin-3-amina y 6-cloro-pirazolo[4,3-c]piridazin-3-amina opcionalmente sustituidas obtenidas respectivamente se hacen reaccionar después con un nucleófilo tal como fenol, una anilina o un tiofenol, en el contexto de la sustitución nucleófila aromática. En este caso, la reacción se lleva a cabo en un disolvente polar tal como DMSO, DMF, acetona, THF o acetonitrilo, en presencia de una base tal como *tert*-butilato de potasio o NaH. Si es necesario, estas reacciones pueden ser catalizadas mediante la acción de cobre, y también se pueden llevar a cabo sin disolvente. Típicamente, el protocolo preferido implica temperaturas que oscilan entre 20°C y 150°C.

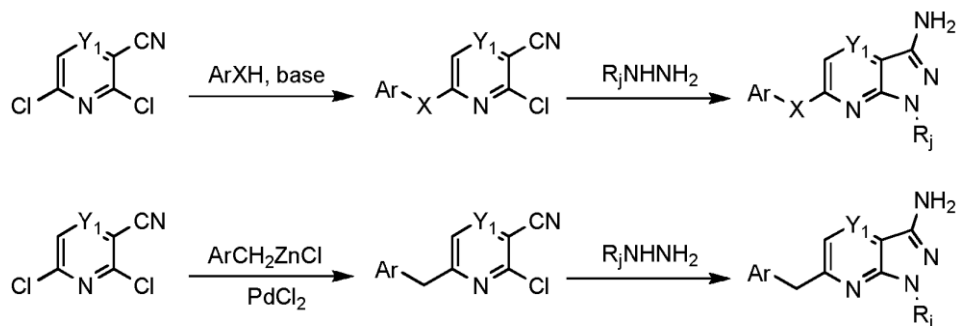
40 De manera alternativa, también es posible el uso de bases orgánicas, tales como piridina, diisopropilamina, trietilamina o DBU, o bases inorgánicas tales como carbonato de sodio o potasio.

45 De manera alternativa, los compuestos de fórmula (XIVa) pueden dar lugar a una reacción de acoplamiento catalítica, tal como una reacción de Suzuki. En este caso, estos compuestos se ponen en contacto con un 2-bencil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano opcionalmente sustituido descrito anteriormente en el método B3 anterior, un catalizador de paladio tal como Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, una base orgánica tal como trietilamina o un alcoholato, o una base inorgánica tal como carbonato de sodio, potasio o cesio, en un disolvente tal como tolueno, benceno, THF o dioxano. Las temperaturas de reacción preferidas están entre 20°C y 100°C.

#### Método C3:

50 El método C3, presentado en el diagrama 12a a continuación, es una variante del método C1 basada en la funcionalización regioselectiva de 2,6-dicloronicotinonitrilo ya sea mediante un nucleófilo aniónico, tal como un fenato o un tiofenato, o mediante un compuesto organometálico tal como un cloruro de bencilcinc. En el último caso, la reacción es catalizada, por ejemplo, con un complejo de paladio (II). La transformación del cloronicotinonitrilo así obtenido en la pirazolopiridina correspondiente, en el caso en el que Y<sub>1</sub> = CH, se lleva a

cabo como se describe anteriormente en el método A1.



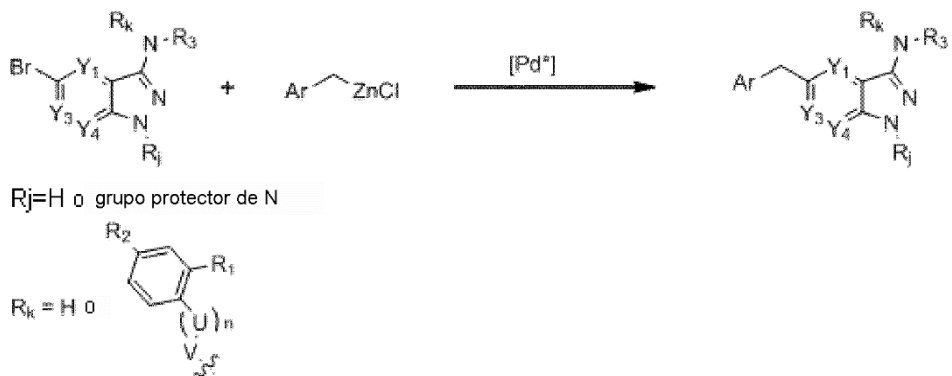
5 Diagrama 12a

Método D:

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

Método D1:

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



20 Diagrama 13

25 Los 3-amino-diazaindazoles o 3-amino-azaindazoles opcionalmente sustituidos se ponen en contacto con cloruro de bencilcinc, opcionalmente sustituido, en un disolvente polar aprótico tal como THF o dioxano, en presencia de una cantidad catalítica de un complejo de paladio tal como (dppf)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo a temperaturas que oscilan entre 25°C y 100°C.

Método D2:

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

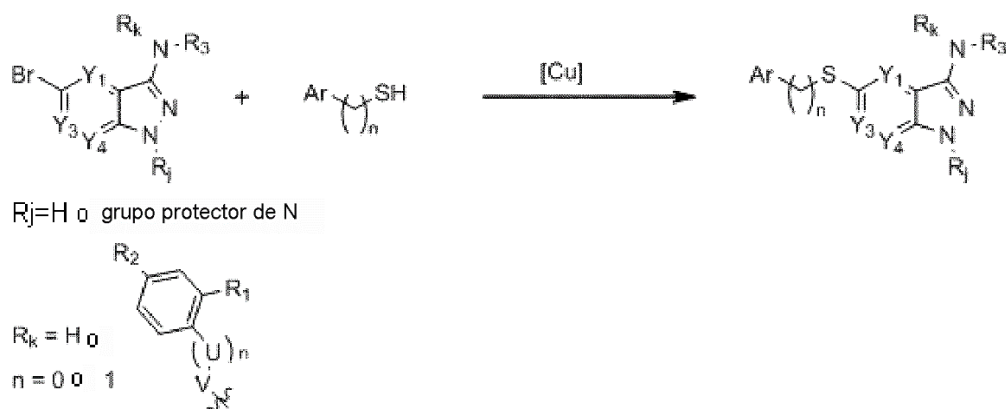


Diagrama 14

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

10 Método D3:

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

15

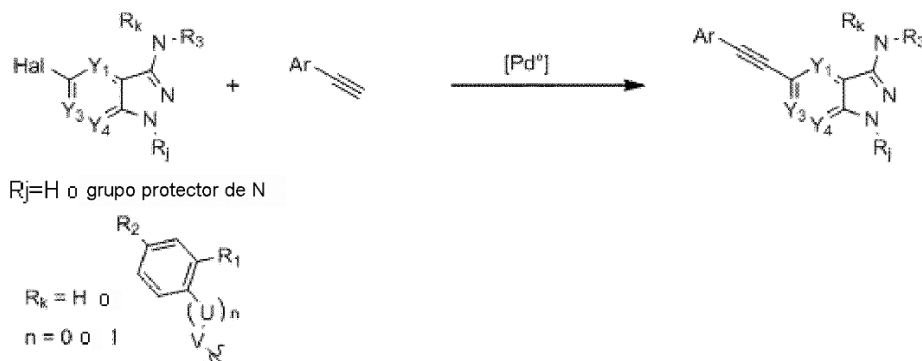


Diagrama 15

- 20 Tal reacción se lleva a cabo típicamente mediante la reacción en una atmósfera inerte de un haluro de heteroarilo con una cantidad estequiométrica de un etinilbenzeno opcionalmente sustituido, en presencia de una cantidad catalítica de un complejo de paladio, por ejemplo  $PdCl_2(PPh_3)_2$  o  $Pd(PPh_3)_4$ , una cantidad catalítica de una sal de cobre, por ejemplo CuI, y una base orgánica tal como trietilamina o DIPEA, o una base inorgánica tal como carbonato de potasio o cesio. El protocolo generalmente implica temperaturas de reacción que oscilan entre 20°C y 45°C en disolventes que incluyen DMF, THF, dioxano o éter dietílico.

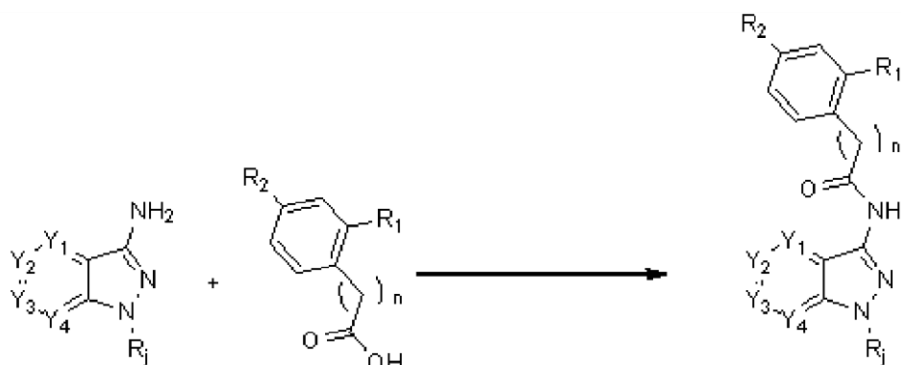
25

Método E:

- 30 Los protocolos del método E tienen como objeto funcionalizar la amina exocíclica de anillos de aminopirazol mediante su reacción con un intermedio que presenta una función electrófila, opcionalmente generada *in situ*, tal como cloruro de ácido, un isocianato, un isotiocianato o un aldehído.

Método E1:

- 35 El método E1, presentado en el diagrama 16a continuación, tiene por objeto la transformación de la función amina exocíclica primaria de los compuestos de aminopirazol en una función amida.



R<sub>j</sub> = H o grupo protector de N

5 Diagrama 16

Estos compuestos se sintetizan mediante el 3-aminopirazol correspondiente mediante la adición de cloruro de ácido adecuado preparado previamente mediante el uso de cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF en un disolvente tal como tetrahidrofurano. Estos cloruros de ácido se pueden obtener mediante el uso de métodos alternativos, tales como aquellos basados en el uso de cloruro de tionilo u oxiclorigo de fósforo, bien conocidos por el experto en la materia. La condensación de cloruros de ácido en aminopirazoles se lleva a cabo típicamente en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano, tolueno o diclorometano, en presencia de una base tal como DIPEA, piridina o trietilamina.

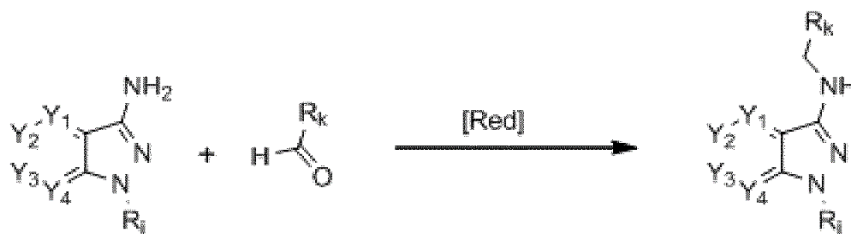
15 De manera alternativa, el uso de una base como un disolvente, en particular piridina, es una posibilidad.

De manera alternativa, este tipo de reacción se puede llevar a cabo en un sistema bifásico de acuerdo con el método bien conocido de Schotten-Baumann.

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

Método E2:

30 Los derivados caracterizados por la presencia de una amina secundaria en la posición 3 del anillo de aminopirazol se sintetizan mediante una reacción de aminación reductora de acuerdo con el diagrama 17 a continuación.



R<sub>j</sub>=H o grupo protector de N

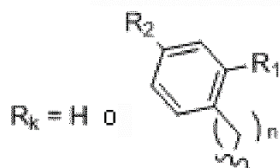
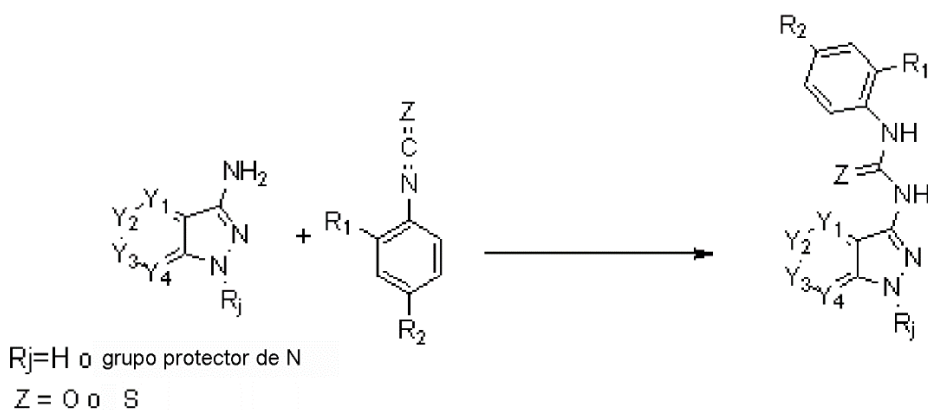


Diagrama 17

5 Las reacciones de aminación reductora se llevan a cabo típicamente mezclando cantidades estequiométricas adecuadas de aminopirazol y aldehído en un disolvente tal como DCE (dicloroetano), THF o acetonitrilo, opcionalmente en presencia de una cantidad de agua, TFA (ácido trifluoroacético) o ácido acético, añadiendo fracciones sucesivas de un agente reductor tal como NaBH<sub>4</sub>, NaBH(OAc)<sub>3</sub> o NaBH<sub>3</sub>CN. Estas reacciones se llevan a cabo típicamente a temperatura ambiente.

Método E3:

10 Los derivados que portan una función 3-ureido o 3-tioureido se obtienen mediante la reacción, presentada en el diagrama 18 a continuación, de un aminopirazol con un isocianato o isotiocianato obtenidos de acuerdo con los métodos bien conocidos por el experto en la materia.



15

Diagrama 18

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

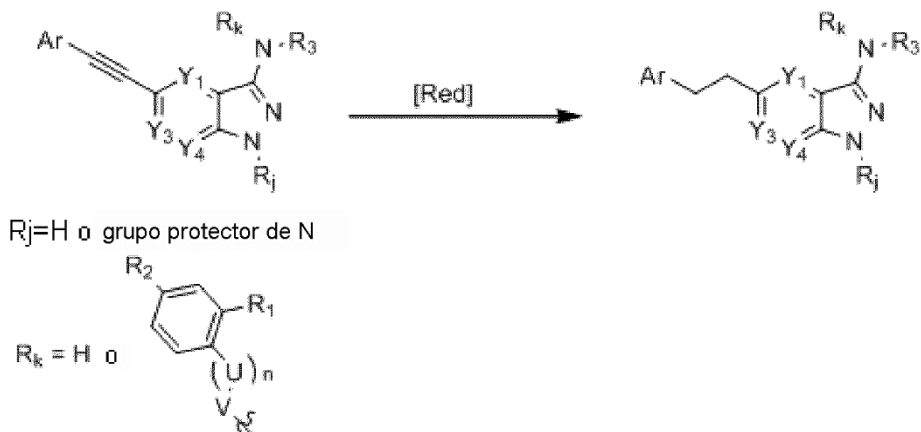
25 Método F: desprotecciones y modificaciones postsintéticas

Método F1: desprotecciones

30 Los grupos protectores de trifluoroacetato se eliminan mediante la acción de una base orgánica, tal como trietilamina o piridina, en un disolvente polar tal como metanol, etanol o THF, a las temperaturas de reflujo de los disolventes usados.

35 Los grupos protectores de *tert*-butilo o tritilo portados por los anillos de pirazol se desplazan mediante la acción de un ácido fuerte, típicamente TFA, en un disolvente no polar tal como diclorometano o DCE.

Método F2: reducciones de alquinos

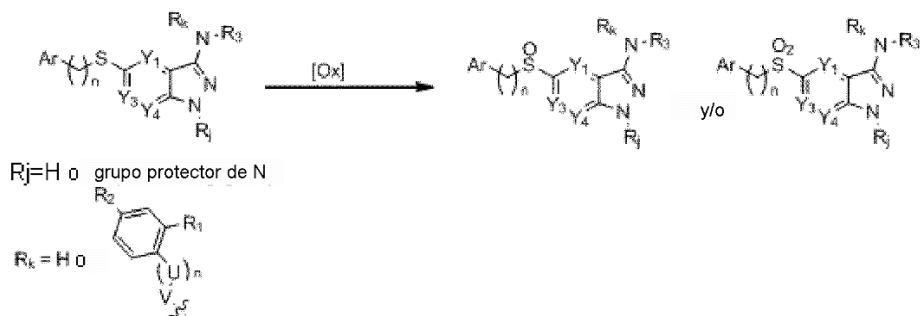


5 Diagrama 19

Las reacciones para reducir los diarilalquinos a diarilalcanos se llevan a cabo típicamente mediante hidrogenación catalítica, a presión de hidrógeno, en presencia de catalizadores tales como  $PtO_2$ , Pt, Pd/C, Ni o Rh. De manera alternativa, es concebible el uso de DIBAL-H (hidruro de diisobutilaluminio) en presencia o

10 ausencia de un catalizador tal como  $Cp_2TiCl_2$ .

Método F3: oxidación de sulfuros a sulfonas y sulfóxidos



15 Diagrama 20

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

Existen muchos métodos alternativos, y algunos dan la posibilidad de producir derivados semioxidados, principalmente sulfóxidos. Tales métodos alternativos incluyen el uso de m-CPBA,  $KMnO_4/MnO_2$  en diclorometano,  $H_2O_2$  (30%) en un medio bifásico y la presencia de un catalizador de transferencia de fase o un catalizador en forma de un complejo de urea (UHP).

25

El uso combinado de  $H_2O_2$  y los complejos metálicos, tales como  $Sc(OTf)_3$ , promueve los derivados de oxidación parciales.

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

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

**EJEMPLOS**

35 Se usan las siguientes abreviaturas:

- DMSO Dimetilsulfóxido
- EI Impacto de electrones



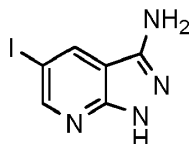
ES	Electropulverización
LCMS	Cromatografía de líquidos - espectrometría de masas
mg	miligramo
ml	mililitro
5 RMN	resonancia magnética nuclear

## I. Síntesis de los compuestos según la invención

### Ejemplos del método A1

10

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



#### 15 Ejemplo 1a: 2-hidroxi-5-yodonicotinonitrilo

Se añaden 9 g (0,5 eq.) de N-yodosuccinimida a temperatura ambiente a una disolución de 10 g (83 mmoles) de 2-hidroxinicotinonitrilo en 150 ml de dimetilformamida anhidra. La mezcla de reacción se agita a 60°C. Después de 30 minutos de agitación, se añaden 9 g (0,5 eq.) de N-yodosuccinimida, y después, la mezcla de reacción se agita a 60°C durante 5 horas. El disolvente se evapora, y el precipitado formado se filtra, se enjuaga con agua y con éter dietílico, y después se seca a vacío para producir 18,5 g (90%) de 2-hidroxi-5-yodonicotinonitrilo en forma de un polvo beige.

20

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

25

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,79 (1H, s, OH), 8,36 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 8,04 (1H, d, CH<sub>arom</sub>).

#### Ejemplo 1b: 2-cloro-5-yodonicotinonitrilo

30 Se añaden 30,7 ml (329 mmoles) de oxocloruro de fósforo a 0°C y 6 gotas de ácido sulfúrico a 9 g (6,6 mmoles) de 2-hidroxi-5-yodonicotinonitrilo. La mezcla de reacción se calienta a 110°C durante 5 horas, y después a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vierte en un vaso de precipitados que contiene hielo y un poco de agua, y se forma un precipitado. La mezcla se deja volver gradualmente hasta la temperatura ambiente, y después se filtra y se enjuaga con agua. El sólido se seca para producir 6,8 g (70%) de 2-cloro-5-yodonicotinonitrilo.

35

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

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 9,61 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 9,14 (1H, d, CH<sub>arom</sub>).

40

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

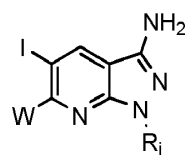
Se añade hidrazina (3,86 ml, 79 mmoles) a temperatura ambiente a 7 g (26,5 mmoles) de una disolución de 2-cloro-5-yodonicotinonitrilo en 25 ml de propan-2-ol. La mezcla de reacción se calienta a 85°C durante 7 horas, y después a temperatura ambiente toda la noche. El sólido suspendido se filtra, se enjuaga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

45

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

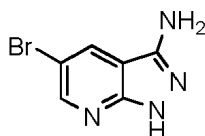
50 RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,12 (1H, bs, NH), 8,51(1H, d, CH<sub>arom</sub>), 8,45 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 5,64 (2H, bs, NH<sub>2</sub>).

Los siguientes compuestos se obtuvieron según el mismo método.



Ej.**	W	R <sub>i</sub>	Nombre de compuesto	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>
1-2	H	t-butilo	1- <i>terc</i> -butil-5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	68%	317,05
1-3	Me	H	5-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	93%	275,02

\*\* RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub>, Ej. 1-2: 8,55 (1H, bs, CH<sub>arom</sub>), 8,42 (1H, bs, CH<sub>arom</sub>), 6,33 (1H, bs, CH<sub>arom</sub>), 1,57 (9H, s, CH<sub>3</sub>); 1-3: 11,92 (1H, s, NH), 8,55 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 5,59 (2H, bs, NH<sub>2</sub>), 2,66 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

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

5

**Ejemplo 2a:** 2-metoxi-nicotinonitrilo

Se añaden 4,98 g (217 mmoles) de sodio a 80 ml de metanol anhidro. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después se añaden 10 g (72,2 mmoles) de 2-cloronicotinonitrilo a 0°C. El medio de reacción se agita a 25°C durante 16 horas. La reacción se hidroliza añadiendo lentamente agua a 0°C. Después de volver hasta la temperatura ambiente, el precipitado obtenido se filtra, se enjuaga con agua, y después se seca a 50°C para producir 7,85 g (81%) de 2-metoxi-nicotinonitrilo en forma de un sólido amarillo.

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

15

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,46-8,48 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>), 8,25-8,27 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>), 7,17-7,20 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>), 3,99 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

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

20

Se añaden 12,23 g (149 mmoles) de acetato de sodio y después 7,66 ml (149 mmoles) de bromo a 0°C a 10 g (74,6 mmoles) de una disolución de 2-metoxi-nicotinonitrilo en 29 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se calienta a 70°C toda la noche. Después de volver hasta la temperatura ambiente, el medio de reacción se añade a un baño de hielo, y el precipitado obtenido se filtra, se enjuaga con agua, y después se seca a 50°C para producir 11,6 g (73%) de 5-bromo-2-metoxi-nicotinonitrilo en forma de un sólido blanco.

25

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

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,61 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 8,60 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 3,98 (3H, s, CH<sub>3</sub>)

30

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

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

35

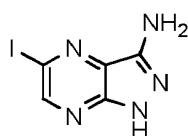
LCMS (EI, m/z): (M+1) 214,05

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,18 (1H, s, NH), 8,38 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 8,37 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 5,66 (2H, s, NH).

40

**Ejemplos del método A2****Ejemplo 3:** 5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-amina

45

**Ejemplo 3a:** 3-amino-6-yodopirazin-2-carboxilato de metilo

50

Se añaden 1,5 equivalentes de N-yodosuccinimida a temperatura ambiente a 5 g (32,7 mmoles) de una

5 disolución de 3-aminopirazin-2-carboxilato de metilo en 25 ml de dimetilformamida. El medio de reacción se calienta a 65°C durante 1 hora, se añade junto con 0,5 equivalentes de N-yodosuccinimida, y se mantiene a 65°C durante 24 horas. Después de volver hasta la temperatura ambiente, el disolvente se evapora, y después el producto se extrae varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con disolución de bisulfito de sodio al 10%, se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran para producir 8 g (88%) de 3-amino-6-yodopirazin-2-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo.

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

10 RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,50 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 7,50 (2H, bs, NH<sub>2</sub>), 3,20 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

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

15 Se añaden 30 ml de amoníaco en agua con agitación magnética a 15 g (53,8 mmoles) de una disolución de 3-amino-6-yodopirazin-2-carboxilato de metilo en 150 ml de metanol. El medio de reacción se agita a 25°C durante 48 horas. Tras evaporar los disolventes, el precipitado obtenido se filtra, se enjuaga con agua, y después se seca a 50°C para producir 12,50 g de 3-amino-6-yodopirazin-2-carboxamida (88%) en forma de un sólido beige.

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

20 RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,35 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 7,85 (1H, bs, NH), 7,60 (3H, bs, NH), 3,25 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

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

25 Se añaden 13,59 ml (146 mmoles) de oxiclورو de fósforo gota a gota a 0°C a 11 g (41,7 mmoles) de una disolución de 3-amino-6-yodopirazin-2-carboxamida en 80 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche, y después se vierte en un vaso de precipitados que contiene hielo y un poco de agua. El pH se ajusta a 8 con disolución 1 N de sosa; se forma un precipitado. La mezcla se deja volver gradualmente hasta la temperatura ambiente, y después el sólido formado se filtra, se enjuaga con agua, y se seca a 50°C para producir 10,50 g de N'-(3-ciano-5-yodopirazin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida (84%) en forma de un sólido beige.

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

35 RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,69 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 8,67 (1H, s, CH<sub>etilo</sub>), 3,20 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,11 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

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

40 Se añaden 77 ml (77 mmoles) de disolución 1 M de ácido clorhídrico a 7,7 g (25,6 mmoles) de N'-(3-ciano-5-yodopirazin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida. El medio de reacción se calienta a 50°C durante 4 horas, y después se agita a temperatura ambiente toda la noche. El precipitado formado se filtra, se enjuaga con agua, y se seca a 50°C para producir 6 g (95%) de 3-amino-6-yodopirazin-2-carbonitrilo en forma de un sólido beige.

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

45 RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,49 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 7,53 (2H, bs, NH<sub>2</sub>).

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

55 Se añaden 64,3 ml de ácido clorhídrico a -5°C a 7,7 g (31,3 mmoles) de 3-amino-6-yodopirazin-2-carbonitrilo. A esta temperatura, se añade una disolución de nitrito de sodio (4,32 g, 62,6 mmoles) disuelto en 9 ml de agua a la mezcla de reacción, y se agita durante 4 horas a -50°C y después a temperatura ambiente toda la noche. Se añade otro equivalente de nitrito de sodio a la mezcla de reacción, y el precipitado formado se filtra, se enjuaga con agua, y se seca a 50°C para producir 3,65 g (44%) de 3-cloro-6-yodopirazin-2-carbonitrilo en forma de un sólido beige.

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

60 RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 9,13 (1H, s, CH<sub>arom</sub>)

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

65 Se añaden 0,74 ml (9,8 mmoles) de hidrazina a 2,6 g (9,80 mmoles) de una disolución de 3-cloro-6-yodopirazin-

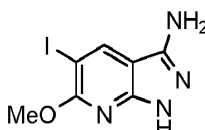
2-carbonitrilo en 15 ml de butanol. La mezcla de reacción se calienta a 110°C durante 5 horas, y después se deja a temperatura ambiente toda la noche. El sólido suspendido se filtra, se enjuaga con butanol, y después se seca en un horno a 50°C para producir 2,2 g (86%) de 5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-amina en forma de un sólido marrón.

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

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,59 (1H, bs, NH), 8,60 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 5,83 (2H, bs, NH<sub>2</sub>).

## 10 Ejemplos del método A3

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



15 **Ejemplo 4a:** 5-ciano-2-hidroxi-6-(metiltio)nicotinato de etilo

El 5-ciano-2-hidroxi-6-(metiltio)nicotinato de etilo se obtiene siguiendo el procedimiento de Ya. Yu. Yakunin et al., Russian Chemical Bulletin, 1999, 48(1), 195-6, con un rendimiento total de 34%.

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

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,72 (1H, bs, OH), 8,40 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 4,29 (2H, q, CH<sub>2</sub>), 2,64 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,30 (3H, t, CH<sub>3</sub>).

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

Se añaden 4,16 g (2 eq.) de hidróxido de litio monohidratado a temperatura ambiente a una disolución de 11,8 g (49,5 mmoles) de 5-ciano-2-hidroxi-6-(metiltio)nicotinato de etilo en 100 ml de etanol y 100 ml de agua. La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 2 horas. El etanol se evapora, y se añade sosa acuosa 1 N. La fase acuosa se lava con acetato de etilo, y después se vuelve a acidificar añadiendo cloruro de hidrógeno acuoso 1 N (pH = 1). El precipitado formado se filtra, se enjuaga con agua y con éter dietílico y después se seca a vacío para producir 9,9 g (95%) de ácido 5-ciano-2-hidroxi-6-(metiltio)nicotínico en forma de un polvo marrón.

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

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,32 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 2,61 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

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

Una disolución de 6 g (28,5 mmoles) de ácido 5-ciano-2-hidroxi-6-(metiltio)nicotínico en 35 ml de éter difenílico se agita a 250°C durante 4 horas. Después de volver hasta la temperatura ambiente, se añaden 100 ml de ciclohexano, y el medio de reacción se tritura durante 30 minutos. El sólido formado se filtra, se enjuaga a conciencia con ciclohexano, y después se seca a vacío para producir 2,87 g (60%) de 6-hidroxi-2-(metiltio)nicotinonitrilo en forma de un polvo marrón.

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

50 RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,16 (1H, bs, OH), 7,92 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 6,46 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 2,59 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

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

Se añaden sucesivamente 6 g (1,6 eq.) de sulfato de plata y 4,58 g (1,5 eq.) de yodo a una disolución de 2 g (12 mmoles) de 6-hidroxi-2-(metiltio)nicotinonitrilo en 200 ml de etanol. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se filtra, y el residuo se enjuaga a conciencia con metanol. El filtrado se evapora, y después se recoge en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua tres veces, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora para producir 3,18 g (90%) de 6-hidroxi-5-yodo-2-(metiltio)nicotinonitrilo en forma de un polvo amarillo.

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

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,96 (1H, bs, OH), 8,38 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 2,62 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

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

5 Se añaden sucesivamente 905 μl (2 eq.) de yoduro de metilo y 2,1 g (1,05 eq.) de carbonato de plata a una disolución de 2,12 g (7,26 mmoles) de 6-hidroxi-5-yodo-2-(metiltio)nicotinonitrilo en 20 ml de 1,4-dioxano. El medio de reacción se agita a 60°C durante 5 horas. El sólido se filtra, y el residuo se enjuaga a conciencia con metanol. El filtrado se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre sílice (diclorometano/ciclohexano 4:6 como eluyente) para producir 1,52 g (68%) de 5-yodo-6-metoxi-2-(metiltio)nicotinonitrilo en forma de un polvo blanco.

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

15 RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,50 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 4,04 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,63 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

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

20 Se añaden 1,42 g (1,1 eq.) de ácido 3-cloroperbenzoico al 70% a una disolución de 1,6 g (5,23 mmoles) de 5-yodo-6-metoxi-2-(metiltio)nicotinonitrilo en 20 ml de diclorometano. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade acetato de etilo, y la fase orgánica se lava con disolución saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora para producir 1,63 g (97%) de 5-yodo-6-metoxi-2-(metilsulfinil)nicotinonitrilo en forma de un polvo blanco que también puede contener 5-yodo-6-metoxi-2-(metilsulfonyl)nicotinonitrilo en pequeñas proporciones (<20%). Si es necesario, la mezcla se usa como tal en las etapas siguientes.

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

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,86 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 4,05 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,95 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

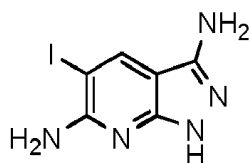
30 **Ejemplo 4:** 5-yodo-6-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina

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

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

40 RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,87 (1H, s, NH), 8,49 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 5,49 (2H, bs, NH<sub>2</sub>), 3,90 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

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



45 **Ejemplo 5a:** (2,4)-etil-5-amino-2,4-diciano-5-mercaptopenta-2,4-dienoato de 4-metilmorfolinio

50 El (2,4)-etil-5-amino-2,4-diciano-5-mercaptopenta-2,4-dienoato de 4-metilmorfolinio se prepara según el procedimiento descrito por V.D. Dyachenko et al., Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2005, 41(4), 503-10, con un rendimiento de 50%.

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

**Ejemplo 5b:** 2-amino-5-ciano-6-(metiltio)nicotinato de etilo

60 Se añaden 2,73 ml (1 eq.) de yoduro de metilo a una disolución de 14,2 g (43,8 mmoles) de (2,4)-etil-5-amino-2,4-diciano-5-mercaptopenta-2,4-dienoato de 4-metilmorfolinio en 78 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, y después a 75°C durante 20 horas. Después de volver hasta la temperatura ambiente, se añade agua, y el sólido formado se filtra y se seca a vacío para producir

10,31 g (100%) de 2-amino-5-ciano-6-(metiltio)nicotinato de etilo en forma de un polvo beige.

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

5 RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,25 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 8,19 (1H, bs, NH), 7,99 (1H, bs, NH), 4,27 (2H, q, CH<sub>2</sub>), 2,58 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,31 (3H, t, CH<sub>3</sub>).

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

10 Se añaden 3,08 g (2 eq.) de hidróxido de litio monohidratado a temperatura ambiente a una disolución de 8,7 g (36,7 mmoles) de 2-amino-5-ciano-6-(metiltio)nicotinato de etilo en 87 ml de etanol y 87 ml de agua. La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 2 horas. El etanol se evapora, y se añaden sosa acuosa 1 N. La fase acuosa se lava con acetato de etilo, y después se vuelve a acidificar añadiendo cloruro de hidrógeno acuoso 1 N (pH = 1). El precipitado formado se filtra, se enjuaga con agua y con éter dietílico, y después se seca a vacío para producir 7,67 g (cuantitativo) de ácido 2-amino-5-ciano-6-(metiltio)nicotínico en forma de un polvo marrón.

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

20 RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,28 (1H, bs, CO<sub>2</sub>H), 8,21 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 8,13 (2H, bs, NH<sub>2</sub>), 2,57 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

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

25 Una disolución de 3 g (14,3 mmoles) de ácido 2-amino-5-ciano-6-(metiltio)nicotínico en 30 ml de éter difenílico se agita a 255°C durante 60 horas. Después de volver hasta la temperatura ambiente, se añaden 60 ml de ciclohexano, y el medio de reacción se tritura durante 30 minutos. El sólido formado se filtra y después se enjuaga a conciencia con ciclohexano. El sólido se vuelve a disolver en acetato de etilo, y después la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y después se evapora para producir 1,32 g (55%) de 6-amino-2-(metiltio)nicotinonitrilo en forma de un polvo marrón.

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

35 RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,58 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,12 (2H, bs, NH<sub>2</sub>), 6,20 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 2,51 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

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

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

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

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,13 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 7,19 (1H, singlete plano ancho, NH<sub>2</sub>), 2,51 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

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

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

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

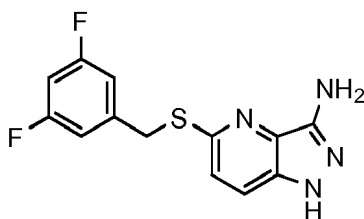
RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,45 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 7,70 (2H, singlete plano ancho, NH<sub>2</sub>), 2,84 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

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

Se añaden 275  $\mu$ l (2 eq.) de monohidrato de hidrazina a una disolución de 872 mg (2,84 mmoles) de 6-amino-5-yodo-2-(metilsulfonil)nicotinonitrilo en 11 ml de 2-propanol. El medio de reacción se agita a 80°C durante 3 horas. Se añade agua, y el producto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El residuo se tritura en un mínimo de éter diisopropílico. El sólido se filtra para producir 523 mg (67%) de 5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,6-diamina en forma de un polvo marrón.

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

RMN  $^1$ H:  $\delta$ H ppm (400 MHz, DMSO): 11,23 (1H, s, NH), 8,26 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 6,11 (2H, bs, NH<sub>2</sub>), 5,25 (2H, bs, NH<sub>2</sub>).

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

Se mezcla 2,6-dicloro-3-nitropiridina (5,18 mmoles, 1 g) con 5 ml de N-metil-2-pirrolidinona en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se calienta a 180°C durante 15 minutos (6 bares). El producto bruto de la reacción se disuelve en acetato de etilo, se filtra y se lava varias veces usando una fase acuosa. La fase orgánica se recoge, se seca sobre sulfato de magnesio, y el secado se concentra. El producto bruto así obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (heptano/AcOEt) para producir, tras concentrar, 0,62 g (65%) de un aceite marrón.

RMN  $^1$ H:  $\delta$ H ppm (400 MHz, DMSO): 8,81 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 8,18 (1H, d, CH<sub>arom</sub>).

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

Se añade un equivalente de NaSH:H<sub>2</sub>O a una disolución de 6-cloro-3-nitropicolinonitrilo (5,45 mmoles, 1 g) en 20 ml de EtOH. El color se vuelve naranja. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto bruto de la reacción se concentra entonces, se vuelve a disolver en acetato de etilo, y se extrae varias veces usando una fase acuosa ácida (HCl 1N) y después una fase neutra. La fase orgánica se concentra, y el producto bruto de la reacción se recrystaliza en acetona para producir 0,64 g (79%) de cristales amarillos.

RMN  $^1$ H:  $\delta$ H ppm (400 MHz, DMSO): 8,71 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 8,27 (1H, d, CH<sub>arom</sub>).

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

Una mezcla de 3-nitro-6-tioxa-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo (4,42 mmoles, 1,34 g), bromuro de 3,5-difluorobencilo (8,83 mmoles, 1,828 g), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,04 mmoles, 1,525 g) en 5 ml de acetona se calienta a 70°C durante 10 horas, y después se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (AcOEt/heptano) para producir 1,33 g (98%) del producto esperado.

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

RMN  $^1$ H:  $\delta$ H ppm (400 MHz, DMSO): 8,53 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,91 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,21 (2H, m), 7,17 (1H, m), 4,55 (2H, CH<sub>2</sub>).

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

Una mezcla de 6-(3,5-difluorobenciltio)-3-nitropicolinonitrilo (0,05 g, 0,163 mmoles) y PtO<sub>2</sub> (0,739 mg, 3,25  $\mu$ moles) en 10 ml de MeOH se coloca bajo agitación a presión atmosférica de hidrógeno durante 2 horas. El catalizador se filtra, la disolución se concentra, y el residuo así obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (AcOEt/heptano) para producir, tras concentrar, 0,04 g (83%) de cristales blancos.

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

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,84 (1H, s ancho NH), 7,40 (1H, s ancho NH), 7,14 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,08 (4H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,80 (2H, s ancho NH<sub>2</sub>), 4,43 (2H, s, CH<sub>2</sub>).

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

Una mezcla de 3-amino-6-(3,5-difluorobenciltio)picolinoamida (2,37 mmoles, 0,7 g) y P<sub>2</sub>Cl<sub>5</sub> (9,48 mmoles, 1,346 g), 20 ml de tolueno y 1 ml de disolvente iónico (tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio) se colocan en un reactor de microondas, y después se calienta a 140°C durante 30 minutos. El producto bruto de la reacción se concentra entonces a presión reducida, y los cristales naranjas así obtenidos se vuelven a disolver en acetato de etilo y se lavan usando disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y después se concentra para producir 0,7 g de un aceite marrón. Este producto bruto de la reacción se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (AcOEt/heptano + 0,1% de NEt<sub>3</sub>) para producir, tras concentrar, 0,15 g (23%) de cristales naranjas.

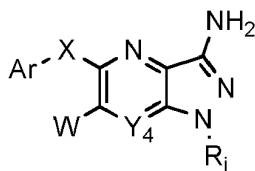
RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,73 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,25 (2H, m, CH<sub>arom</sub>), 7,18 (1H, m), 6,85 (1H, d), 5,43 (2H, CH<sub>2</sub>).

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

Una disolución enfriada hasta 0°C de NaNO<sub>2</sub> en 3 ml de agua se añade gota a gota a una disolución a 0°C de 3-amino-6-(3,5-difluorobenciltio)picolinonitrilo (1,587 mmoles, 0,44 g) en 15 ml de disolución 6 N de HCl. Después de 15 minutos, se añade gota a gota una disolución enfriada hasta 0°C de SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O diluida en 4 ml de HCl 12 N. El medio de reacción se agita entonces a 25°C durante 1 hora. La disolución se extrae con acetato de etilo, y después se lava usando disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y después disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se recoge, se seca sobre sulfato de magnesio y después se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (AcOEt/heptano) para producir, tras concentrar las fases orgánicas, 0,07 g (15%) de cristales negros.

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,64 (1H, s, NH), 7,63 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,21 (2H, m, CH<sub>arom</sub>), 7,13 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,04 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 5,38 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 4,51 (2H, s, CH<sub>2</sub>).

Los siguientes compuestos se obtienen mediante un método similar:



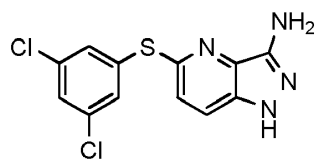
Ej.**	ArX	W	Y <sub>4</sub>	R <sub>j</sub>	Nombre de compuestos	Rendimiento	Masa MH+
6-2		H	CH	H	5-(2,5-difluorobenciltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	5% 4 etapas	293,0
6-3		H	CH	H	5-(2,5-diclorobenciltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	3% 4 etapas	324,9

\*\* RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 6-2: 11,65 (1H, s, NH), 7,64 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 7,42-7,51 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 7,20-7,25 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 7,14 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 7,01-7,11 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 5,37-5,41 (2H, m, NH<sub>2</sub>), 4,49 (2H, s). 6-3: 11,65 (1H, s, NH), 7,83 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 7,61 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 7,50 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 7,28-7,32 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 7,10 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 7,01-7,11 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 5,42 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 4,47 (2H, s).

**Ejemplos del método B2**

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



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

5 Una mezcla de 6-cloro-3-nitropicolinonitrilo (3,70 g, 0,02 moles), 3,5-diclorobencenotiol (3,60 g, 0,02 moles) y  $K_2CO_3$  (5,6 g, 0,04 moles) en 100 ml de acetonitrilo se lleva a 70°C durante 16 horas. El producto bruto de la reacción se diluye en una fracción de acetato de etilo y se lava usando una fase acuosa. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio, y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (AcOEt/éter de petróleo) para producir 5,4 g (80%) de un sólido amarillo.

10

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

15 Se añaden 10 ml de HCl concentrado a una disolución de 6-(3,5-diclorofeniltio)-3-nitropicolinonitrilo (3,4 g, 0,01 moles) en 50 ml de metanol bajo agitación. El medio de reacción se pone a reflujo, se añade junto con 1,68 g (0,03 moles) de hierro, y se agita durante 10 minutos. Después de volver hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añade junto con 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. El pH se ajusta a 10 usando disolución de sosa al 30%, y la fase orgánica se extrae y después se seca sobre sulfato de sodio anhidro antes de concentrarla. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para producir, tras concentrar las fracciones, 2,82 g (91 %) de un sólido amarillo.

20

LCMS (m/e): 296(M+H+). %.

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

25 Una disolución de 350 mg de  $NaNO_2$  (5,07 mmoles) en agua (2 ml) se añade a una disolución agitada de 1,5 g de 3-amino-6-(3,5-diclorofeniltio)picolinonitrilo (5,07 mmoles) en 100 ml de ácido sulfúrico al 50% a 0°C. La mezcla se agita durante 20 minutos a 0-5°C. Después se añade una disolución de 2,9 g de  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  (12,7 mmoles, 2,5 eq.) en ácido clorhídrico (disolución 12 N, 10 ml), y la disolución se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido formado se filtra y después se lava dos veces con 20 ml de agua. El sólido se suspende en 100 ml, y el pH se ajusta a 10 añadiendo disolución de sosa al 30%. La fase orgánica se separa y después se seca sobre sulfato de sodio anhidro antes de concentrarla a vacío. Se obtiene un sólido amarillo claro tras recristalizar en acetato de etilo (470 mg, 34%).

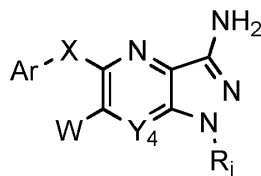
30

LCMS m/z 311 (M+H<sup>+</sup>).

35

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,91 (1H, bs, NH), 7,79 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,55 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 7,36 (2H, s, CH<sub>arom</sub>), 7,33 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 5,42 (2H, s, NH<sub>2</sub>).

40 Los siguientes compuestos se obtienen mediante un método similar:



Ej.**	ArX	Y <sub>4</sub>	W	R <sub>j</sub>	Nombre de compuestos	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>
7-1		CH	H	H	5-(3,5-difluorobenciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	28%	277
7-2		CH	H	H	5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	33% 3 etapas	278,9

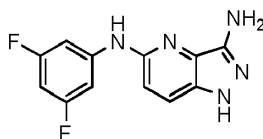
ES 2 634 314 T3

Ej.**	ArX	Y <sub>4</sub>	W	R <sub>j</sub>	Nombre de compuestos	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>
7-3		CH	H	H	5-(2,4-difluorofenilitio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	24% 3 etapas	279,0
7-4		CH	H	H	5-(2,4-diclorofenilitio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	24% 3 etapas	311,0
7-5		CH	H	H	5-(2-(trifluorometil)fenilitio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	17% 3 etapas	311,0
7-6		N	H	H	5-(3,5-difluorofenilitio)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-amina	6% 7 etapas	279,9
7-7		N	H	H	5-(2,4-diclorofenilitio)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-amina	4% 7 etapas	311,9
7-8		N	H	H	5-(2-(trifluorometil)fenilitio)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-amina	6% 7 etapas	311,9
7-9		CH	H	H	5-(3,5-difluorobenciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	6% 3 etapas	277,0
7-10		CH	H	H	5-(2,5-difluorobenciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	3% 3 etapas	277,0
7-11		CH	H	H	5-(2,5-diclorobenciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	32% 3 etapas	309,0
7-12		CH	H	H	5-(5-cloro-2-(trifluorometil)benziloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	8% 3 etapas	343,1
7-13		CH	H	H	5-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	6% 3 etapas	342,1

\*\* RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7-1: 11,61 (1H, ancho s, NH), 7,73 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,24 (2H; m, CH<sub>arom</sub>), 7,18 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,86 (1H, d, CH<sub>arom</sub>). 7-2: 11,95 (1H, sl, NH), 7,78 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=11,6Hz), 7,33 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=11,6Hz), 7,19 (1H, t, CH<sub>arom</sub>), 7,04 (2H, 2d, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 5,51 (2H, s, NH<sub>2</sub>). 7-3: 11,80 (1H, sl, NH), 7,70 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 7,60 (1H, t, CH<sub>arom</sub>), 7,49 (1H, q, CH<sub>arom</sub>), 7,27-7,33 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 7,11 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 5,41 (2H, s, NH<sub>2</sub>). 7-4: 11,93 (1H, sl, NH), 7,80 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=11,6Hz), 7,62 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=11,6Hz), 7,40 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>, J=11,2Hz), 7,29 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=11,6Hz), 7,1 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 5,51 (2H, s, NH<sub>2</sub>). 7-5: 11,86 (1H, sl, NH), 7,87 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=9,6Hz), 7,73 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=11,6), 7,50-7,68 (2H, m, CH<sub>arom</sub>), 7,44 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=10,4Hz), 7,11 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=11,6Hz), 5,46 (2H, s, NH<sub>2</sub>). 7-6: 12,66 (1H, sl, NH), 8,52 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 7,12-7,20 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 7,02-7,10 (2H, m, CH<sub>arom</sub>), 5,90 (2H, s, NH<sub>2</sub>). 7-7: 12,70 (1H, s, NH), 8,52 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 7,60 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 7,38 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>, J=8,4Hz), 7,12 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 5,92 (2H, s, NH<sub>2</sub>). 7-8: 12,66 (1H, s, NH), 8,39 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 7,84 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=7,6Hz), 7,58 (1H, t, CH<sub>arom</sub>), 7,50 (1H, t, CH<sub>arom</sub>), 7,34 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=7,6Hz), 5,87 (2H, s, NH<sub>2</sub>). 7-9: 11,57 (1H, s, NH), 7,74 (1H,

Ej.**	ArX	Y <sub>4</sub>	W	R <sub>j</sub>	Nombre de compuestos	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>
d, CH <sub>arom</sub> , J=9Hz), 7,25 (3H, m, CH <sub>arom</sub> ), 6,88 (1H, d, CH <sub>arom</sub> , J=9Hz), 5,44 (2H, s), 5,08 (2H, s), 7-10: 11,58 (1H, s, NH), 7,73 (1H, d, CH <sub>arom</sub> , J=12,0Hz), 7,48-7,58 (1H, m, CH <sub>arom</sub> ), 7,21-7,37 (2H, m, CH <sub>arom</sub> ), 6,85 (1H, d, CH <sub>arom</sub> , J=12,0Hz), 5,44 (2H, s, CH), 5,10 (2H, sl, NH <sub>2</sub> ). 7-11: 11,60 (1H, sl, NH), 7,70-7,77 (2H, m, CH <sub>arom</sub> ), 7,57 (1H, d, CH <sub>arom</sub> , J=11,2Hz), 7,40-7,50 (1H, m, CH <sub>arom</sub> ), 6,89 (1H, d, CH <sub>arom</sub> , J=12,0Hz), 5,48 (2H, s, CH), 5,06 (2H, sl, NH <sub>2</sub> ). 7-12: 11,60 (1H, sl, NH), 7,91 (1H, s, CH <sub>arom</sub> ), 7,83 (1H, d, CH <sub>arom</sub> , J=11,2Hz), 7,75 (1H, d, CH <sub>arom</sub> , J=12,0Hz), 7,66 (1H, d, CH <sub>arom</sub> , J=9,6Hz), 6,88 (1H, d, CH <sub>arom</sub> , J=12,0Hz), 5,58 (2H, s, CH), 5,01 (2H, sl, NH <sub>2</sub> ). 7-13: 11,56 (1H, sl, NH), 8,77 (1H, s, CH <sub>arom</sub> ), 8,55 (1H, s, CH <sub>arom</sub> ), 7,96 (1H, d, CH <sub>arom</sub> , J=10,4Hz), 7,72 (1H, d, CH <sub>arom</sub> , J=12,0Hz), 7,42 (1H, dd, CH <sub>arom</sub> , J=10,0Hz), 6,83 (1H, d, CH <sub>arom</sub> , J=11,6Hz), 5,45 (2H, s, CH), 5,15 (2H, sl, NH <sub>2</sub> ).							

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



5

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

Una mezcla de 6,5 g de 6-cloro-3-nitropicolinonitrilo (0,065 moles) y 6,2 g de 3,5-difluoroanilina (0,048 moles) en 100 ml de tolueno se calienta a 70°C durante 5 horas. El producto bruto de la reacción se diluye en una fracción de acetato de etilo y se lava usando disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio, y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (AcOEt/éter de petróleo) para producir 3,9 g (33%) de un sólido amarillo.

10

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

15

Se añaden 10 ml de HCl concentrado a una disolución de 6-(3,5-diclorofenil)-3-nitropicolinonitrilo (3,9 g, 0,0141 moles) en 150 ml de etanol bajo agitación. El medio de reacción se pone a reflujo, se añade junto con 2,4 g de hierro (0,0423 moles), y se agita a 80°C durante 1 hora. Después de volver hasta 0°C, el pH se ajusta a 8 usando disolución 1 N de sosa, y el medio de reacción se filtra sobre Celite. La mezcla de reacción se añade junto con 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de metanol. La fase orgánica se extrae, y la fase acuosa se extrae varias veces mediante fracciones de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y después se secan sobre sulfato de sodio anhidro antes de concentrarlas para producir, tras concentrar, 2,3 g (66%) de un sólido marrón.

20

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

25

Una disolución de 713 mg de NaNO<sub>2</sub> (10,3 mmoles) en agua (5 ml) se añade, gota a gota, a una disolución agitada de 2,3 g de 3-amino-6-(3,5-difluorofenilamino)picolinonitrilo (9,4 mmoles) en 100 ml de ácido clorhídrico 6 N a 0°C. La mezcla se agita durante 20 minutos a 0-5°C. Después se añade gota a gota una disolución de 5,3 g de SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (23,5 mmoles, 2,5 eq.) en ácido clorhídrico (disolución 12 N, 30 ml), y la disolución se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El medio de reacción se enfría entonces a 0°C y se basifica hasta pH 8 usando disolución de sosa al 30%. La mezcla se extrae con acetato de etilo y se lava usando disolución saturada de NaCl, y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro antes de concentrarla a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre sílice (AcOEt). Se obtiene un sólido amarillo claro (530 mg, 22%).

30

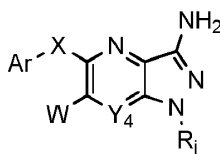
35

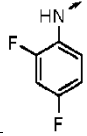
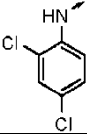
LCMS: m/z 262 (M+H<sup>+</sup>).

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

40

Los siguientes compuestos se obtienen mediante un método similar:

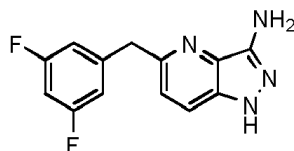


Ej.**	ArX	Y <sub>4</sub>	W	R <sub>j</sub>	Nombre de compuestos	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>
8-1		CH	H	H	N-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3,5-diamina	4% 4 etapas	262,0
8-2		CH	H	H	N-(2,5-diclorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3,5-diamina	9% 4 etapas	294,0
** RMN <sup>1</sup> H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8-1: 11,46 (1H, s, NH), 8,75-8,82 (2H, m, CH <sub>arom</sub> ), 7,65 (1H, dd, CH <sub>arom</sub> , J=9,2Hz), 7,19-7,31 (2H, m, CH <sub>arom</sub> ), 6,67-6,63 (1H, sl, CH <sub>arom</sub> ), 5,06 (2H, s, NH <sub>2</sub> ). 8-2: 11,58 (1H, sl, NH), 8,65 (1H, s, CH <sub>arom</sub> ), 8,35 (1H, s, CH <sub>arom</sub> ), 7,69 (1H, d, CH <sub>arom</sub> , J=12,0Hz), 7,45 (1H, d, CH <sub>arom</sub> , J=11,6Hz), 7,24 (1H, d, CH <sub>arom</sub> , J=12,0Hz), 6,96 (1H, dd, CH <sub>arom</sub> , J=11,2Hz), 5,03 (2H, sl, NH <sub>2</sub> ).							

### Ejemplo del método B3

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

5



Este compuesto se puede preparar a partir de los siguientes intermedios, según el método B3.

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

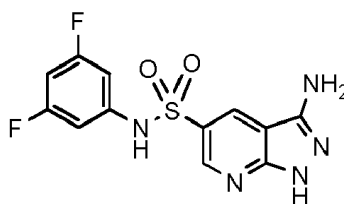
#### Ejemplo 9b: 6-(3,5-difluorobencil)-3-nitropicolinonitrilo

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

15

### Ejemplo del método B4

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



20

#### Ejemplo 10a: ácido 5-(N-(3,5-difluorofenil)sulfamoil)nicotínico

25 Se añaden, gota a gota a 0°C, 2,74 g (9,64 mmoles) de 2-cloro-5-(clorosulfonil)nicotinato de etilo en disolución en 20 ml de diclorometano anhidro a una mezcla de 623 mg (4,82 mmoles) de 3,5-difluoroanilina y 1,68 ml (12,05 mmoles) de trietilamina diluida en 10 ml de diclorometano anhidro. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evapora para producir un sólido marrón claro. El sólido se tritura en 20 ml de metanol, se filtra, y después se enjuaga con 3 ml de metanol para producir 2,85 g de un sólido blanco.

30 Este sólido se vuelve a disolver en 25 ml de tetrahidrofurano y se añade junto con una disolución de 0,421 g (10,04 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado en 10 ml de agua. La mezcla de reacción se deja bajo agitación durante 3 horas a 35°C y después se diluye en agua, se acidifica con ácido clorhídrico 1 N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se recoge, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra para producir 1,12 g de ácido 5-(N-(3,5-difluorofenil)sulfamoil)nicotínico en forma de un sólido naranja (rendimiento = 67%).

35

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,91 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 8,51 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 7,02 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>), 6,83 (2H, d, CH<sub>arom</sub>).

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

Se añaden sucesivamente 0,288 ml (3,87 mmoles) de cloruro de tionilo y una gota de DMF a 0,450 g (1,29 mmoles) de ácido 2-cloro-5-(N-(3,5-difluorofenil)sulfamoil)nicotínico en 5 ml de tolueno anhidro. La mezcla se coloca bajo agitación, a reflujo de tolueno, durante 2 horas. La mezcla de reacción del cloruro de ácido se añade entonces gota a gota a una disolución helada, bajo agitación, de 4,5 ml de hidróxido de amonio al 25%. Se observa una liberación de gas. El medio de reacción se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El medio de reacción se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentran. Se obtienen 0,315 g de 2-cloro-5-(N-(3,5-difluorofenil)sulfamoil)nicotinamida en forma de un sólido marrón claro (rendimiento = 72%).

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,18 (1H, bs, NH), 8,86 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 8,22 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 8,21 (1H, bs, NH), 7,98 (1H, bs, NH), 6,96 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>), 6,79 (2H, d, CH<sub>arom</sub>).

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

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

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,34 (1H, bs, NH), 9,04 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 8,92 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 7,03 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>), 6,85 (2H, d, CH<sub>arom</sub>).

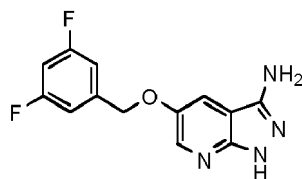
**Ejemplo 10:** 3-amino-N-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-sulfonamida

Se añaden 0,377 ml (2,63 mmoles) de hidrazina al 35% a 0,217 g (0,658 mmoles) de 6-cloro-5-ciano-N-(3,5-difluorofenil)piridin-3-sulfonamida diluida en 6 ml de isopropanol. La disolución se calienta a 75°C durante 2 horas. El disolvente se evapora para producir 0,214 g de 3-amino-N-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-sulfonamida en forma de un sólido amarillo (rendimiento = 100%).

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,74 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 8,68 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 6,88 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>), 6,80 (2H, d, CH<sub>arom</sub>), 6,04 (2H, bs, NH).

**Ejemplos del método B5****Ejemplo 11:** 5-(3,5-difluorobenciloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina

40



Este compuesto se puede preparar a partir de los siguientes intermedios, según el método B5.

**Ejemplo 11a:** 5-hidroxicotinonitrilo

Una mezcla de 1 g de 5-metoxinicotinonitrilo (7,46 mmoles) y 8,62 g de hidrocloreto de piridina se calienta a 200°C durante 2 horas. El producto bruto de la reacción se diluye varias veces en una fracción de agua con éter dietílico. La fase acuosa se basifica añadiendo bicarbonato de sodio y después se extrae de nuevo con éter dietílico. La fase orgánica se seca y después se concentra para producir 850 mg de 5-hidroxicotinonitrilo (95%) en forma de un sólido beige.

LCMS: m/z 120,94 (M+H<sup>+</sup>).

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 10,79 (s, 1H), 8,46 (s, 1H, CH<sub>arom</sub>), 8,42 (s, 1H, CH<sub>arom</sub>), 7,60 (s, 1H, CH<sub>arom</sub>).

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

Se añaden gradualmente 876 mg (2 eq.) de hidruro de sodio a 0°C bajo nitrógeno a una disolución de 865 mg de

5-hidroxinicotinonitrilo (7,2 mmoles) en 15 ml de dimetilacetamida. La mezcla se agita 10 min. a 0°C antes de añadir 2,24 g (1,5 eq) de bromuro de 3,5-difluorobencilo. La mezcla se coloca bajo agitación durante 2,5 horas adicionales antes de diluirla en una fracción de acetato de etilo y lavarla con fracciones acuosas. Las fases orgánicas se aíslan, se secan y se concentran. El residuo sólido obtenido se recrystaliza en metanol para producir 1,1 g (68% de 5-(3,5-difluorobenciloxi)nicotinonitrilo en forma de un polvo beige.

LCMS: m/z 247,11 (M+H<sup>+</sup>).

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,69 (s, 1H, CH), 8,65 (s, 1H, CH), 8,08 (s, 1H, CH), 7,26 (m, 3H, CH), 5,28 (d, 2H, CH<sub>2</sub>).

**Ejemplo 11c:** 1-óxido de 3-ciano-5-(3,5-difluorobenciloxi)piridina

Se añaden 224 mg de m-CPBA a 0°C a una disolución en acetonitrilo de 250 mg de 5-(3,5-difluorobenciloxi)nicotinonitrilo. El medio de reacción se agita durante 20 horas mientras se forma un precipitado de forma progresiva. Este sólido se filtra entonces y se lava para producir 200 mg (75%) de 1-óxido de 3-ciano-5-(3,5-difluorobenciloxi)piridina en forma de un polvo blanco.

LCMS: m/z 263,06 (M+H<sup>+</sup>).

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

Una mezcla de 650 mg de 1-óxido de 3-ciano-5-(3,5-difluorobenciloxi)piridina en 2,3 ml de POCl<sub>3</sub> al que se añadieron unas pocas gotas de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se calienta a 110°C durante 1 h 30. El medio de reacción bruto se vierte entonces en hielo, y el precipitado así formado se aísla mediante filtración y se seca a vacío para producir 600 mg de un sólido beige en forma de una mezcla de regioisómeros que comprende principalmente el 2-cloro-5-(3,5-difluorobenciloxi)nicotinonitrilo deseado, que se usa sin purificación adicional.

LCMS: m/z 281,02 (M+H<sup>+</sup>).

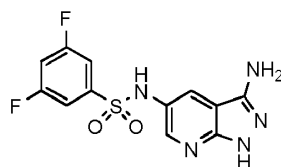
**Ejemplo 11:** 5-(3,5-difluorobenciloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina

Se añaden 313 mg de hidrato de hidrazina (5 eq.) a una disolución de 1,6 g de 2-cloro-5-(3,5-difluorobenciloxi)nicotinonitrilo (450 μmoles) en 10 ml de propan-2-ol. La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 6 horas. Después de volver hasta la temperatura ambiente, que conduce a una precipitación, el medio de reacción bruto se filtra, el sólido se elimina, y el filtrado se evapora hasta sequedad. Después se purifica mediante cromatografía sobre una columna de sílice eluida con un gradiente de acetato de etilo y metanol, mientras que la fracción más polar se aísla, se concentra y se suspende de nuevo en una fracción pequeña de metanol bajo agitación. El sólido así obtenido se aísla y se seca para producir 221 mg de 5-(3,5-difluorobenciloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en forma de un sólido beige que se usa sin purificación adicional.

LCMS: m/z 277,07 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo del método B6**

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



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

Se añaden 1,132 g (5,32 mmoles) de cloruro de 3,5-difluorobenceno-1-sulfonilo bajo argón a una disolución de 545 mg (3,55 mmoles) de 5-amino-2-cloronicotinonitrilo en 20 ml de una mezcla anhidra 1:1 de THF y piridina. El medio de reacción se calienta hasta 70°C durante 3 horas, y se deja 12 horas adicionales bajo agitación a temperatura ambiente. El disolvente se evapora hasta sequedad, y el producto bruto de la reacción se vuelve a disolver en acetato de etilo y se lava con varias fracciones acuosas. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, se concentra, y después se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para producir 784 mg (67%) de N-(6-cloro-5-cianopiridin-3-il)-3,5-difluorobenceno-sulfonamida.

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,39 (1H, sl, NH), 8,34 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 8,10 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 7,67 (1H,

m, CHarom), 7,59 (2H, m, CHarom).

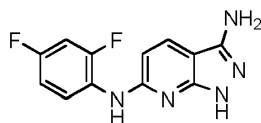
**Ejemplo 11bis:** N-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3,5-difluorobenceno-sulfonamida

5 Se añaden 1,786 g (35,7 mmoles) de hidrato de hidrazina bajo argón a una disolución de 784 mg (2,38 mmoles) de N-(6-cloro-5-cianopiridin-3-il)-3,5-difluorobenceno-sulfonamida en 6 ml de etanol. La disolución se calienta hasta 100°C durante 20 horas, y después se enfría hasta la temperatura ambiente. El disolvente se evapora para producir 810 mg de N-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3,5-difluorobenceno-sulfonamida (100%) que se usa sin purificación adicional en las etapas siguientes.

10 LCMS: m/z 326,07 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo del método C1**

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



20 Este compuesto se puede preparar a partir de los siguientes intermedios, según el método C1.

**Ejemplo 12-a:** trifluorometanosulfonato de 5-ciano-6-(metiltio)piridin-2-ilo

25 Se añaden gota a gota 15,26 ml (1,2 eq.) de 2-metilpropan-2-oleato de potasio y después 9,03 g (1,2 eq.) de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida a una disolución de 3,5 g (21,06 mmoles) de 6-hidroxi-2-(metiltio)nicotinonitrilo en 180 ml de tetrahidrofurano bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h 45. Se añade agua, y el producto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se evapora para producir un sólido naranja. El producto se purifica sobre una columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/diclorometano 5:5) para producir 5,31 g (85%) de trifluorometanosulfonato de 5-ciano-6-(metiltio)piridin-2-ilo en forma de un sólido amarillo.

30 RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,57 (1H, d, CH), 7,52 (1H, d, CH), 2,59 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

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

35 Se añaden 0,81 ml (1,2 eq.) de 4-difluoroanilina y 1,53 g (1,4 eq.) de carbonato de cesio(I) bajo nitrógeno a una disolución de 2 g (6,71 mmoles) de trifluorometanosulfonato de 5-ciano-6-(metiltio)piridin-2-ilo en 30 ml de 1,4-dioxano. El medio se desgasifica durante 5 minutos bajo argón antes de añadir 0,25 g (0,06 eq.) de 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo y 0,08 g (0,04 eq.) de (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona, complejo de paladio(II). El medio de reacción se agita a 100°C durante 2 horas. Después de volver hasta la temperatura ambiente, se añaden acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se evapora.

45 El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 8:2 después 7:3) para producir 1,52 g (82%) de 6-(2,4-difluorofenilamino)-2-(metiltio)nicotinonitrilo en forma de un sólido blanco.

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

50 RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 9,57 (1H, s, NH), 7,73-7,86 (2H, m, CH), 7,28-7,44 (1H, m, CH), 7,02-7,18 (1H, m, CH), 6,60 (1H, d, CH), 2,41 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

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

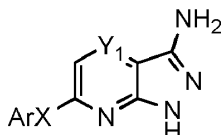
55 Se añaden 769 mg (3,12 mmoles) de ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA) bajo argón a una disolución agitada de 786 mg (2,83 mmoles) de 6-(2,4-difluorofenilamino)-2-(metiltio)nicotinonitrilo en 25 ml de diclorometano. El medio de reacción se agita 1 hora a temperatura ambiente antes de añadir una fracción de acetato de etilo, y esta fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta sequedad. El producto bruto de la reacción se disuelve de nuevo en 10 ml de propanol y se añaden 2 equivalentes de hidrocloreuro de hidrazina en agua. La mezcla se calienta a 90°C durante 6 horas antes de diluirla en agua, y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad antes de purificarla mediante cromatografía en gel de sílice para producir 495 mg de N6-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,6-diamina en forma de un sólido amarillo.

naranja (67%).

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

5 RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,40 (1H, s, NH), 8,76 (1H, s, NH), 8,15 (1H, m, CH), 7,81 (1H, d, CH), 7,28 (1H, m, CH), 7,06 (1H, m, CH), 6,55 (1H, d, CH), 5,24 (2H, s, NH<sub>2</sub>).

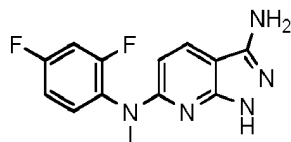
El siguiente compuesto se obtiene mediante un método similar:



10

Ej.**	ArX	Y <sub>1</sub>	Nombre de compuestos	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>
12-1		CH	N6-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,6-diamina	70%	276,15
** RMN <sup>1</sup> H, dmsó-d <sub>6</sub> , Ej.: 12-1: 11,17 (1H, s, NH), 7,66 (1H, d, CH), 7,37 (1H, s, NH), 7,04 (3H, m, CH), 6,24 (1H, d, CH), 5,11 (2H, s, NH <sub>2</sub> ), 4,52 (2H, s, CH <sub>2</sub> ).					

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



15

**Ejemplo 12bis-a:** 6-((3,5-difluorofenil)(metil)amino)-2-(metiltio)nicotinonitrilo

Se añaden gota a gota bajo nitrógeno 3,05 ml (5,04 mmoles) de 2-metilpropan-2-oleato de potasio y después 286 μl (1,8 eq.) de yodometano a una disolución de 700 mg (2,52 mmoles) de 6-(2,4-difluorofenilamino)-2-(metiltio)nicotinonitrilo en 20 ml de *N,N*-dimetilformamida. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, y después se añaden 126 μl (0,8 eq., 2,02 mmoles) de yodometano. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. Se añade agua, y el producto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre anhídrido sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora para producir 660 mg (90%) de 6-((2,4-difluorofenil)(metil)amino)-2-(metiltio)nicotinonitrilo en forma de un sólido marrón.

25

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

30 RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,74-7,80 (1H, m, CH), 7,55-7,63 (1H, m, CH), 7,43-7,52 (1H, m, CH), 7,18-7,27 (1H, m, CH), 6,16-6,30 (1H, m, CH), 3,43 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,42 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

30

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

Se añaden 452 mg (1,84 mmoles) de mCPBA bajo argón a una disolución agitada de 486 mg (1,67 mmoles) de 6-((2,4-difluorofenil)(metil)amino)-2-(metiltio)nicotinonitrilo en 15 ml de diclorometano. El medio de reacción se agita 30 min. a temperatura ambiente antes de añadir una fracción de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. El producto bruto de la reacción se disuelve de nuevo en 6 ml de propanol, y se añaden 164 μl (3,38 mmoles) de hidrocloreuro de hidrazina en agua. La mezcla se calienta a 90°C durante 6 horas antes de diluirla en agua y extraerla con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad antes de purificarla mediante cromatografía en gel de sílice para producir 328 mg de N6-(2,4-difluorofenil)-N6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,6-diamina en forma de un sólido amarillo-naranja (70%).

35

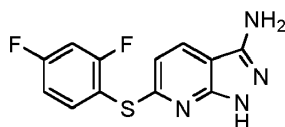
40

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

45

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,41 (1H, s, NH), 7,75 (1H, d, CH), 7,51-7,55 (1H, m, CH), 7,40-7,43 (1H, m, CH), 7,17-7,22 (1H, m, CH), 6,03 (1H, d, CH), 5,23 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 3,28 (3H, s, CH<sub>3</sub>).



**Ejemplo del método C3****Ejemplo 12ter:** 6-(2,4-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina

5

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

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

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

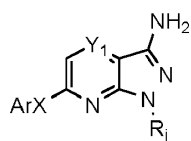
RMN  $^1$ H:  $\delta$ H ppm (400 MHz, DMSO): 8,24 (1H, d, CH), 7,77-7,85 (1H, m, CH), 7,52-7,63 (1H, m, CH), 7,25-7,35 (2H, m, CH), 2,41 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

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

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

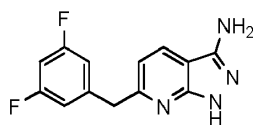
RMN  $^1$ H:  $\delta$ H ppm (400 MHz, DMSO): 12,10 (1H, s, NH), 8,11 (1H, d, CH), 7,82-7,89 (1H, m, CH), 7,58-7,63 (1H, m, CH), 7,32-7,36 (1H, m, CH), 6,86 (1H, d, CH), 4,59 (2H, s, NH<sub>2</sub>).

El siguiente compuesto se obtiene mediante un método similar:



Ej.**	ArX	Y <sub>1</sub>	R <sub>j</sub>	Nombre de compuestos	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>
12ter-1		CH	H	6-(2,4-difluorophenoxy)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	ND	263,06

40

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

Se añaden 17,35 ml de una disolución 0,5M en THF de cloruro de (3,5-difluorobencil)cinc (8,58 mmoles) bajo argón a una disolución de 416 mg de cloruro de paladio(II) (510 mmoles) y 883 mg de 2,6-dicloronicotinonitrilo (5,1 mmoles) en 2 ml de THF anhidro. La reacción se pone a reflujo durante 7 horas, después se enfría hasta la temperatura ambiente. Se añade una disolución acuosa 1N de sosa, y el producto se extrae con varias fracciones sucesivas de acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan

hasta sequedad antes de purificarlas mediante cromatografía en gel de sílice para producir 680 mg de una mezcla de 2-cloro-6-(3,5-difluorobencil)-nicotinonitrilo y subproductos, que se usa sin purificación adicional en la etapa siguiente.

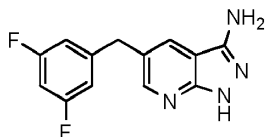
5 La mezcla anterior se disuelve en 10 ml de isopropanol bajo agitación, y se añaden 750  $\mu$ l de hidrato de hidrazina al 35%. La disolución se calienta a 80°C durante 4 horas. El disolvente se evapora hasta sequedad, y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 9:1) para producir 290 mg de 6-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (64%).

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

RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$ H ppm (400 MHz, DMSO): 11,82 (1H, s, NH), 8,01 (1H, d, CH), 6,99-7,04 (3H, m, CH), 6,91 (1H, d, CH), 5,49 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 4,12 (2H, s, CH<sub>2</sub>).

15 Ejemplo del método D1:

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

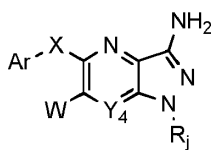


20 Se añaden 0,575 g (0,704 mmoles) de (dppf)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 28 ml (14,08 mmoles) de cloruro de 3,5-difluorobencilcinc (II) a 1,5 g (7,04 mmoles) de una disolución de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en 10 ml de tetrahidrofurano. El medio de reacción se calienta a 90°C durante 18 horas. Después de volver hasta la temperatura ambiente, la reacción se hidroliza mediante adición lenta de agua a 0°C. Después de filtrar el precipitado formado, el sólido se enjuaga con tetrahidrofurano, y el filtrado acuoso se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía de sílice (95:4,5:0,5 y después 95:4:1 diclorometano/metanol/amonio como eluyente) para producir 1,7 g (93%) de 5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en forma de un sólido beige.

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

RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$ H ppm (400 MHz, DMSO): 11,87 (1H, s, NH), 8,31 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,92 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 6,98-7,08 (3H, m, CH<sub>arom</sub>), 5,47 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 4,04 (2H, s, CH<sub>2</sub>).

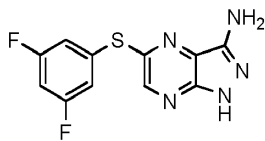
35 Los siguientes compuestos se obtienen mediante un método similar:



Ej.**	ArX	Y <sub>4</sub>	W	R <sub>j</sub>	Nombre de compuestos	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>
13-1		CH	H	H	5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	8% 4 etapas	261,1
13-2		N	H	H	5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-amina	21% 3 etapas	262,1
** RMN <sup>1</sup> H: $\delta$ H ppm (400 MHz, DMSO): 13-1: 11,61 (1H, sl, NH), 7,65 (1H, d, CH <sub>arom</sub> , J=11,6Hz), 7,20 (1H, d, CH <sub>arom</sub> , J=11,2Hz), 6,95-7,10 (3H, m, CH <sub>arom</sub> ), 5,32 (2H, sl, NH <sub>2</sub> ), 4,18 (2H, s, CH <sub>2</sub> ). 13-2: 12,31 (1H, sl, NH), 8,44 (1H, s, CH <sub>arom</sub> ), 7,03-7,08 (3H, m, CH <sub>arom</sub> ), 5,61 (2H, sl, NH <sub>2</sub> ), 4,25 (2H, s, CH <sub>2</sub> ).							

## Ejemplos del método D2

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



5

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

10

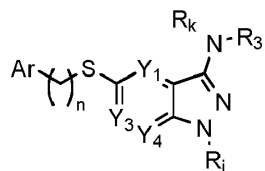
LCMS (EI, m/z): (M+1) 280,03.

15

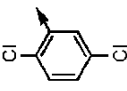
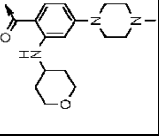
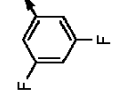
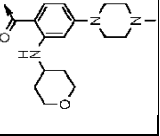
RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,65 (1H, bs, NH), 8,52 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 7,18 (1H, t, CH<sub>arom</sub>), 7,05-7,18 (2H, m, CH<sub>arom</sub>), 5,89 (2H, s, NH).

20

Los siguientes derivados se obtuvieron según el mismo método:

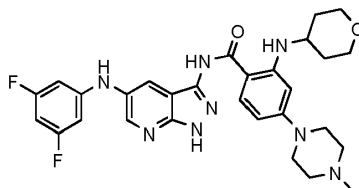


Ej.**	Ar	R <sub>k</sub>	n	Y <sub>1</sub> , Y <sub>3</sub> , Y <sub>4</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>j</sub>	Nombre de compuesto	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>
14-1		H	0	CH, CH, N	H	H	2-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilitio)benzamida	ND	ND
14-2			0	CH, CH, N	H	H	N-(5-(3,5-dimetilfenilitio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	ND	ND
14-3		H	0	CH, CH, N	H	H	5-(3,5-difluorofenilitio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	45%	(M+1) 279,28
14-4		H	0	CH, C-OMe, N	H	H	5-(2,5-diclorofenilitio)-6-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	80%	ND
14-5		H	0	CH, C-NH <sub>2</sub> , N	H	H	5-(2,5-diclorofenilitio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3,6-diamina	35%	ND
14-6		H	0	CH, CH, N	H	<sup>t</sup> Bu	1- <i>tert</i> -butil-5-(3,5-difluorobencilio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	ND	(M+1) 293,08
14-7		H	0	CH, CMe, N	H	H	5-(3,5-difluorofenilitio)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	ND	(M+1) 293,06
14-8		H	0	CH, C-OMe, N	H	H	5-(3,5-difluorofenilitio)-6-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	28%	(M+1) 610,30
14-9		H	0	CH, CH, N	H	<sup>t</sup> Bu	1- <i>tert</i> -butil-5-(3,5-difluorofenilitio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	79%	(M+1) 335,26

Ej.**	Ar	R <sub>k</sub>	n	Y <sub>1</sub> , Y <sub>3</sub> , Y <sub>4</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>j</sub>	Nombre de compuesto	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>
14-10			0	CH, CH, N	H	H	N-(5-(2,5-diclorofenil)itio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	31%	(M+1) 612,37
14-11			0	CH, C-NH <sub>2</sub> , N	H	H	N-(6-amino-5-(3,5-difluorofenil)itio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	68%	ND

\*\* RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub>, Ej.: 14-3: 12,65 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 7,18 (1H, t, CH<sub>arom</sub>), 7,05-7,18 (2H, m, CH<sub>arom</sub>), 5,89 (2H, s, NH), 14-6: 8,21 (2H, bs, CH<sub>arom</sub>), 7,07 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,90 (2H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,27 (2H, bs, NH), 4,03 (2H, s, CH), 1,63 (9H, s, CH), 14-7: 12,16 (1H, bs, NH), 8,39 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 7,00-7,08 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,64-6,72 (2H, m, CH<sub>arom</sub>), 5,73 (2H, bs, NH<sub>2</sub>), 2,54 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 14-9: 8,51 (1H, bs, CH<sub>arom</sub>), 8,35 (1H, bs, CH<sub>arom</sub>), 7,02 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,72 (2H, bs, CH<sub>arom</sub>), 6,52 (2H, bs, NH), 1,67 (9H, s, CH). (ND: no determinado).

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



5

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

10

El producto así obtenido se disuelve en 10 ml de diclorometano a 0°C, y se añaden 56 mg (0,5 mmoles) de TFA. El medio de reacción se agita durante 4 horas. Se añade agua, y el pH del medio de reacción se ajusta a 7 con una disolución de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se recoge, se basicifica (pH 9-10) con una disolución concentrada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se recoge, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad para producir 40 mg de N-(5-(3,5-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida.

20

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

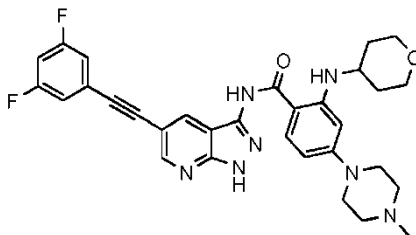
25

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

30

### Ejemplos del método D3:

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



Se añaden 0,94 mg (0,926 mmoles) de trietilamina a 400 mg (0,712 mmoles) de N-(5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida, 67,8 mg (0,356 mmoles) de CuI, y 50 mg (0,071 mmoles) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bajo argón en 12 ml de dioxano anhidro bajo agitación. La reacción se calienta durante 3,5 horas a 100°C. La mezcla de reacción se diluye con 30 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol) para producir 152 mg de N-(5-((3,5-difluorofenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida en forma de un sólido amarillo (rendimiento = 37%).

40

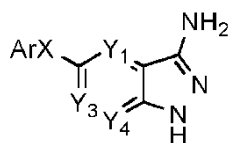
LCMS (EI, m/z): (M+1) 572,17.

45

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

50

El siguiente derivado se obtuvo según el mismo método:



Ej.**	ArX	Y <sub>1</sub> , Y <sub>3</sub> , Y <sub>4</sub>	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>
15-1		N, CH, N	5-((3,5-difluorofenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-amina	6% 6 etapas	272,1
** RMN <sup>1</sup> H, dmsó-d <sub>6</sub> , Ej.: 15-1: 12,71 (1H, sl, NH), 8,66 (1H, s, CH <sub>arom</sub> ), 7,40-7,47 (3H, m, CH <sub>arom</sub> ), 6,01 (2H, sl, NH <sub>2</sub> ).					

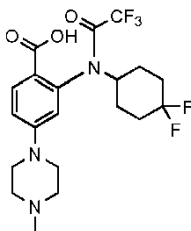
### Ejemplos del método E

5

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

10 Preparación de los intermedios de reacción

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



15

**Ejemplo 16a:** 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzoato de *tert*-butilo

Este compuesto se describió previamente en el documento WO 2008/74749.

20

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

25

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

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,69 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,30 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,20 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>), 3,38 (4H, m, CH), 2,40 (4H, m, CH), 2,22 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,45 (9H, s, CH<sub>3</sub>).

30

**Ejemplo 16b:** 2-amino-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *tert*-butilo

Este compuesto se describió previamente en el documento WO 2008/74749.

35

Se añaden 0,160 g (1,500 mmoles) de paladio sobre carbono (10%) y 15,19 ml (150 mmoles) de ciclohexeno a una disolución de 4,82 g (15 mmoles) de 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobenzoato de *tert*-butilo en 100 ml de etanol. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura de 80°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtra y después se enjuaga con etanol para producir 4,2 g (rendimiento = 96%) de 2-amino-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *tert*-butilo en forma de un sólido amarillo.

40

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

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,44 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 6,40 (2H, bs, NH<sub>2</sub>), 6,19 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>), 6,12 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 3,17 (4H, m, CH), 2,40 (4H, m, CH), 2,22 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,49 (9H, s, CH<sub>3</sub>).

45

**Ejemplo 16c:** 2-(4,4-difluorociclohexilamino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *tert*-butilo

Se añaden 1,045 ml (13,57 mmoles) de ácido trifluoroacético, 1 g (7,46 mmoles) de 4,4-difluorociclohexanona y 2,158 g (8,20 mmoles) de triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio a 1,521 g (5,22 mmoles) de 2-amino-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *tert*-butilo disuelto en 60 ml de diclorometano. La reacción se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evapora, y después el producto bruto de la reacción se vuelve a disolver en 30 ml de acetato de etilo. La disolución se lava sucesivamente con disolución 0,5 M de HCl, disolución 0,5 M de sosa y finalmente con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra para obtener 2,2 g de 2-(4,4-difluorociclohexilamino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *tert*-butilo en forma de una goma marrón clara (rendimiento = 72%).

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

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,73 (1H, bs, NH), 7,58 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 7,77 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,09 (1H, bs, CH<sub>arom</sub>), 3,37 (4H, m, CH), 3,27 (4H, m, CH), 2,47 (4H, m, CH), 2,25 (3H, s, CH), 1,99 (4H, s, CH), 1,40 (9H, s, CH).

**Ejemplo 16d:** 2-(N-(4,4-difluorociclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamido)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *tert*-butilo

Se añaden 0,99 ml (6,98 mmoles) de anhídrido trifluoroacético y 1,12 ml (8,06 mmoles) de trietilamina a 2,2 g (5,3 mmoles) de 2-(4,4-difluorociclohexilamino)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *tert*-butilo disuelto en 40 ml de diclorometano. La reacción se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evapora, y después el producto bruto de la reacción se recoge en 30 ml de acetato de etilo. La disolución se lava con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra para obtener 2,5 g de 2-(N-(4,4-difluorociclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamido)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *tert*-butilo en forma de una goma marrón clara (rendimiento = 92%).

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

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,84 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 7,09 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,89 (1H, bs, CH<sub>arom</sub>), 3,45-3,39 (8H, m, CH), 2,83 (4H, m, CH), 2,20 (4H, m, CH), 2,05 (3H, s, CH), 1,46 (9H, s, CH).

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

Se añaden 7,62 ml (99 mmoles) de ácido trifluoroacético a 2,5 g (4,95 mmoles) de 2-(N-(4,4-difluorociclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamido)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *tert*-butilo disuelto en 30 ml de diclorometano. La reacción se deja bajo agitación a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evapora, y después el producto bruto de la reacción se vuelve a disolver en 30 ml de acetato de etilo. Los disolventes se evaporan, el sólido formado se vuelve a disolver en éter etílico, y el disolvente se evapora de nuevo. Esta operación se repite tres veces hasta que se obtiene un sólido marrón claro. Se obtienen 2,2 g de ácido 2-(N-(4,4-difluorociclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamido)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico en forma de una sal trifluoroacética (rendimiento = 79%).

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

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 10,01 (1H, bs, OH), 7,92 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 7,13 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 7,01 (1H, bs, CH<sub>arom</sub>), 4,39 (1H, m, CH), 3,12-3,52 (8H, m, CH), 2,86 (3H, s, CH), 1,75-2,0 (8H, m, CH).

Los siguientes compuestos también se obtienen mediante este método:

Ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoico.0

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

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

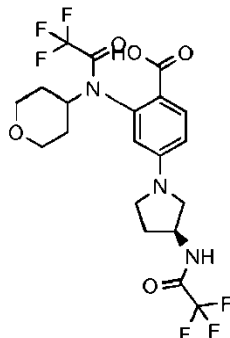
RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,60 (1H, bs, OH), 10,08 (1H, bs, OH), 7,90 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,13 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>), 6,90 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 4,40 (1H, m, CH), 4,10 (2H, m, CH), 3,70-3,90 (2H, m, CH), 3,59-3,62 (4H, m, CH), 3,30-3,32 (4H, m, CH), 2,87 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,87-1,98 (1H, m, CH), 1,59-1,60 (1H, m, CH), 1,00-1,54 (2H, m, CH).

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

Este compuesto se describió previamente en los documentos WO 2009/13126 y WO 2008/74749.



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



**Ejemplo 17a:** (S)-4-(3-(*tert*-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzoato de *tert*-butilo

Este compuesto se obtuvo reproduciendo el ejemplo 16d usando (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo.

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

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

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

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

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

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

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

Este compuesto se puede preparar a partir de los siguientes intermedios.

**Ejemplo 18a:** 4-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)benzoato de *tert*-butilo

**Ejemplo 18b:** 2-(2-fluoroetoxi)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de *tert*-butilo

El siguiente compuesto también se obtuvo mediante este método:

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

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

Este compuesto se puede preparar a partir de los siguientes intermedios.

**Ejemplo 19a:** 4-fluoro-2-(2-fluoroetilamino)benzoato de *tert*-butilo

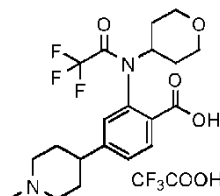
**Ejemplo 19b:** 4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-N-(2-fluoroetil)acetamido)benzoato de *tert*-butilo

**Ejemplo 19c:** 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(2-fluoroetil)-acetamido)-benzoato de *tert*-butilo

El siguiente compuesto también se obtuvo mediante este método:

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

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



Este compuesto se puede preparar a partir de los siguientes intermedios.

10 **Ejemplo 20a:** 2-nitro-4-(piridin-4-il)benzoato de *tert*-butilo

Se añaden 1,67 g de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (2,38 mmoles) y 15,8 g de carbonato de sodio (149 mmoles) a una disolución de 18 g de 4-bromo-2-nitrobenzoato de *tert*-butilo (59,6 mmoles) y 10,98 g de ácido piridin-4-ilborónico (89 mmoles) en una mezcla de 200 ml de dimetoxietano y 100 ml de agua. El medio de reacción se calienta a 100°C durante 24 horas, y después se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt: 100:0 hasta 70:30, 30 min.). El producto se aísla en forma de un aceite que cristaliza para producir 14,64 g (82%) de cristales.

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

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,73 (2H, d, CHarom, J=6,0Hz), 8,44 (1H, s, CHarom), 8,24 (1H, dd, CHarom, J=8,0Hz), 7,97 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 7,85 (2H, dd, CHarom, J=4,4Hz), 1,54 (9H, s).

25 **Ejemplo 20b:** yoduro de 4-(4-(*tert*-butoxicarbonil)-3-nitrofenil)-1-metilpiridinio

Se añaden 7,55 ml de yodometano (121 mmoles) a una disolución de 16,2 g de 2-nitro-4-(piridin-4-il)benzoato de *tert*-butilo (60,6 mmoles) en 20 ml de acetona. El medio de reacción se calienta a 60°C durante 4 horas y después a temperatura ambiente toda la noche. Después de concentrar a sequedad, se aíslan 27 g de cristales naranjas (100%).

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

35 RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 9,14 (2H, d, CHarom, J=6,4Hz), 8,71 (1H, s, CHarom), 8,63 (2H, d, CHarom, J=6,4Hz), 8,47 (1H, dd, CHarom, J=8,0Hz), 8,08 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 4,37 (3H, s, CH), 1,54 (9H, s).

**Ejemplo 20c:** 2-amino-4-(1-metilpiperidin-4-il)benzoato de *tert*-butilo

40 Se añaden 0,48 g de óxido de platino (IV) (2,12 mmoles) a una disolución de 26,8 g de yoduro de 4-(4-(*tert*-butoxicarbonil)-3-nitrofenil)-1-metilpiridinio (60,6 mmoles) en 200 ml de metanol colocada en un reactor hecho en acero inoxidable. El medio de reacción se lleva a 5 bares de hidrógeno durante 24 h. El catalizador se filtra, y el filtrado se concentra a presión reducida para producir 24,8 g (98%) de cristales blancos.

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

50 RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 9,18 (1H, s, HI), 7,60 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 6,54-6,40 (3H, m, CHarom), 6,39 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 3,48-3,53 (2H, m, CH), 3,06 (2H, t, CH), 2,81 (3H, s, CH), 2,60-2,70 (1H, m, CH), 1,89-1,97 (2H, m, CH), 1,70-1,80 (2H, m, CH), 1,52 (9H, s).

**Ejemplo 20d:** 4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzoato de *tert*-butilo

55 Se añaden sucesivamente 7,18 ml de ácido 2,2,2-trifluoroacético (93 mmoles), 4,11 mg de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (44,5 mmoles) y después 14,5 g de triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (53,8 mmoles) a una disolución de 15 g de 2-amino-4-(1-metilpiperidin-4-il)benzoato de *tert*-butilo en 200 ml de diclorometano bajo agitación. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h, y después se recoge con una disolución 1N de sosa. La fase orgánica se aísla, se seca sobre sulfato de magnesio y después se concentra hasta sequedad. El residuo contiene siempre HI. Éste se recoge así en diclorometano y se lava con 100 ml de una disolución 1H de sosa. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta

sequedad para producir 14,6 g de un sólido amarillo (rendimiento cuantitativo).

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

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

- 10 **Ejemplo 20e:** 4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoato de *terc*-butilo

- 15 Se añaden 6,35 ml de trietilamina y 5,50 ml de anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (39,6 mmoles) a 0°C a una disolución de 11,4 g de 4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzoato de *terc*-butilo (30,4 mmoles) en 240 ml de diclorometano bajo agitación. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h, y después se añaden gota a gota 100 ml de agua. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad. El residuo se recoge en una mezcla de etanol/éter dietílico para producir un sólido que se filtra sobre un disco fritado, y se aíslan 12,06 g de cristales blancos. El filtrado se concentra (4,5 g) y después se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/meOH: 95:5 hasta 90:10, 20 min.). El producto obtenido se recristaliza en éter dietílico para producir 1,04 g de cristales blancos adicionales (rendimiento global = 74%).

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

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

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

- 35 Se añaden 6,33 ml de ácido 2,2,2-trifluoroacético (82 mmoles) bajo agitación a una disolución de 3,2 g de 4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoato de *terc*-butilo (5,47 mmoles) (en forma de una sal de ácido trifluoroacético) en 30 ml de diclorometano. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h, y después se evapora a presión reducida. El residuo se recoge en etanol, y el sólido blanco formado se filtra sobre un disco fritado para producir 1,61 g (53%) de cristales blancos.

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

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

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

Este compuesto se preparó adaptando el método descrito en el documento EP 1215208.

El siguiente compuesto también se obtuvo mediante este método:

- 50 2-isotiocianato-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo.

**Ejemplo 22:** 2-isocianato-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo

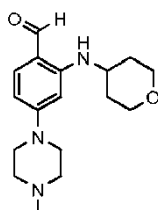
Este compuesto se puede preparar a partir de los siguientes intermedios.

- 55 **Ejemplo 22a:** 5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrofenilcarbamato de *terc*-butilo

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

- 60 **Ejemplo 22:** 2-isocianato-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo

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



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

5 Se añaden 500 mg (1,060 mmoles) de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoico disuelto en 5 ml de tetrahidrofurano a 0°C a una suspensión de 201 mg (5,30 mmoles) de LiAlH<sub>4</sub> en 9 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1 hora, y después a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y después se añaden, gota a gota, 200 µl de agua, después 200 µl de disolución de sosa (15% en peso) y finalmente 1 ml de agua. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y después se filtra y se enjuaga con tetrahidrofurano. 10 El filtrado se concentra para producir 250 mg (rendimiento = 77%) de 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil)metanol en forma de un sólido blanco.

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

15 RMN <sup>1</sup>H: δ<sub>H</sub> ppm (400 MHz, DMSO): 6,85 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 6,20 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 6,10 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 4,95 (1H, bs, OH), 4,87 (1H, d, NH), 4,37 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3,83-3,86 (2H, m, CH), 3,56 (1H, m, CH), 3,46-3,56 (3H, m, CH), 3,45 (1H, m, CH), 3,05-3,07 (4H, m, CH), 2,41-2,44 (4H, m, CH), 2,21 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,89-1,92 (2H, m, CH).

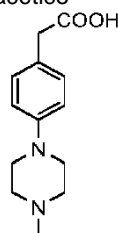
**Ejemplo 23:** 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzaldehído

20 Se añaden 85 mg (0,982 mmoles) de dióxido de manganeso a temperatura ambiente a una disolución de 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil)metanol (100 mg, 0,327 mmoles) en una mezcla de acetato de etilo (10 ml) y diclorometano (9 ml). La mezcla de reacción se coloca en un baño ultrasónico durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtra, los disolventes se evaporan, y el producto bruto se purifica mediante cromatografía para producir 50,0 mg (rendimiento = 50,3%) de 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzaldehído en forma de un sólido blanco. 25

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

30 RMN <sup>1</sup>H: δ<sub>H</sub> ppm (400 MHz, DMSO): 9,43 (1H, d, CH), 7,32 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 6,36 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 6,08 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 3,94-3,99 (2H, m, CH), 3,77 (1H, m, CH), 3,61-3,63 (2H, m, CH), 3,42-3,45 (4H, m, CH), 2,57-2,60 (4H, m, CH), 2,36 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,04-2,08 (2H, m, CH), 1,51-1,60 (2H, m, CH).

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



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

35 Se añade 1,0 ml (10,00 mmoles) de ácido tricloroacético y, en pequeñas porciones, 1,854 g (10 mmoles) de 2,2,2-tricloroacetato de sodio a temperatura ambiente a una disolución de 1,362 g (6,67 mmoles) de 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzaldehído en 13,5 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se concentra, y el producto bruto de la reacción se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava usando disolución saturada de bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio y después se concentran para producir 1,760 g (rendimiento = 82%) de 2,2,2-tricloro-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)etanol en forma de un sólido blanco. 40 45

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

50 RMN <sup>1</sup>H: δ<sub>H</sub> ppm (400 MHz, DMSO): 7,41 (2H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,02 (1H, bs, OH), 6,90 (2H, d, CH<sub>arom</sub>), 5,08 (1H, bs, CH), 3,14-3,16 (4H, m, CH), 2,42-2,47 (4H, m, CH), 2,21 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

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

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

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

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

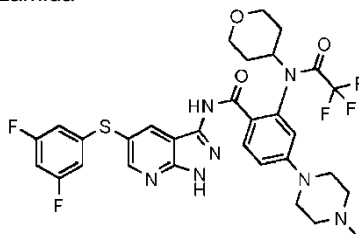
Este compuesto se puede preparar a partir de los siguientes intermedios.

**Ejemplo 25a:** 2-(4-fluoro-2-nitrofenil)malonato de dietilo

**Ejemplo 25b:** 2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrofenil)malonato de dietilo

Ejemplo del método E1:

**Ejemplo 26:** N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida

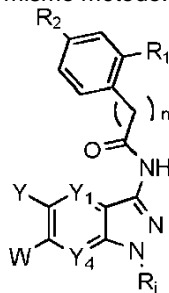


Se añaden 0,95 ml (11,21 mmoles) de cloruro de oxalilo y 2 gotas de dimetilformamida anhidra a 2,97 g (5,61 mmoles) de una disolución de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoico en 95 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporan, el sólido formado se recoge en tolueno, y el disolvente se evapora. Esta operación se repite tres veces hasta que se obtiene un sólido blanco. El cloruro de ácido se disuelve en 35 ml de tetrahidrofurano anhidro a -20°C, y después la disolución formada se añade a una disolución que contiene 1,56 g (5,61 mmoles) de 5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina y 3,71 ml (21,30 mmoles) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a -20°C, y después toda la noche a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se filtra y se enjuaga con tetrahidrofurano y agua, y después se seca para producir 2 g (53%) de N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida.

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

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

Los siguientes derivados se obtuvieron según el mismo método:



Ej.**	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n	W	R <sub>j</sub>	Y <sub>1</sub> , Y <sub>4</sub>	Nombre de compuestos	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>
26-1				0	H	H	CH, N	N-(5-(2-carbamoilfenilito)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-2				0	H	H	CH, N	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	ND	ND
26-3	I			0	H	H	CH, N	N-(5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-4		H	NO <sub>2</sub>	1	H	H	CH, N	N-(5-(3,5-difluorofenilito)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-2-(4-nitrofenil)acetamida	ND	442,21
26-5				0	H	H	CH, N	N-(5-(3,5-difluorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-6				0	H	H	CH, N	2-(N-(4,4-difluorociclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamido)-N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-7				0	H	H	CH, N	N-(5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	22%	676,2
26-8		H		1	H	H	CH, N	N-(5-(3,5-difluorofenilito)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acetamida	ND	495,17

Ej.**	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n	W	R <sub>i</sub>	Y <sub>1</sub> , Y <sub>4</sub>	Nombre de compuestos	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>
26-9	I			0	OMe	H	CH, N	N-(5-yodo-6-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	688,18
26-10	I			0	NH <sub>2</sub>	H	CH, N	N-(6-amino-5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	673,06
26-11				1	H	H	CH, N	(S)-N-(5-(3,5-difluorofenilto)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)-4-(3-(2,2,2-trifluoroacetamido)pirrolidin-1-il)benzamida	ND	ND
26-12		H		0	H	H	CH, N	N-(5-(3,5-difluorofenilto)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida	46%	481,38
26-13				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	35%	658,1
26-14				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorobenciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	63%	674,1
26-15				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorobenciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	673,1
26-16				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-difluorobenciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	62%	674,2

Ej.**	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n	W	R <sub>i</sub>	Y <sub>1</sub> , Y <sub>4</sub>	Nombre de compuestos	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>
26-17				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-difluorobenciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamidamida	ND	673,3
26-18				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorobenciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamidamida	ND	ND
26-19				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorobenciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamidamida	ND	ND
26-20				0	H	H	N, CH	N-(5-(5-cloro-2-(trifluorometil)benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamidamida	55%	740,2
26-21				0	H	H	N, CH	N-(5-(5-cloro-2-(trifluorometil)benciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamidamida	ND	739,3
26-22				0	H	H	N, CH	4-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(5-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamidamida	90%	639,2
26-23				0	H	H	N, CH	4-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(5-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamidamida	ND	638,2

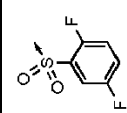
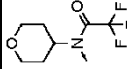
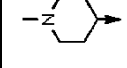
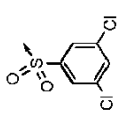
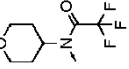
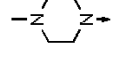
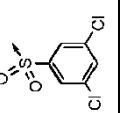
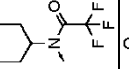
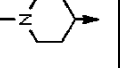
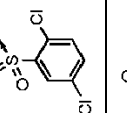
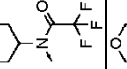
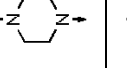
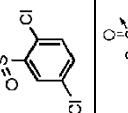
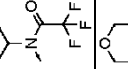
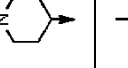
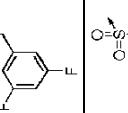
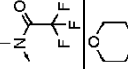
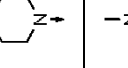
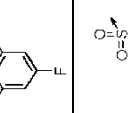
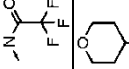
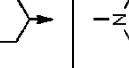
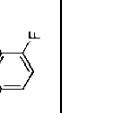
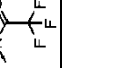
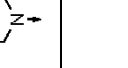


Ej.**	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n	W	R <sub>i</sub>	Y <sub>1</sub> , Y <sub>4</sub>	Nombre de compuestos	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>
26-24				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorofenilto)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamidamida	ND	ND
26-25				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorofenilto)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamidamida	50%	ND
26-26				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-difluorofenilto)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamidamida	ND	ND
26-27				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-difluorofenilto)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamidamida	ND	ND
26-28				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-diclorofenilto)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamidamida	ND	ND
26-29				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-diclorofenilto)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamidamida	ND	ND
26-30				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorofenilto)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamidamida	ND	ND
26-31				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorofenilto)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamidamida	ND	ND

Ej.**	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n	W	R <sub>i</sub>	Y <sub>1</sub> , Y <sub>4</sub>	Nombre de compuestos	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>
26-32				0	H	H	N, CH	4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)-N-(5-(2-(trifluorometil)fenilto)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)benzamida	ND	ND
26-33				0	H	H	N, CH	4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)-N-(5-(2-(trifluorometil)fenilto)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)benzamida	ND	ND
26-34				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorobencilitio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-35				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorobencilitio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	73%	ND
26-36				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-difluorobencilitio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-37				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-difluorobencilitio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-38				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorobencilitio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-39				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorobencilitio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND

Ej.**	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n	W	R <sub>i</sub>	Y <sub>1</sub> , Y <sub>4</sub>	Nombre de compuestos	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>
26-40				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamidamida	79%	659,2
26-41				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamidamida	ND	658,2
26-42				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamidamida	ND	659,2
26-43				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamidamida	ND	658,2
26-44				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamidamida	26%	691,2
26-45				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamidamida	98%	692,2
26-46				0	H	H	N, N	N-(5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamidamida	ND	ND
26-47				0	H	H	N, N	N-(5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamidamida	ND	ND

Ej.**	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n	W	R <sub>i</sub>	Y <sub>1</sub> , Y <sub>4</sub>	Nombre de compuestos	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>
26-48				0	H	H	N, N	N-(5-((3,5-difluorofenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amin o)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-49				0	H	H	N, N	N-(5-((3,5-difluorofenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-50				0	H	H	N, N	N-(5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	43%	693,2
26-51				0	H	H	N, N	N-(5-(2,5-diclorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-52				0	H	H	N, CH	4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)-N-(5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)benzamida	66%	709,1
26-53				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	28%	708,2
26-54				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	74%	707,2
26-55				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND

Ej.**	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n	W	R <sub>i</sub>	Y <sub>1</sub> , Y <sub>4</sub>	Nombre de compuestos	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>
26-56				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-57				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-diclorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-58				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-diclorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-59				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-60				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-61				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	94%	ND
26-62				0	H	H	N, CH	N-(5-(3,5-difluorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	99%	ND
26-63				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-difluorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	60%	ND

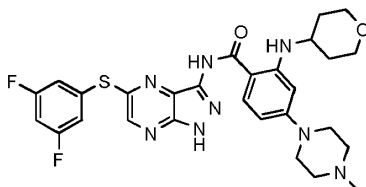
Ej.**	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n	W	R <sub>i</sub>	Y <sub>1</sub> , Y <sub>4</sub>	Nombre de compuestos	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>
26-64				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-difluorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	36%	ND
26-65				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-difluorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-66				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	52%	ND
26-67				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	90%	ND
26-68				0	H	H	N, CH	N-(5-(2,5-diclorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	50%	ND
26-69	I			0	H	C(P h) <sub>3</sub>	CH, N	N-(5-yodo-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	67%	900,23
26-70				0	H	H	CH, N	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonamido)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	11%	ND

\*\* RMN <sup>1</sup>H, dmso-d<sub>6</sub>, Ej.: 26-4: 13,64 (1H, sl, NH), 11,26 (1H, sl, NH), 8,68 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 8,58 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 8,20 (2H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,64 (2H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,03 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,78 (2H, m, CH<sub>arom</sub>), 3,95 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 26-8: 13,59 (1H, sl, NH), 11,05 (1H, sl, NH), 8,68 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 8,57 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,19 (2H, d, CH<sub>arom</sub>), 6,99-7,08 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,88 (2H, d, CH<sub>arom</sub>), 6,75-6,79 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3,61 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3,07-3,09 (4H, m, CH), 2,41-2,44 (4H, m, CH), 2,20 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 26-9: 13,17 (1H, sl, NH), 10,90 (1H, sl, NH), 8,55 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 7,79 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,07 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>), 6,90 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 4,40-4,50 (1H, m, CH), 3,96 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,82-3,89 (1H, m, CH), 3,74-3,80 (1H, m, CH), 3,34-3,41 (2H, m, CH), 3,28-3,33 (4H, m, 2\*CH<sub>2</sub>), 2,43-2,47 (4H, m, 2\*CH<sub>2</sub>), 2,23 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,85-1,92 (1H, m, CH), 1,58-1,63 (1H, m, CH), 1,45-1,53 (1H, m, CH), 1,22-1,33 (1H, m, CH), 26-10: 12,48 (1H, sl, NH),

Ei.**	Y	R1	R2	n	W	Ri	Y1, Y4	Nombre de compuestos	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>																																																																
10,72 (1H, sl, NH)	8,30 (1H, s, CH <sub>arom</sub> )	7,77 (1H, d, CH <sub>arom</sub> )	7,06 (1H, dd, CH <sub>arom</sub> )	6,88 (1H, d, CH <sub>arom</sub> )	6,40 (2H, sl, NH <sub>2</sub> )	4,40-4,50 (1H, m, CH)	3,82-3,89 (1H, m, CH)	3,74-3,80 (1H, m, CH)	3,34-3,41 (2H, m, CH)	3,28-3,33 (4H, m, 2*CH <sub>2</sub> )	2,43-2,47 (4H, m, 2*CH <sub>2</sub> )	2,23 (3H, s, CH <sub>3</sub> )	1,85-1,92 (1H, m, CH)	1,58-1,65 (1H, m, CH)	1,45-1,55 (1H, m, CH)	1,22-1,34 (1H, m, CH)	(ND: no determinado)	26-14: 12,99 (1H, sl, NH)	10,25 (1H, s, NH)	7,96 (1H, d, CH <sub>arom</sub> , J=9,2Hz)	7,90-7,80 (1H, m, CH <sub>arom</sub> )	7,23-7,16 (3H, m, CH <sub>arom</sub> )	7,12-7,08 (1H, m, CH <sub>arom</sub> )	6,96 (1H, d, CH <sub>arom</sub> , J=8,8Hz)	6,87 (1H, s, CH <sub>arom</sub> )	5,31 (2H, s)	4,49-4,42 (1H, m)	3,86-3,75 (2H, m)	3,45 (1H, m)	3,37 (1H, m)	3,35 (4H, s)	2,42 (4H, s)	2,22 (3H, s)	1,90-1,75 (2H, m)	1,53-1,49 (1H, m)	1,31-1,25 (1H, m)	26-16: 13,00 (1H, s, NH)	10,27 (1H, s, NH)	7,95 (1H, d, CH <sub>arom</sub> , J=8,8Hz)	7,89-7,84 (1H, m, CH <sub>arom</sub> )	7,50-7,40 (1H, m, CH <sub>arom</sub> )	7,35-7,20 (2H, m, CH <sub>arom</sub> )	7,12-7,09 (1H, m, CH <sub>arom</sub> )	6,94 (1H, d, CH <sub>arom</sub> , J=8,8Hz)	6,87 (1H, s, CH <sub>arom</sub> )	5,30 (2H, s)	4,52-4,43 (1H, m)	3,85-3,75 (2H, m)	3,46-3,43 (1H, m)	3,36 (5H, s)	2,45 (4H, s)	2,22 (3H, s)	1,92-1,82 (2H, m)	1,60-1,52 (1H, m)	1,33-1,26 (1H, m)	26-20: 13,01 (1H, s, NH)	10,22 (1H, s, NH)	7,97 (1H, d, CH <sub>arom</sub> , J=8,8Hz)	7,90-7,78 (3H, m, CH <sub>arom</sub> )	7,68-7,64 (1H, m, CH <sub>arom</sub> )	7,12-7,08 (1H, d, CH <sub>arom</sub> )	6,97 (1H, d, CH <sub>arom</sub> , J=8,8Hz)	6,85 (1H, s, CH <sub>arom</sub> )	5,43 (2H, s)	4,45-4,40 (1H, m)	3,86-3,70 (2H, m)	3,46-3,42 (1H, m)	3,30-3,28 (5H, m)	2,46 (4H, s)	2,23 (3H, s)	1,90 (1H, d, J=11,2Hz)	1,77 (1H, d, J=11,2Hz)	1,58-1,50 (1H, m)	1,30-1,20 (1H, m)

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

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



- 10 **Ejemplo 27a:** N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida

15 Se añaden 1,51 ml (17,90 mmoles) de cloruro de oxalilo y 2 gotas de dimetilformamida anhidra a 4,74 g (8,95 mmoles) de una disolución de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoico en 60 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporan, el sólido formado se recoge en tolueno, y el disolvente se evapora; esta operación se repite tres veces hasta que se obtiene un sólido blanco. El cloruro de ácido se añade a 0°C en pequeñas fracciones a 1 g (3,58 mmoles) de 5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-amina disuelta en 15 ml de piridina. La mezcla de reacción se agita a 25°C toda la noche a temperatura ambiente. Tras evaporar el disolvente, el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (90:10 diclorometano/metanol y después 90:9:1 y después 90:5:5 diclorometano/ metanol/amonio como eluyente) para producir N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida.

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

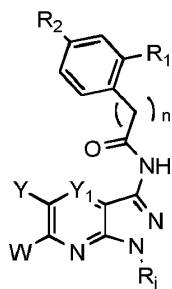
- 30 **Ejemplo 27:** N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1-H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida.

35 Se añaden 0,27 ml (1,95 mmoles) de trietilamina a 0,21 g (0,19 mmoles) de una disolución de N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida en 5 ml de metanol. El medio de reacción se calienta a 65°C durante 4 horas, y después toda la noche a temperatura ambiente. Tras evaporar el disolvente, el producto se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con disolución saturada de bicarbonato de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (95:4:1 diclorometano/metanol/amonio como eluyente) para producir 0,065 g (57%) de N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1-H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida en forma de un sólido amarillo.

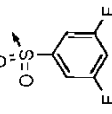
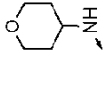
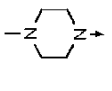
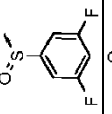
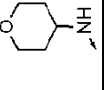
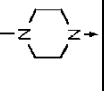
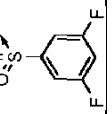
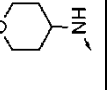
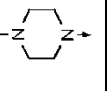
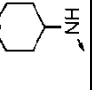
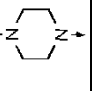
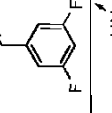
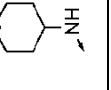
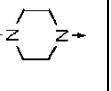
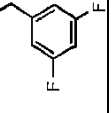
40 LCMS (EI, m/z): (M-1) 579,21.

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

50 Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante el mismo método:

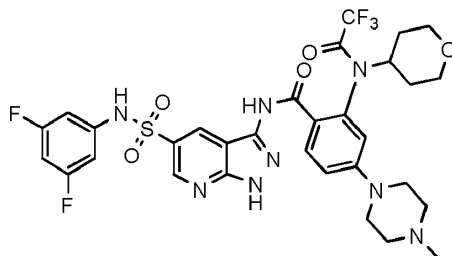




Ej.**	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y <sub>1</sub>	n	W	R <sub>1</sub>	Nombre de compuestos	Rendimiento	Masa
27-1				CH	0	H	H	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-pirran-4-ilamino)benzamida	18,6%	(M+H) 612,13
27-2				N	0	H	H	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-pirran-4-ilamino)benzamida	ND	(M+Na) 619,6
27-3				N	0	H	H	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-pirran-4-ilamino)benzamida	ND	(M+H) 613,5
27-4	H			CH	0		H	N-(6-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-pirran-4-ilamino)benzamida	24%	(M+H) 562,00
27-5	H			CH	0		H	N-(6-(3,5-difluorobencilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-pirran-4-ilamino)benzamida	ND	(M-H) 275,1

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

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

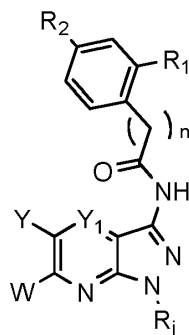


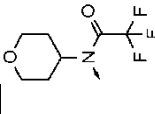

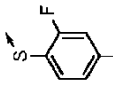
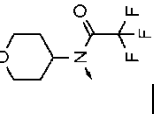

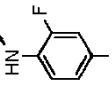
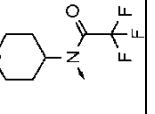

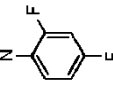
10 Se añaden 0,224 ml (2,63 mmoles) de cloruro de oxalilo y 2 gotas de dimetilformamida anhidra a 0,697 g (1,316 mmoles) de una disolución de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoico en 20 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporan, el sólido formado se vuelve a disolver en tolueno, y el disolvente se evapora. Esta operación se repite tres veces hasta que se obtiene un sólido blanco.

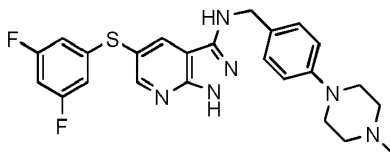
15 El cloruro de ácido se disuelve en 5 ml de piridina anhidra, y después la disolución formada se añade a una disolución de 0,214 g (0,658 mmoles) de 3-amino-N-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-sulfonamida en 5 ml de piridina a 0°C. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 0°C, y después toda la noche a temperatura ambiente. La piridina se evapora, y el producto bruto de la reacción se vuelve a disolver en tolueno y después se concentra hasta sequedad. La mezcla de reacción se diluye con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra, y el producto bruto se usa directamente en la reacción de desprotección sin purificación o caracterización.

20

Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante el mismo método:



Ej. **	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y <sub>1</sub>	n	W	R <sub>i</sub>	Nombre de compuestos	Rendimiento	Masa
27bis-1	H			CH	0		H	N-(6-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	676,18 (M+H)
27bis-2	H			CH	0		H	N-(6-(2,4-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	28%	657,13 (M+H)
27bis-3	H			CH	0		H	N-(6-((2,4-difluorofenil)(metil)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	671,05 (M+H)

**Ejemplo del método E2:****Ejemplo 28:** 5-(3,5-difluorofeniltio)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)bencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina

5

Se añaden 41,5  $\mu$ l de ácido trifluoroacético (0,539 mmoles) y, en pequeñas fracciones, 129 mg (0,611 mmoles) de triacetoxiborohidruro de sodio a una disolución de 100 mg (0,35 mmoles) de 5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina y 81 mg (0,395 mmoles) de 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzaldehído en 20 ml de una mezcla 1:1 de diclorometano y tetrahidrofurano. El medio de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añade un fracción adicional de 125  $\mu$ l de ácido trifluoroacético y 388 mg de triacetoxiborohidruro de sodio, y el medio de reacción se agita durante 24 horas adicionales. El disolvente se concentra entonces, y el medio de reacción se extrae con acetato de etilo y se lava usando disolución saturada de bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio y después se concentran para producir un aceite amarillo. Una trituración de este aceite en metanol conduce al aislamiento de 135 mg de un sólido amarillo.

10

15

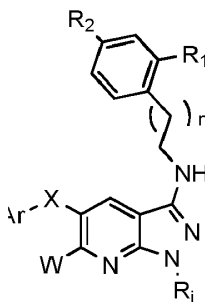
LCMS (EI, m/z): (M+1) 467,57.

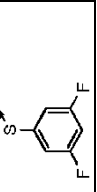
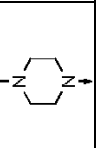
20

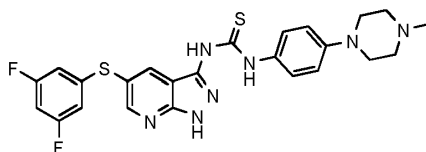
RMN  $^1$ H:  $\delta$ H ppm (400 MHz, DMSO): 12,43 (1H, bs, NH), 8,49 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 8,47 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,25 (2H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,03-7,08 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,89 (2H, d, CH<sub>arom</sub>), 6,76-6,77 (3H, m, NH y CH<sub>arom</sub>), 4,34 (2H, d, CH), 3,08 (4H, m, CH), 2,44 (4H, m, CH), 2,21 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

25

El siguiente derivado se obtuvo según el mismo método:



Ej. **	ArX	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n	W	R <sub>i</sub>	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>
28-1		NO <sub>2</sub>		0	H	H	5-(3,5-difluorofenilito)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitrobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	91%	512,16
<p>**RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub>, E<sub>i</sub>: 28-1: 12,43 (1H, bs, NH), 8,49 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 8,47 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 8,45 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 7,27 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 7,03-7,08 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 7,00 (1H, t, NH), 6,77-6,80 (2H, m, CH<sub>arom</sub>), 4,63 (2H, d, CH), 3,19-3,21 (4H, m, CH), 2,42-2,45 (4H, m, CH), 2,21 (3H, s, CH<sub>3</sub>).</p>									

**Ejemplo del método E3****Ejemplo 29:** 1-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)tiourea

5

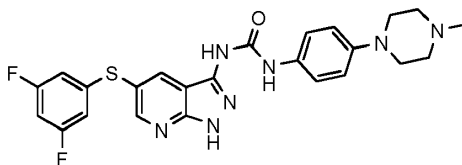
Se añaden 0,507 g (2,17 mmoles) de 1-(4-isotiocianatofenil)-4-metilpiperazina a 25°C a 0,540 g (2,17 mmoles) de 3,5-difluorofeniltio-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina disuelta en 12 ml de dimetilacetamida anhidra. La mezcla se deja bajo agitación durante 15 horas a 85°C. La reacción se trata añadiendo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

10

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

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,69 (1H, bs, NH), 11,50 (1H, bs, NH), 11,19 (1H, bs, NH), 8,96 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 8,66 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,41 (2H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,10 (1H, ddd, CH<sub>arom</sub>), 6,95 (2H, d, CH<sub>arom</sub>), 6,89 (2H, bd, CH<sub>arom</sub>), 3,13-3,16 (4H, m, CH), 2,45-2,47 (4H, m, CH), 2,23 (3H, s, CH).

20

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

25 Se añaden 0,048 g (1,19 mmoles) de hidruro de sodio a 0°C a 0,200 g (0,598 mmoles) de 1-*terc*-butil-5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina disuelta en 10 ml de dimetilacetamida anhidra. La reacción se deja bajo agitación durante 10 minutos. Después se añaden 0,130 g (0,598 mmoles) de 1-(4-isocianatofenil)-4-metilpiperazina a 0°C. La mezcla se deja bajo agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se trata añadiendo 20 ml de agua gota a gota, a 0°C, y después se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El producto se purifica mediante cromatografía de sílice para producir 0,150 g (rendimiento = 45%) de 1-(1-*terc*-butil-5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea en forma de un sólido marrón claro.

30

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

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

40 Una disolución de 0,150 g (0,272 mmoles) de 1-(1-*terc*-butil-5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea disuelta en 20 ml de TFA (ácido trifluoroacético) se pone a reflujo durante 3 horas. El disolvente se evapora, y el producto bruto de la reacción se diluye con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El sólido obtenido se tritura en metanol, se filtra y se seca. Se obtienen 110 mg (82%) de 1-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)urea en forma de un sólido beige.

45

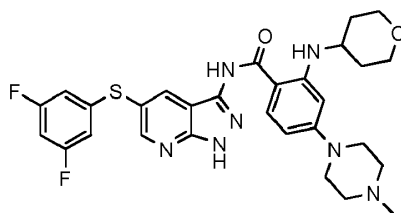
LCMS (EI, m/z): (M+1): 496,06.

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

50

**Ejemplos del método F****55 Ejemplos del método F1: desprotección**

**Ejemplo 30:** N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1-H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida



5

Se añaden 9,08 ml (65,1 mmoles) de trietilamina a 2 g (2,96 mmoles) de una disolución de N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida en 65 ml de metanol. El medio de reacción se calienta a 65°C durante 2 horas, y después toda la noche a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra, se enjuaga con pentano, con agua y después con éter dietílico, y después se seca a vacío para producir 0,73 g (43%) de N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1-H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida en forma de un sólido blanco.

10

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

15

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,59 (1H, bs, NH), 10,56 (1H, bs, NH), 8,61 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 8,50 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 8,17 (1H, d, NH), 7,80 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,07 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,86 (2H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,23 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 6,13 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 3,79-3,82 (2H, dt, CH), 3,60 (1H, m, CH), 3,45-3,50 (2H, m, CH), 3,21-3,33 (4H, m, CH), 2,42-2,46 (4H, m, CH), 2,22 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,91-1,94 (2H, m, CH), 1,35-1,38 (2H, m, CH).

20

Los siguientes derivados se obtuvieron según el mismo método:

Ej.**	ArX	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	(U) <sub>n</sub>	V	Y <sub>1</sub> , Y <sub>2</sub> , Y <sub>3</sub> , Y <sub>4</sub>	R <sub>3</sub>	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa
30-1				n=0	CO	CH, CXAr, CH, N	H	N-(5-(2-carbamoylfenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	ND	ND
30-2	I			n=0	CO	CH, CXAr, CH, N	H	N-(5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	ND	ND
30-3				n=0	CO	CH, CXAr, CH, N	H	N-(5-(3,5-difluorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	ND	(M+1) 626,14
30-4				n=0	CO	CH, CXAr, CH, N	H	2-(4,4-difluorociclohexilamino)-N-(5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida	ND	ND
30-5				n=0	CO	CH, CXAr, COMe, N	H	N-(5-(3,5-difluorofenil)-6-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	ND	610,20
30-6	I			n=0	CO	CH, CXAr, COMe, N	H	N-(5-yodo-6-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	ND	592,12
30-7	I			n=0	CO	CH, CXAr, CNH <sub>2</sub> , N	H	N-(6-amino-5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	ND	(M-1) 574,87
30-8				n=0	CO	CH, CXAr, CH, N	H	N-(5-(N-(3,5-difluorofenil)sulfamoi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	30% (2 etapas)	(M+1) 627,20
30-9				n=0	CO	CH, CXAr, CH, N	H	N-(5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	20%	(M+1) 562,42
30-10				n=0	CO	CH, CXAr, CH, N	H	N-(5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	20,6%	(M+1) 594,11



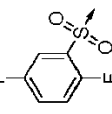
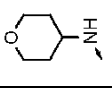
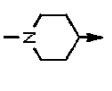
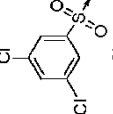
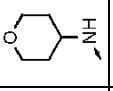
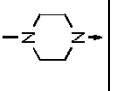
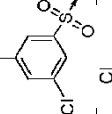
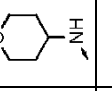
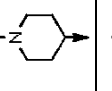
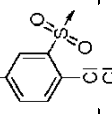
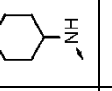
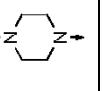
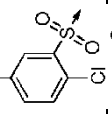
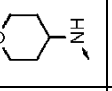
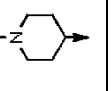
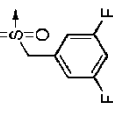
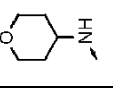
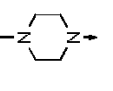
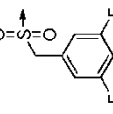
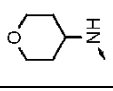
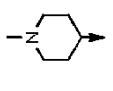
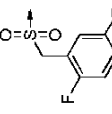
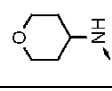
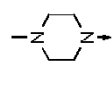
Ej.**	ArX	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	(U) <sub>n</sub>	V	Y <sub>1</sub> , Y <sub>2</sub> , Y <sub>3</sub> , Y <sub>4</sub>	R <sub>3</sub>	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa
30-11				n=0	CO	CH, CXAr, CH, N	H	N-(5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	59,4% (2 etapas)	(M+1) 579,11
30-12				n=0	CO	CH, CXAr, CCH <sub>3</sub> , N	H	N-(5-(3,5-difluorofenil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	45%	(M+1) 579,11
30-13				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	70%	562,27
30-14				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	55%	578,27
30-15				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	49% 2 etapas	577,27
30-16				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	61%	578,27
30-17				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	54% 2 etapas	577,27
30-18				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	10% 2 etapas	610,01
30-19				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	40% 2 etapas	609,03

Ej.**	ArX	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	(U) <sub>n</sub>	V	Y <sub>1</sub> , Y <sub>2</sub> , Y <sub>3</sub> , Y <sub>4</sub>	R <sub>3</sub>	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa
30-20				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(5-cloro-2-(trifluorometil)benziloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	64%	644,24
30-21				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(5-cloro-2-(trifluorometil)benziloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	39% 2 etapas	643,24
30-22				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	4-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(5-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	30%	543,28
30-23				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	4-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(5-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	67% 2 etapas	542,29
30-24				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorofenilito)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	65% 2 etapas	580,23
30-25				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorofenilito)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	56% 2 etapas	579,23
30-26				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorofenilito)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	27% 2 etapas	580,23
30-27				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorofenilito)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	54% 2 etapas	579,23
30-28				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-diclorofenilito)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	31% 2 etapas	612,17

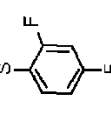
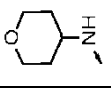
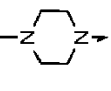
Ej.**	ArX	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	(U) <sub>n</sub>	V	Y <sub>1</sub> , Y <sub>2</sub> , Y <sub>3</sub> , Y <sub>4</sub>	R <sub>3</sub>	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa
30-29				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-diclorofenilto)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	43% 2 etapas	611,17
30-30				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorofenilto)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	31% 2 etapas	612,20
30-31				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorofenilto)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	57% 2 etapas	611,18
30-32				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-N-(5-(2-(trifluorometil)fenilto)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)benzamida	38% 2 etapas	612,24
30-33				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-N-(5-(2-(trifluorometil)fenilto)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)benzamida	57% 2 etapas	611,24
30-34				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorobencilito)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	21% 2 etapas	594,25
30-35				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorobencilito)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	91%	593,25
30-36				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	2,2,2-trifluoroacetato de N-(5-(2,5-difluorobencilito)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	86% 2 etapas	594,25
30-37				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorobencilito)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	55% 2 etapas	593,25

Ej.**	ArX	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	(U) <sub>n</sub>	V	Y <sub>1</sub> , Y <sub>2</sub> , Y <sub>3</sub> , Y <sub>4</sub>	R <sub>3</sub>	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa
30-38				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorobencilio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	24% 2 etapas	626,19
30-39				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorobencilio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	50% 2 etapas	625,19
30-40				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	70%	563,27
30-41				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	27% 2 etapas	562,27
30-42				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	37% 2 etapas	563,27
30-43				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	41% 2 etapas	562,27
30-44				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	74%	595,21
30-45				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	33%	594,21
30-46				n=0	CO	N, ArXC, CH, N	H	N-(5-(3,5-difluorobencilio)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	12% 2 etapas	563,07

Ej.**	ArX	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	(U) <sub>n</sub>	V	Y <sub>1</sub> , Y <sub>2</sub> , Y <sub>3</sub> , Y <sub>4</sub>	R <sub>3</sub>	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa
30-47				n=0	CO	N, ArXC, CH, N	H	N-(5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	15% 2 etapas	562,04
30-48				n=0	CO	N, ArXC, CH, N	H	N-(5-((3,5-difluorofenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-((3-(dimetilamino)propil)(metilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	12% 2 etapas	589,24
30-49				n=0	CO	N, ArXC, CH, N	H	N-(5-((3,5-difluorofenil)etilil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	16% 2 etapas	572,07
30-50				n=0	CO	N, ArXC, CH, N	H	N-(5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-((3-(dimetilamino)propil)(metilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	27%	597,26
30-51				n=0	CO	N, ArXC, CH, N	H	N-(5-(2,5-diclorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	23% 2 etapas	613,16
30-52				n=0	CO	N, ArXC, CH, N	H	4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-N-(5-(2-(trifluorometil)fenilil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)benzamida	64%	613,23
30-53				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	64%	612,22
30-54				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	48%	611,22
30-55				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	50% 2 etapas	612,22

Ej.**	ArX	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	(U) <sub>n</sub>	V	Y <sub>1</sub> , Y <sub>2</sub> , Y <sub>3</sub> , Y <sub>4</sub>	R <sub>3</sub>	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa
30-56				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	28% 2 etapas	611,22
30-57				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-diclorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	29% 2 etapas	644,16
30-58				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-diclorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	28% 2 etapas	643,17
30-59				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	21% 2 etapas	644,16
30-60				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	36% 2 etapas	643,17
30-61				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	66%	626,24
30-62				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	67%	625,24
30-63				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	74%	626,24

Ej.**	ArX	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	(U) <sub>n</sub>	V	Y <sub>1</sub> , Y <sub>2</sub> , Y <sub>3</sub> , Y <sub>4</sub>	R <sub>3</sub>	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa
30-64				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	58%	625,24
30-65				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	2,2,2-trifluoroacetato de N-(5-(2,5-difluorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	31% 2 etapas	629,24
30-66				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	55%	658,18
30-67				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	57%	657,18
30-68				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	20%	641,19
30-69				n=0	CO	CH, ArXC, CH, N	H	N-(5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(3-(dimetilamino)propil)(metilamino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	57%	596,26
30-70				n=0	CO	CH, CH, ArXC, N	H	N-(6-(2,4-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	33%	561,19 (M-1)
30-71				n=0	CO	CH, CH, ArXC, N	H	N-(6-(2,4-difluorofenil)(metilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	ND	577,26 (M+1)
30-72				n=0	CO	CH, ArXC, CH, N	H	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonamido)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	74%	627,19 (M+1)

Ej.**	ArX	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	(U) <sub>n</sub>	V	Y <sub>1</sub> , Y <sub>2</sub> , Y <sub>3</sub> , Y <sub>4</sub>	R <sub>3</sub>	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa
30-73				n=0	CO	CH, CH, ArXC, N	H	N-(6-(2,4-difluorofenil)itio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	42 % (2 etapas)	(M+1) 580,23



\*\* RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub>, Ej.: 30-3: 13,86 (1H, bs, NH), 10,70 (1H, bs, NH), 8,67 (2H, bs, CH<sub>arom</sub>), 8,10 (1H, d, NH), 7,77 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,22 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,95 (2H, d, CH<sub>arom</sub>), 6,26 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 6,16 (1H, bs, CH<sub>arom</sub>), 4,85 (2H, bs, CH), 3,82-3,86 (2H, dt, CH), 3,70 (1H, m, CH), 3,47-3,53 (2H, m, CH), 3,28-3,32 (4H, m, CH), 2,42-2,46 (4H, m, CH), 2,20 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,94-1,98 (2H, m, CH), 1,34-1,41 (2H, m, CH).: 30-5: 13,25 (1H, bs, NH), 10,48 (1H, bs, NH), 8,42 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 8,11 (1H, d, NH), 7,76 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,00-7,10 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,79-6,87 (2H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,23 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>), 6,12 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 3,94 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,75-3,83 (2H, m, CH), 3,63-3,71 (1H, m, CH), 3,42-3,52 (2H, m, CH), 3,22-3,32 (4H, m, 2\*CH<sub>2</sub>), 2,36-2,48 (4H, m, 2\*CH<sub>2</sub>), 2,22 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,88-1,97 (2H, m, CH), 1,32-1,42 (2H, m, CH). 30-6: 13,10 (1H, bs, NH), 10,38 (1H, bs, NH), 8,56 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 8,12 (1H, d, NH), 7,75 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 6,23 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>), 6,14 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 3,97 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,80-3,86 (2H, m, CH), 3,62-3,74 (1H, m, CH), 3,40-3,55 (2H, m, CH), 3,22-3,32 (4H, m, 2\*CH<sub>2</sub>), 2,36-2,48 (4H, m, 2\*CH<sub>2</sub>), 2,23 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,90-1,99 (2H, m, CH), 1,32-1,45 (2H, m, CH). 30-7: 12,43 (1H, bs, NH), 10,22 (1H, bs, NH), 8,32(1H, s, CH<sub>arom</sub>), 8,13(1H, d, NH), 7,73 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 6,37 (2H, bs, NH<sub>2</sub>), 6,22 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>), 6,13 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 3,78-3,86 (2H, m, CH), 3,65-3,74 (1H, m, CH), 3,44-3,54 (2H, m, CH), 3,22-3,32 (4H, m, 2\*CH<sub>2</sub>), 2,36-2,48 (4H, m, 2\*CH<sub>2</sub>), 2,23 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,90-1,99 (2H, m, CH), 1,32-1,45 (2H, m, CH). 30-8: 13,79 (1H, bs, NH), 10,91 (1H, bs, NH), 10,69 (1H, bs, NH), 8,83 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 8,76 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 8,18 (1H, d, NH), 7,80 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 6,82-6,75 (3H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,26 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 6,15 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 3,87-3,82 (2H, dt, CH), 3,72 (1H, m, CH), 3,54-3,47 (2H, m, CH), 3,32-3,29 (4H, m, CH), 2,42-2,46 (4H, m, CH), 2,28 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,97-1,95 (2H, m, CH), 1,43-1,36 (2H, m, CH). 30-13: 12,99 (1H, s, NH), 9,92 (1H, s, NH), 8,38 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,92 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,4Hz), 7,84 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=9,2Hz), 7,32 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,4Hz), 7,07-7,00 (3H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,26 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 6,14 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 4,21 (2H, s), 3,82-3,76 (2H, m), 3,69-3,63 (1H, m), 3,48 (2H, t), 3,28 (4H, s), 2,46 (4H, s), 2,25 (3H, s), 2,00-1,90 (2H, m), 1,37-1,26 (2H, m). 30-14: 12,96 (1H, sl, NH), 9,84 (1H, s, NH), 8,34 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,96 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=9,2Hz), 7,81 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 7,25 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 7,23 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 7,17 (1H, t, CH<sub>arom</sub>), 6,96 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=9,2Hz), 6,25 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=7,6Hz), 6,14 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 5,35 (2H, s), 3,82-3,77 (2H, m), 3,67 (1H, sl), 3,46 (2H, t), 3,29 (4H, s), 2,50 (4H, s), 2,29 (3H, s), 1,93-1,88 (2H, m), 1,35-1,25 (2H, m). 30-15: 13,01 (1H, sl, NH), 10,11 (1H, sl, NH), 7,99 (1H, sl, NH), 7,97 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=9,2Hz), 7,84 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,4Hz), 7,25-7,14 (3H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,97 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 6,67 (1H, sl, CH<sub>arom</sub>), 6,51 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,0Hz), 5,35 (2H, s, CH<sub>arom</sub>), 3,83-3,78 (2H, m), 3,68-3,63 (1H, m), 3,47 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,45-2,40 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,00-1,87 (4H, m), 1,75-1,65 (4H, m), 1,34-1,28 (2H, m). 30-16: 12,95 (1H, sl, NH), 9,85 (1H, s, NH), 8,33 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,95 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 7,81 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 7,48 (1H, q, CH<sub>arom</sub>), 7,31-7,20 (2H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,93 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=9,2Hz), 6,25 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=9,2Hz), 6,14 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 5,35 (2H, s), 3,81-3,76 (2H, m), 3,68 (1H, sl), 3,47 (2H, t), 3,26 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,29 (3H, s), 1,94-1,88 (2H, m), 1,36-1,27 (2H, m). 30-17: 13,06 (1H, sl, NH), 10,12 (1H, sl, NH), 7,93 (1H, sl, NH), 7,86 (2H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,4Hz), 7,51-7,44 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 7,30-7,20 (2H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,90 (1H, sl, CH<sub>arom</sub>), 6,64 (1H, sl, CH<sub>arom</sub>), 6,49 (1H, sl, CH<sub>arom</sub>), 5,37 (2H, s, CH<sub>arom</sub>), 3,83-3,76 (2H, m), 3,68-3,63 (1H, m), 3,46 (2H, t), 2,86 (2H, d, J=10,4Hz), 2,44-2,38 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,99-1,90 (4H, m), 1,75-1,65 (4H, m), 1,40-1,30 (2H, m). 30-18: 12,94 (1H, sl, NH), 9,81 (1H, s, NH), 8,32 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=7,7Hz), 7,96 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=9Hz), 7,81 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=9Hz), 7,71 (1H, d, NH), 7,51 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,6Hz), 7,43 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>, J=8,6Hz), 6,97 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,6Hz), 6,24 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,9Hz), 6,13 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 5,39 (2H, s), 3,82-3,74 (2H, m), 3,72-3,62 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,28-3,22 (4H, m), 2,46-2,40 (4H, m), 2,22 (3H, s), 1,95-1,87 (2H, m), 1,37-1,26 (2H, m). 30-19: 13,01 (1H, sl, NH), 10,09 (1H, s, NH), 7,97 (2H, d, CH<sub>arom</sub>, J=9Hz), 7,83 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,2Hz), 7,71 (1H, dd, NH), 7,50 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=7,4Hz), 7,43 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>, J=8,6Hz), 6,98 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=9Hz), 6,67 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 6,51 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,2Hz), 5,38 (2H, s), 3,84-3,75 (2H, m), 3,72-3,62 (1H, m), 3,46 (2H, t), 2,86 (2H, d), 2,43 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,99-1,88 (4H, m), 1,74-1,64 (4H, m), 1,38-1,26 (2H, m). 30-20: 12,97 (1H, sl, NH), 9,82 (1H, s, NH), 8,32 (1H, d, NH, J=8,0Hz), 7,97 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 7,87 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 7,80-7,76 (2H, m, CH<sub>arom</sub>), 7,64 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,4Hz), 6,96 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 6,24 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 6,13 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 5,47 (2H, s), 3,81-3,76 (2H, m), 3,66 (1H, sl), 3,46 (2H, t), 3,26 (4H, s), 2,43 (4H, s), 2,29 (3H, s), 1,93-1,88 (2H, m), 1,35-1,25 (2H, m). 30-21: 13,03 (1H, s, NH), 10,08 (1H, s, NH), 8,00-7,95 (2H, m, CH<sub>arom</sub>), 7,87-7,75 (3H, m, CH<sub>arom</sub>), 7,63 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,4Hz), 6,97 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 6,67 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 6,51 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,0Hz), 5,47 (2H, s, CH<sub>arom</sub>), 3,83-3,76 (2H, m), 3,68-3,64 (1H, m), 3,47 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=10,4Hz), 2,45-2,40 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,00-1,87 (4H, m), 1,74-1,65 (4H, m), 1,36-1,25 (2H, m). 30-22: 12,93 (1H, s, NH), 9,86 (1H, s, NH), 8,70 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 8,51 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>, J=5,2Hz), 8,38 (1H, d, NH, J=8,0Hz), 7,96-7,90 (2H, m, CH<sub>arom</sub>), 7,84 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 7,73-7,33 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,91 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 6,27 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 6,15 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 5,35 (2H, s), 3,83-3,77 (2H, m), 3,70-3,64 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (4H, s), 2,59 (4H, s), 2,34 (3H, s), 1,95-1,88 (2H, m), 1,40-1,28 (2H, m). 30-23: 13,03 (1H, s, NH), 10,17 (1H, s, NH), 8,70 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 8,52 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>, J=4,8Hz), 8,06 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,96 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 7,94-7,88 (2H, m, CH<sub>arom</sub>), 7,37-7,34 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,93 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=9,2Hz), 6,69 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 6,52 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,0Hz), 5,36 (2H, s, CH<sub>arom</sub>), 3,83-3,79 (2H, m), 3,68-3,64 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,25-3,15 (2H, m), 2,65-2,55 (3H, m), 2,54 (3H, s), 2,00-1,85 (6H, m), 1,41-1,28 (2H, m). 30-24: 13,21 (1H, s, NH), 10,00 (1H, s, NH), 8,30 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 8,00 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 7,79 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=9,2Hz), 7,33 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 7,26-7,16 (3H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,24 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 6,13 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 4,06-3,99 (2H, m), 3,67 (1H, sl), 3,47 (2H, t), 3,28 (4H, s), 2,47 (4H, s), 2,25 (3H, s), 1,94-1,88 (2H, m), 1,37-1,26 (2H, m). 30-25: 13,26 (1H, s, NH), 10,28 (1H, s, NH), 8,02 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 7,97 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,83 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,0Hz), 7,34 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,8Hz), 7,27-7,17 (3H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,68 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 6,51 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=8,0Hz), 3,85-3,78 (2H, m), 3,71-3,65 (1H, m), 3,47 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,48-2,40 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,98-1,88 (4H,

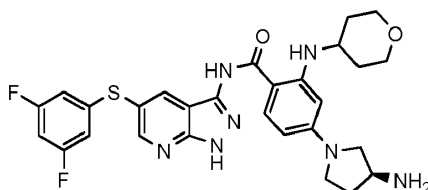
m), 1,74-1,66 (4H, m), 1,36-1,27 (2H, m). 30-26: 13,12 (1H, s, NH), 9,95 (1H, s, NH), 8,32 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,93 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,79 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,73 (1H, t, CHarom), 7,52-7,40 (2H, m, CHarom), 7,12 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,25 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,13 (1H, s, CHarom), 3,83-3,77 (2H, m), 3,69 (1H, sl), 3,48 (2H, t), 3,28 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,27 (3H, s), 1,96-1,89 (2H, m), 1,37-1,27 (2H, m). 30-27: 13,17 (1H, s, NH), 10,21 (1H, s, NH), 7,99-7,92 (2H, m, CHarom et NH), 7,81 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 7,77-7,70 (1H, m, CHarom), 7,51-7,40 (2H, m, CHarom), 7,13 (1H, dd, CHarom, J=8,8Hz), 6,69 (1H, s, CHarom), 6,51 (1H, d, CHarom, J=8,4 Hz), 3,85-3,78 (2H, m), 3,72-3,67 (1H, m), 3,48 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,47-2,40 (1H, m), 2,20 (3H, s), 1,96-1,87 (4H, m), 1,75-1,65 (4H, m), 1,38-1,28 (2H, m). 30-28: 13,31 (1H, sl, NH), 9,95 (1H, sl, NH), 8,31 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,99 (1H, d, CHarom, J=7,6Hz), 7,78 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,58-7,49 (3H, m, CHarom), 7,31 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,24 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,10 (1H, s, CHarom), 3,83-3,76 (2H, m), 3,70-3,60 (1H, m), 3,45 (2H, t), 3,21 (4H, s), 2,43 (4H, s), 2,22 (3H, s), 1,94-1,86 (2H, m), 1,38-1,28 (2H, m). 30-29: 13,26 (1H, s, NH), 10,25 (1H, s, NH), 8,01 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,94 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,82 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 7,59-7,54 (3H, m, CHarom), 7,32 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,67 (1H, s, CHarom), 6,54 (1H, d, CHarom, J=7,6Hz), 3,84-3,78 (2H, m), 3,71-3,62 (1H, m), 3,47 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,45-2,41 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,96-1,90 (4H, m), 1,74-1,68 (4H, m), 1,34-1,27 (2H, m). 30-30: 13,23 (1H, s, NH), 9,98 (1H, s, NH), 8,29 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 8,01 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,79 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,62 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 7,52 (1H, s, CHarom), 7,44 (1H, d, CHarom, J=7,6Hz), 7,24 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 6,25 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 6,12 (1H, s, CHarom), 3,82-3,75 (2H, m), 3,73-3,67 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,27 (4H, s), 2,43 (4H, s), 2,22 (3H, s), 1,95-1,87 (2H, m), 1,35-1,28 (2H, m). 30-31: 13,28 (1H, s, NH), 10,25 (1H, s, NH), 8,02 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,95 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,81 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 7,61 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 7,56 (1H, s, CHarom), 7,43 (1H, dd, CHarom, J=8,4Hz), 7,25 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,68 (1H, s, CHarom), 6,51 (1H, d, CHarom, J=7,2 Hz), 3,84-3,78 (2H, m), 3,69-3,61 (1H, m), 3,47 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,47-2,41 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,00-1,90 (4H, m), 1,76-1,69 (4H, m), 1,40-1,30 (2H, m). 30-32: 13,16 (1H, s, NH), 9,95 (1H, s, NH), 8,33 (1H, d, NH, J=8,0Hz), 7,93 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,89 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,79 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,70-7,63 (2H, m, CHarom), 7,60 (1H, t, CHarom), 6,97 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,25 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 6,14 (1H, s, CHarom), 3,83-3,78 (2H, m), 3,68 (1H, sl), 3,48 (2H, t), 3,28 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,95-1,90 (2H, m), 1,38-1,28 (2H, m). 30-33: 13,21 (1H, s, NH), 10,22 (1H, s, NH), 7,99 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,94 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,89 (1H, d, CHarom, J=7,2Hz), 7,82 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 7,71-7,57 (3H, m, CHarom), 6,98 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,69 (1H, s, CHarom), 6,52 (1H, d, CHarom, J=8,0 Hz), 3,85-3,79 (2H, m), 3,72-3,62 (1H, m), 3,48 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,47-2,41 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,00-1,90 (4H, m), 1,76-1,69 (4H, m), 1,40-1,30 (2H, m). 30-34: 13,07 (1H, s, NH), 10,11 (1H, s, NH), 8,32 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,90-7,85 (2H, m, CHarom), 7,22 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,19 (1H, s, CHarom), 7,17 (1H, s, CHarom), 7,03 (1H, t, CHarom), 6,30 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 6,19 (1H, s, CHarom), 4,43 (2H, s), 4,02 (2H, sl), 3,80-3,74 (2H, m), 3,67 (1H, sl), 3,44 (2H, t), 3,10 (4H, s), 2,84 (3H, s), 1,89-1,84 (2H, m), 1,30-1,14 (4H, m). 30-35: 13,08 (1H, s, NH), 10,28 (1H, s, NH), 7,96 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,88 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,86 (1H, d, CHarom, J=6,8Hz), 7,22 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,18 (1H, s, CHarom), 7,17 (1H, s, CHarom), 7,02 (1H, t, CHarom), 6,66 (1H, s, CHarom), 6,51 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 4,43 (2H, s), 3,80-3,74 (2H, m), 3,64 (1H, sl), 3,44 (2H, t), 2,89-2,84 (2H, m), 2,43 (1H, sl), 2,20 (3H, s), 1,98-1,95 (2H, m), 1,89-1,84 (2H, m), 1,72-1,69 (4H, m), 1,29-1,20 (2H, m). 30-36: 13,10 (1H, sl, NH), 10,11 (1H, s, NH), 9,73 (1H, sl, COOH), 8,34 (1H, sl, NH), 7,92-7,86 (2H, m, CHarom), 7,47-7,40 (1H, m, CHarom), 7,23 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,20-7,13 (1H, m, CHarom), 7,11-7,05 (1H, m, CHarom), 6,31 (1H, dd, CHarom, J=9,2Hz), 6,20 (1H, s, CHarom), 4,41 (2H, s), 4,04 (2H, d, J=8,8Hz), 3,81-3,75 (2H, m), 3,70-3,66 (1H, m), 3,51 (2H, d, J=11,2Hz), 3,44 (2H, t), 3,16-2,97 (4H, m), 2,87 (3H, s), 1,91-1,84 (2H, m), 1,34-1,22 (2H, m). 30-37: 13,09 (1H, s, NH), 10,29 (1H, s, NH), 7,97 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,90-7,86 (2H, m, CHarom), 7,47-7,41 (1H, m, CHarom), 7,23 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,19-7,13 (1H, m, CHarom), 7,11-7,05 (1H, m, CHarom), 6,67 (1H, s, CHarom), 6,52 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 4,41 (2H, s), 3,79-3,74 (2H, m), 3,66-3,62 (1H, m), 3,44 (2H, t), 2,86 (2H, d, J=11,2Hz), 2,45-2,40 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,00-1,85 (4H, m), 1,74-1,65 (4H, m), 1,33-1,23 (2H, m). 30-38: 13,02 (1H, s, NH), 10,04 (1H, s, NH), 8,28 (1H, d, NH, J=8,0Hz), 7,88-7,84 (2H, m, CHarom), 7,74 (1H, s, CHarom), 7,43 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,29 (1H, dd, CHarom, J=8,4Hz), 7,22 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,25 (1H, dd, CHarom, J=9,2Hz), 6,12 (1H, s, CHarom), 4,50 (2H, s), 3,78-3,74 (2H, m), 3,66-3,62 (1H, m), 3,44 (2H, t), 3,26 (4H, s), 2,43 (4H, s), 2,22 (3H, s), 1,91-1,84 (2H, m), 1,35-1,23 (2H, m). 30-39: 13,09 (1H, s, NH), 10,32 (1H, s, NH), 8,28 (1H, d, NH, J=8,0Hz), 7,90 (2H, D, CHarom), 7,74 (1H, s, CHarom), 7,43 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 7,29 (1H, dd, CHarom, J=8,4Hz), 7,25 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,67 (1H, s, CHarom), 6,54 (1H, dd, CHarom, J=8,4Hz), 4,51 (2H, s), 3,79-3,76 (2H, m), 3,70-3,64 (1H, m), 3,44 (2H, t), 2,95-2,92 (2H, m), 2,52-2,51 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,13-2,01 (2H, m), 1,90-1,87 (2H, m), 1,77-1,69 (4H, m), 1,32-1,24 (2H, m). 30-40: 12,77 (1H, s, NH), 9,86 (1H, s, NH), 9,60 (1H, s, NH), 8,40 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,86 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,83 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,56 (2H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,93 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 6,55 (1H, t, CHarom), 6,23 (1H, dd, CHarom, J=9,2Hz), 6,13 (1H, s, CHarom), 3,82-3,75 (2H, m), 3,69-3,61 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,27 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,29 (3H, s), 1,96-1,88 (2H, m), 1,38-1,26 (2H, m). 30-41: 12,85 (1H, sl, NH), 10,13 (1H, s, NH), 9,62 (1H, s, NH), 8,03 (1H, d, NH, J=7,2Hz), 7,90-7,84 (2H, m, CHarom), 7,57 (2H, dd, CHarom, J=10,4Hz), 6,95 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,68 (1H, s, CHarom), 6,60-6,50 (2H, m, CHarom), 3,83-3,78 (2H, m), 3,68-3,63 (1H, m), 3,46 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,45-2,40 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,00-1,92 (4H, m), 1,75-1,65 (4H, m), 1,37-1,27 (2H, m). 30-42: 12,77 (1H, s, NH), 9,87 (1H, s, NH), 9,02 (1H, s, NH), 8,80-8,72 (1H, m, CHarom), 8,41 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,86 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,83 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,28 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,22-7,15 (1H, m, CHarom), 6,63-6,57 (1H, m, CHarom), 6,23 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,13 (1H, s, CHarom), 3,83-3,75 (2H, m), 3,70-3,64 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,27 (4H, s), 2,44

## ES 2 634 314 T3

(4H, s), 2,23 (3H, s), 1,95-1,88 (2H, m), 1,39-1,26 (2H, m). 30-43: 12,84 (1H, s, NH), 10,13 (1H, s, NH), 9,05 (1H, sl, NH), 8,81-8,74 (1H, m, CHarom), 8,05 (1H, d, NH, J=7,2Hz), 7,89-7,84 (2H, m, CHarom), 7,30 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,23-7,15 (1H, m, CHarom), 6,67 (1H, s, CHarom), 6,64-6,58 (1H, m, CHarom), 6,51 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 3,83-3,76 (2H, m), 3,68-3,64 (1H, m), 3,47 (2H, t), 2,89 (2H, d, J=10,8Hz), 2,45-2,40 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,01-1,91 (4H, m), 1,74-1,66 (4H, m), 1,38-1,27 (2H, m). 30-44: 12,80 (1H, s, NH), 10,16 (1H, s, NH), 8,89 (1H, s, CHarom), 8,52 (1H, s, NH), 8,34 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,89 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,81 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,41 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,35 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 6,89 (1H, dd, CHarom, J=8,4Hz), 6,21 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 6,11 (1H, s, CHarom), 3,83-3,75 (2H, m), 3,66-3,60 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,25 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,95-1,87 (2H, m), 1,37-1,26 (2H, m). 30-45: 12,86 (1H, s, NH), 10,10 (1H, s, NH), 8,91 (1H, s, CHarom), 8,54 (1H, s, NH), 8,00 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,90 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,85 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 7,41 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 7,37 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 6,88 (1H, dd, CHarom, J=8,4Hz), 6,64 (1H, s, CHarom), 6,48 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 3,83-3,77 (2H, m), 3,67-3,60 (1H, m), 3,47 (2H, t), 2,88 (2H, d, J=11,2Hz), 2,45-2,38 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,00-1,87 (4H, m), 1,75-1,65 (4H, m), 1,37-1,26 (2H, m). 30-46: 13,74 (1H, sl, NH), 10,14 (1H, s, NH), 8,62 (1H, s, CHarom), 8,33 (1H, d, NH), 7,81 (1H, d, CHarom, J=8,7Hz), 7,12-7,03 (3H, m, CHarom), 6,26 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,13 (1H, s, CHarom), 4,31 (2H, s), 4,14-4,07 (4H, m), 3,68 (1H, sl), 3,28 (4H, s), 2,43 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,92 (2H, d, J=12,4Hz), 1,38-1,26 (2H, m). 30-47: 13,80 (1H, sl, NH), 10,41 (1H, s, NH), 8,64 (1H, s, CHarom), 8,02 (1H, d, NH), 7,85 (1H, d, CHarom, J=8,1Hz), 7,12-7,03 (3H, m, CHarom), 6,69 (1H, s, CHarom), 6,52 (1H, d, CHarom, J=8,1Hz), 4,30 (2H, s), 3,81 (2H, d, J=11,1Hz), 3,68 (1H, sl), 3,48 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=10,5Hz), 2,47-2,39 (1H, sl), 2,19 (3H, s), 2-1,88 (4H, m), 1,76-1,66 (4H, m), 1,39-1,27 (2H, m). 30-48: 13,99 (1H, sl, NH), 10,17 (1H, s, NH), 8,34 (1H, s, CHarom), 8,29 (1H, dl, NH), 7,78 (1H, d, CHarom, J=8,9Hz), 7,54-7,41 (3H, m, CHarom), 6,07 (1H, d, CHarom, J=8,9Hz), 5,87 (1H, s, CHarom), 3,82 (2H, dl), 3,62 (1H, sl), 3,51-3,37 (4H, m), 2,97 (3H, s), 2,28-2,19 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2-1,90 (2H, m), 1,71-1,61 (2H, m), 1,42-1,28 (2H, m). 30-49: 14,06 (1H, sl, NH), 10,56 (1H, s, NH), 8,85 (1H, s, CHarom), 7,97 (1H, sl, NH), 7,85 (1H, d, CHarom, J=8,1Hz), 7,50-7,40 (3H, m, CHarom), 6,71 (1H, s, CHarom), 6,54 (1H, d, CHarom, J=8,1Hz), 3,83-3,76 (2H, m), 3,70 (1H, sl), 3,48 (2H, t), 2,88 (2H, d, J=10,6Hz), 2,48-2,40 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,01-1,89 (4H, m), 1,76-1,66 (4H, m), 1,40-1,28 (2H, m). 30-50: 13,94 (1H, sl, NH), 10,11 (1H, sl, NH), 8,59 (1H, s, CHarom), 8,30 (1H, sl, NH), 7,76 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,27-7,13 (3H, m, CHarom), 6,04 (1H, dd, CHarom, J=9,2Hz), 5,85 (1H, s, CHarom), 3,87-3,76 (2H, m), 3,66-3,55 (1H, m), 3,49-3,26 (4H, m), 2,96 (3H, s), 2,22 (2H, t), 2,14 (6H, s), 1,97-1,89 (2H, m), 1,69-1,60 (2H, q), 1,40-1,28 (2H, m). 30-51: 13,95 (1H, sl, NH), 10,17 (1H, sl, NH), 8,54 (1H, s, CHarom), 8,28 (1H, sl, NH), 7,78 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,59 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,42-7,38 (2H, m, CHarom), 6,23 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 6,11 (1H, s, CHarom), 3,82-3,77 (2H, m), 3,66 (1H, sl), 3,46 (2H, t), 3,26 (4H, s), 2,43 (4H, s), 2,22 (3H, s), 1,92-1,88 (2H, m), 1,34-1,24 (2H, m). 30-52: 13,97 (1H, sl, NH), 10,20 (1H, s, NH), 8,38 (1H, s, CHarom), 8,27 (1H, d, NH), 7,88 (1H, d, CHarom, J=7,2Hz), 7,78 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,66-7,55 (3H, m, CHarom), 6,26 (1H, dd, CHarom, J=9,2Hz), 6,13 (1H, s, CHarom), 3,85-3,76 (2H, m), 3,75-3,63 (1H, m), 3,48 (2H, t), 3,37-3,26 (4H, m), 2,61-2,52 (4H, m), 2,32 (3H, sl), 1,96-1,88 (2H, m), 1,39-1,26 (2H, m). 30-53: 13,64 (1H, s, NH), 10,20 (1H, s, NH), 8,30 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 8,23 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 8,19 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,81 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,75-7,65 (3H, m, CHarom), 6,28 (1H, dd, CHarom, J=8,8Hz), 6,14 (1H, s, CHarom), 3,83-3,77 (2H, m), 3,70-3,64 (1H, m), 3,48 (2H, t), 3,29 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,95-1,89 (2H, m), 1,38-1,26 (2H, m). 30-54: 13,64 (1H, sl, NH), 10,48 (1H, sl, NH), 8,32 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 8,19 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,91 (1H, sl, NH), 7,85 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 7,77-7,65 (3H, m, CHarom), 6,71 (1H, s, CHarom), 6,54 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 3,86-3,80 (2H, m), 3,71-3,64 (1H, m), 3,48 (2H, t), 2,89 (2H, d, J=11,2Hz), 2,45-2,40 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,00-1,90 (4H, m), 1,75-1,65 (4H, m), 1,38-1,27 (2H, m). 30-55: 13,64 (1H, s, NH), 10,16 (1H, s, NH), 8,29 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 8,24 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 8,17 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 8,09 (1H, t, CHarom), 7,88-7,85 (1H, m, CHarom), 7,81 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,67 (1H, q, CHarom), 6,28 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,14 (1H, s, CHarom), 3,83-3,75 (2H, m), 3,72-3,67 (1H, m), 3,48 (2H, t), 3,29 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,96-1,89 (2H, m), 1,35-1,28 (2H, m). 30-56: 13,67 (1H, s, NH), 10,43 (1H, s, NH), 8,31 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 8,18 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 8,13-8,05 (1H, m, CHarom), 7,92 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,90-7,82 (2H, m, CHarom), 7,66 (1H, q, CHarom), 6,71 (1H, s, CHarom), 6,54 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 3,85-3,80 (2H, m), 3,73-3,65 (1H, m), 3,49 (2H, t), 2,89 (2H, d, J=11,2Hz), 2,48-2,42 (1H, m), 2,21 (3H, s), 1,99-1,90 (4H, m), 1,76-1,68 (4H, m), 1,37-1,27 (2H, m). 30-57: 13,66 (1H, s, NH), 10,17 (1H, s, NH), 8,30 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 8,24-8,16 (2H, m, CHarom et NH), 8,03-7,97 (3H, m, CHarom), 7,81 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 6,28 (1H, d, CHarom, J=7,2Hz), 6,14 (1H, s, CHarom), 3,83-3,77 (2H, m), 3,71-3,67 (1H, m), 3,48 (2H, t), 3,29 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,96-1,89 (2H, m), 1,34-1,28 (2H, m). 30-58: 13,71 (1H, s, NH), 10,45 (1H, s, NH), 8,32 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 8,22 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 8,02-7,96 (3H, m, CHarom), 7,86-7,81 (1H, m, NH), 7,83 (1H, d, CHarom), 6,71 (1H, s, CHarom), 6,54 (1H, d, CHarom, J=7,6Hz), 3,85-3,78 (2H, m), 3,72-3,65 (1H, m), 3,48 (2H, t), 2,88 (2H, d, J=11,2Hz), 2,48-2,44 (1H, m), 2,21 (3H, s), 1,97-1,87 (4H, m), 1,76-1,70 (4H, m), 1,36-1,28 (2H, m). 30-59: 13,69 (1H, s, NH), 10,04 (1H, s, NH), 8,34 (1H, d, NH, J=8,8Hz), 8,26-8,16 (3H, m, CHarom), 7,81 (1H, dd, CHarom, J=8,4Hz), 7,74 (1H, d, CHarom, J=9,2Hz), 7,66 (1H, d, CHarom, J=8,4Hz), 6,24 (1H, dd, CHarom, J=9,2Hz), 6,10 (1H, s, CHarom), 3,82-3,76 (2H, m), 3,68-3,62 (1H, m), 3,48 (2H, t), 3,27 (4H, s), 2,43 (4H, s), 2,22 (3H, s), 1,93-1,86 (2H, m), 1,31-1,21 (2H, m). 30-60: 13,74 (1H, s, NH), 10,31 (1H, s, NH), 8,35 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 8,25 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 8,21 (1H, s, CHarom), 7,85 (1H, d, NH, J=7,2Hz), 7,81 (1H, dd, CHarom, J=8,8Hz), 7,76 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 7,66 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 6,67 (1H, s, CHarom), 6,50 (1H, d, CHarom, J=8,0Hz), 3,85-3,78 (2H, m), 3,68-3,62 (1H, m), 3,48 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,46-2,40 (1H, m), 2,20 (3H, s), 1,97-1,87 (4H, m), 1,75-1,67 (4H, m), 1,32-1,24 (2H, m). 30-61: 13,61 (1H, s, NH), 10,32 (1H, s, NH), 8,71 (1H, d, NH, J=8,0Hz), 8,21 (1H, d, CHarom, J=8,8Hz), 7,87 (1H, d, CHarom,

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

**Ejemplo 30-bis:** (S)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida



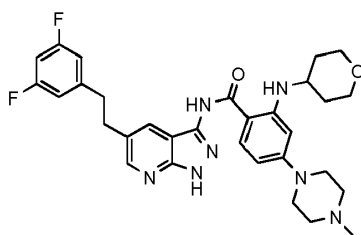
Se añaden 876  $\mu$ l (20 eq.) de trietilamina a una disolución de 238 mg (0,314 mmoles) de (S)-N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)-4-(3-(2,2,2-trifluoroacetamido)pirrolidin-1-il)benzamida en 6 ml de metanol. El medio de reacción se agita a 65°C durante 4 horas. Después de volver hasta la temperatura ambiente, se añaden 8 ml de n-butanol y 260 mg (6 eq.) de carbonato de potasio. El medio de reacción se agita a 80°C durante 24 horas. Después de volver hasta la temperatura ambiente, los disolventes se evaporan, se añade agua, y el producto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (8:2 diclorometano/metanol como eluyente) para producir 87 mg (rendimiento = 49%) de (S)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)-N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida en forma de un polvo marrón.

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

RMN  $^1$ H:  $\delta$ H ppm (400 MHz, DMSO): 10,46 (1H, bs, NH), 8,60 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 8,50 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 8,26 (1H, d, NH), 7,78 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,08 (1H, t, CH<sub>arom</sub>), 6,86 (2H, d, CH<sub>arom</sub>), 5,86 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>), 5,71 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 3,80-3,88 (2H, m, CH), 3,63-3,70 (2H, m, CH), 3,40-3,55 (5H, m, CH), 3,01-3,08 (1H, m, CH), 2,08-2,13 (1H, m, CH), 1,92-1,99 (2H, m, CH<sub>3</sub>), 1,76-1,82 (1H, m, CH), 1,30-1,41 (2H, m, CH<sub>piranona</sub>).

### Ejemplos del método F2: reducción

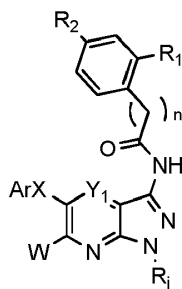
**Ejemplo 31:** N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida

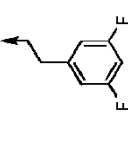
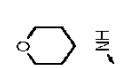
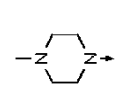


Se añaden 10 mg de Pd al 10%/C a 100 mg (0,175 mmoles) de N-(5-((3,5-difluorofenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida en disolución en una mezcla de 10 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de metanol, antes de colocar el medio de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente y después se filtra sobre Celite y se concentra. Se aíslan 62 mg (rendimiento = 60%) de N-(5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida en forma de un sólido blanco. LCMS (EI, m/z): (M+1) 576,23.

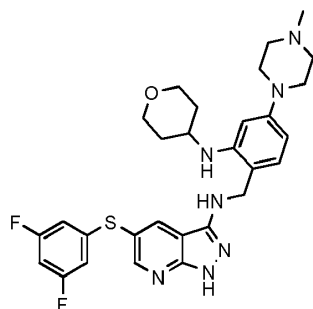
RMN  $^1\text{H}$ :  $\delta\text{H}$  ppm (400 MHz, DMSO): 13,14 (1H, bs, NH), 10,32 (1H, bs, NH), 8,40 (1H, d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 8,22 (1H, d, NH), 7,96 (1H, d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7,80 (1H, d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7,03-6,98 (3H, m,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 6,23 (1H, d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 6,16 (1H, bs,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 3,84-3,81 (2H, dt, CH), 3,70 (1H, m, CH), 3,52-3,46 (2H, m, CH), 3,04-2,93 (4H, m, CH), 2,59-2,69 (4H, m, CH), 2,42-2,46 (4H, m, CH), 2,38 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1,96-1,93 (2H, m, CH), 1,40-1,33 (2H, m, CH).

El siguiente derivado se obtuvo según el mismo método:



Ej.**	ArX	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y <sub>1</sub>	n	W	R <sub>i</sub>	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa
31-1				N	0	H	H	N-(5-(3,5-difluorofenetil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	47%	577,07 (M+H)
<p>** RMN <sup>1</sup>H, dmso-d<sub>6</sub>, E<sub>j</sub>: 31-1: 13,68 (1H, sl, NH), 10,11 (1H, s, NH), 8,52 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 8,35 (1H, dl, NH), 7,82 (1H, d, CH<sub>arom</sub>, J=9Hz), 7,05-6,97 (3H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,27 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>), 6,14 (1H, s, CH<sub>arom</sub>), 3,83-3,76 (2H, m), 3,74-3,64 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,32-3,20 (6H, m), 3,07 (2H, dd), 2,44 (4H, dd), 2,23 (3H, s), 1,91 10 (2H, d), 1,38-1,27 (2H, m).</p>										

**Ejemplo 32:** 5-(3,5-difluorofeniltio)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)encil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina

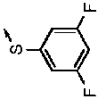
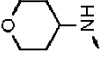
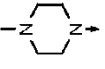


5 Se añaden 100 mg (0,173 mmoles) de N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1-H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida, en fracciones pequeñas, a una disolución de 19,64 mg (0,518 mmoles) de LiAlH<sub>4</sub> en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro bajo argón a 0°C. La mezcla de reacción se calienta a 90°C durante 15 horas. Después se añade una porción adicional de 20 mg de LiAlH<sub>4</sub>, y el medio de reacción se agita a 90°C durante 5 horas. Después se añaden 45 µl de agua a 0°C a la mezcla de reacción, seguido de 45 µl de hidróxido de sodio (15% en peso), y finalmente 120 µl de agua. La mezcla de reacción se agita a 25°C durante 1 hora, y después se filtra sobre Dicalite. Tras evaporar los disolventes, el producto bruto se purifica mediante cromatografía. Se obtienen 16,80 mg (17%) de 5-(3,5-difluorofeniltio)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)encil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en forma de un sólido amarillo.

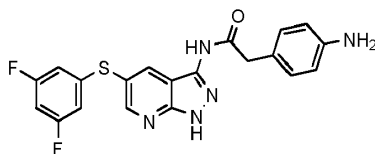
15 LCMS (EI, m/z): (M+1) 566,68.

20 RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,57 (1H, bs, NH), 8,45 (2H, d, CH<sub>arom</sub>), 6,97-7,06 (2H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,73-6,75 (2H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,65 (1H, t, NH), 6,13-6,19 (2H, m, CH<sub>arom</sub>), 4,98 (1H, d, NH), 4,30 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3,73-3,77 (2H, m, CH), 3,60 (1H, m, CH), 3,45-3,50 (2H, m, CH), 3,04 (4H, m, CH), 2,42 (4H, m, CH), 2,18 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,80-1,83 (2H, m, CH), 1,27-1,32 (2H, m, CH).

Los siguientes derivados se obtuvieron según el mismo método:

Ej.**	AtX	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	(U) <sub>n</sub>	V	Y <sub>1</sub> ,Y <sub>2</sub> ,Y <sub>3</sub> ,Y <sub>4</sub>	R <sub>3</sub>	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa
32-1				n=0	CH <sub>2</sub>	N,AtX,CH,N	H	5-(3,5-difluorofenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzil)-1H-pirazolo[4,3-b]pirazin-3-amina	1%	567,3

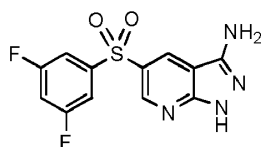


**Ejemplo 33:** 2-(4-aminofenil)-N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)acetamida

Una disolución de 152 mg (2,72 mmoles) de hierro y 70 mg (1,3 mmoles) de cloruro de amonio en 100  $\mu$ l de agua se añade a una disolución de 0,24 g (0,544 mmoles) de N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-2-(4-nitrofenil)acetamida en 10 ml de una mezcla 2:1 de etanol/agua. A esta mezcla se añaden varias gotas de ácido acético, y se calienta a 60°C durante 4 horas. Después de enfriar y concentrar los disolventes, el producto bruto de la reacción se extrae con acetato de etilo y se lava con disolución saturada de bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio y después se concentran. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH) para producir 11 mg (4%) de 2-(4-aminofenil)-N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)acetamida en forma de un sólido marrón.

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

RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$ H ppm (400 MHz, DMSO): 13,60 (1H, bs, NH), 10,96 (1H, bs, NH), 8,68 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 8,55 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,06 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,98 (2H, d, CH<sub>arom</sub>), 6,79 (2H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,50 (2H, m, CH<sub>arom</sub>), 4,92 (2H, s, NH), 3,51 (2H, m, CH<sub>2</sub>).

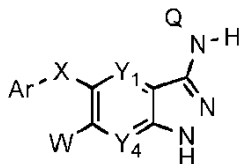
**Ejemplos del método F3: oxidación de sulfuro****Ejemplo 34:** 5-(3,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina

Una disolución de 663 mg (1,078 mmoles) de oxona en 1,1 ml de agua se añade a una disolución de 300 mg (1,078 mmoles) de 5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en 10 ml de una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano y metanol a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se añade una porción adicional de 663 mg de oxona a 0°C, y el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Los disolventes se evaporan, y el medio de reacción se diluye con disolución de bicarbonato de sodio, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y después se concentra para producir 340 mg (81%) de 5-(3,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en forma de un sólido amarillo.

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

RMN <sup>1</sup>H:  $\delta$ H ppm (400 MHz, DMSO): 12,72 (1H, bs, NH), 8,92 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 8,84 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,89-8,01 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 7,62-7,80 (2H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,06 (2H, bs, NH).

Los siguientes compuestos también se obtuvieron mediante este método:



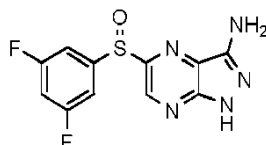
Ej.**	ArX	Q	Y <sub>1</sub> , Y <sub>4</sub>	W	Nombre de compuestos	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>
34-2		H	CH, N	H	5-(3,5-difluorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	ND	(M+1) 325,07

Ej.**	ArX	Q	Y <sub>1</sub> , Y <sub>4</sub>	W	Nombre de compuestos	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>
34-3			N, CH	H	5-(3,5-diclorofenilsulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-ilcarbamato de <i>terc</i> -butilo	ND	ND
** RMN <sup>1</sup> H, DMSO-d <sub>6</sub> , Ej.: 33-2: 12,64 (1H, bs, NH), 8,56 (1H, d, CH <sub>arom</sub> ), 8,49 (1H, d, CH <sub>arom</sub> ), 7,24 (1H, ddd, CH <sub>arom</sub> ), 6,94 (2H, bd, CH <sub>arom</sub> ), 6,03 (2H, bs, NH), 4,80 (2H, s, CH). (ND: no determinado).							

De manera alternativa, se puede llevar a cabo una etapa de protección antes de la reacción de oxidación, seguido de una etapa de desprotección que puede conducir a la preparación de las sulfonas o sulfóxidos correspondientes.

5

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



10 Se añaden 0,55 ml de trietilamina y 22 mg de 4-dimetilaminopiridina bajo argón a una disolución de 500 mg (1,790 mmoles) de 5-(3,5-difluorofenil)io)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-amina en 10 ml de tetrahidrofurano. La disolución se agita a 0°C, y se añaden 0,915 ml de dicarbonato de di-*terc*-butilo, y el medio de reacción se agita toda la noche. Se añade una fracción acuosa al medio de reacción, que después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran a vacío para dar un producto bruto, que se usa en la etapa de oxidación sin purificación adicional.

15

El producto bruto obtenido se disuelve en 10 ml de una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano y metanol a 0°C, y después se añade una disolución de 1,103 g (1,794 mmoles) de oxona en 2 ml de agua. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se añade una porción adicional de 550 mg de oxona, y el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Los disolventes se evaporan, y el medio de reacción se diluye con una disolución de bicarbonato de sodio, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra para conducir a una mezcla de la sulfona y sulfóxido correspondientes, que se usan sin purificación adicional en la etapa de desprotección.

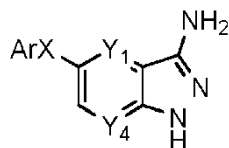
20

25 Se añaden 0,373 ml de TFA en 4 ml de THF anhidro a 0°C a una disolución de 600 mg de la mezcla obtenida anteriormente en 6 ml de diclorometano. La mezcla se agita 1 hora a temperatura ambiente, y se añade una porción adicional de 4 equivalentes de TFA en 4 ml de THF. Después de 1 hora de agitación, esta operación se repite, y el medio de reacción se agita durante un tiempo total de 3 h 45. Los disolventes se evaporan, y el medio de reacción se diluye con una disolución de carbonato de potasio, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra para producir una mezcla 1:1 de 5-(3,5-difluorofenilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-amina y 5-(3,5-difluorofenilsulfinil)-1H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-amina. Esta mezcla se usa en las etapas siguientes sin purificación adicional.

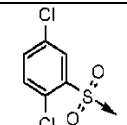
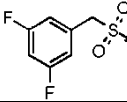
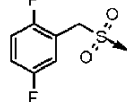
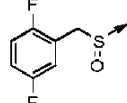
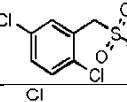
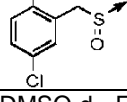
30

Los siguientes compuestos también se obtuvieron mediante este método:

35



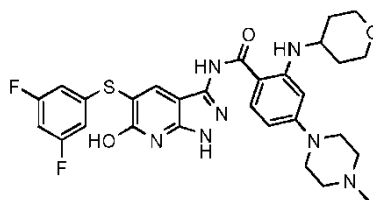
Ej.**	ArX	Y <sub>1</sub> , Y <sub>4</sub>	Nombre de compuestos	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>
34bis-1		CH, N	5-(2,5-difluorofenilsulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	58% 3 etapas	(M+1) 310,9
34bis-2		CH, N	5-(3,5-diclorofenilsulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	38% 3 etapas	(M+1) 342,8

Ej.**	ArX	Y <sub>1</sub> ,Y <sub>4</sub>	Nombre de compuestos	Rendimiento	Masa MH <sup>+</sup>
34bis-3		CH, N	5-(2,5-diclorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	41% 3 etapas	(M+1) 342,9
34bis-4		CH, N	5-(3,5-difluorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	58% 3 etapas	(M+1) 325,0
34bis-5		CH, N	5-(2,5-difluorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	45% 3 etapas	(M+1) 325,0
34bis-6		CH, N	5-(2,5-difluorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	5% 3 etapas	(M+1) 308,9
34bis-7		CH, N	5-(2,5-diclorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	3% 3 etapas	ND
34bis-8		CH, N	5-(2,5-diclorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	18% 3 etapas	ND

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

#### Ejemplo del método F4: desmetilación

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



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

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

RMN <sup>1</sup>H: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,96 (1H, singlete plano ancho), 12,02 (1H, singlete plano ancho), 10,64

(1H, bs, NH), 8,46 (1H, bs), 8,09 (1H, bs), 7,72 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 6,97-7,10 (1H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,60-6,74 (2H, m, CH<sub>arom</sub>), 6,28 (1H, dd, CH<sub>arom</sub>), 6,13 (1H, d, CH<sub>arom</sub>), 3,80-3,90 (2H, m, CH<sub>piranona</sub>), 3,65-3,77 (1H, m, CH<sub>piranona</sub>), 3,50 (2H, t, CH<sub>piranona</sub>), 3,25-3,32 (4H, m, 2\*CH<sub>2</sub>), 2,37-2,45 (4H, m, 2\*CH<sub>2</sub>), 2,22 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,91-2,00 (2H, m, CH<sub>piranona</sub>), 1,28-1,43 (2H, m, CH<sub>piranona</sub>).

5

## II. Ensayos biológicos de los compuestos según la invención

### • Ensayos para medir la inhibición de TrkA, TrkB o TrkC cinasa:

10 Estas cinasas son producidas por Millipore o Kinome Scan (DiscoverX), y se cribaron según los protocolos del fabricante.

Los resultados se presentan en la tabla a continuación:

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

15

### • Ensayo para medir la actividad antiproliferativa frente a células de cáncer de colon humano (KM12):

Las actividades antiproliferativas de los compuestos según la invención se midieron mediante la técnica ATPlite (Perkin Elmer).

20

Se inocularon células de cáncer de colon humano adherentes (las células de cáncer de colon KM-12 dependen de TrkA) en placas de 96 pocillos (3500 células/pocillo) en el día 0, a una concentración compatible con el crecimiento logarítmico durante las 72 horas requeridas para la evaluación de los compuestos. Todas las células se tratan en el día 1, y después se colocan en una incubadora a 37°C en una atmósfera de 5% de CO<sub>2</sub>. La viabilidad celular se evalúa en el día 4 ensayando el ATP liberado, que es característico de las células viables. Las IC<sub>50</sub> se determinan mediante regresión no lineal en base a un modelo de relación dosis/respuesta sigmoidal, en la que el coeficiente de Hill es la variable de la izquierda, llevada a cabo en el paquete de software GraphPad según el algoritmo proporcionado.

25

Compuesto	Inhibición de la proliferación celular (KM-12) IC <sub>50</sub> (M)
30	3,6·10 <sup>-8</sup>
14-11	2,2·10 <sup>-9</sup>

30

### • Actividad antitumoral *in vivo*:

Los compuestos de la presente invención, tales como el compuesto 30, muestran una marcada actividad antitumoral *in vivo* frente al modelo de tumor experimental de KM-12, cuando se administran mediante la vía oral según el calendario (qld6) x 2 semanas (es decir, una dosis cada día durante 6 días consecutivos, repitiéndose este tratamiento dos veces durante dos semanas consecutivas). Esta actividad se refleja por una inhibición del crecimiento tumoral de hasta 96%, que dura una semana después del final del tratamiento y que se registró al menos en dos dosis (120 y 240 mg/kg), sin ningún efecto adverso. Esta actividad es notoria puesto que el cáncer de colon es en general muy poco sensible a la quimioterapia.

40

### • Experimentos comparativos:

Se desarrolló un ensayo de cinasa *in vitro* a base de Kinase Glo Plus (Promega) en un formato de placa de ensayo de 96 pocillos para evaluar las propiedades inhibitoras de los compuestos sobre receptores de cinasas relacionadas con tropomiosina (Trk), utilizando el segmento intracelular soluble de estos receptores, que contiene la actividad de cinasa (TrkA (o NTRK1; 400 ng/pocillo; Millipore) y TrkB (o NTRK2; 200 ng/pocillo; Invitrogen)). El ensayo se realizó en un volumen final de 50 µl que contiene 8 mM de MOPS (pH 7,0), 0,2 mM de EDTA, 40 mM de acetato de Mg, 25 mM de 2-glicerofosfato, 1 mM de DTT, 2 mM de vanadato de Na, 0,01 % de Triton X-100, 1 (TrkA) o 2,5 (TrkB) mg/ml poli EY (poli Glu-Tyr 4:1; sustrato) y 30 (Trk A) o 40 (Trk B) µM de ATP. Los compuestos de ensayo se disolvieron (10 mM), y se diluyeron en 100 % de DMSO a través de dilución en serie, oscilando generalmente las concentraciones semilogarítmicas ensayadas de 1 a 30000 nM de concentración final (5% DMSO final), pero estas concentraciones se podrían adaptar según la potencia del compuesto. La reacción se inició mediante la adición de ATP, y las placas se incubaron durante 2 horas a 30°C. Las placas se retiraron de la incubadora, y se añadieron 50 µl de Kinase-Glo plus a cada pocillo, seguido de una incubación de 10 minutos a temperatura ambiente. La luminiscencia inducida por luciferasa, que es proporcional a la ATP restante en el pocillo, se midió en un luminómetro. Los controles en cada placa incluyen pocillos con la cinasa sola (consumo máximo de ATP o 0% de inhibición), pocillos sin la cinasa (señal máxima de ATP o 100%

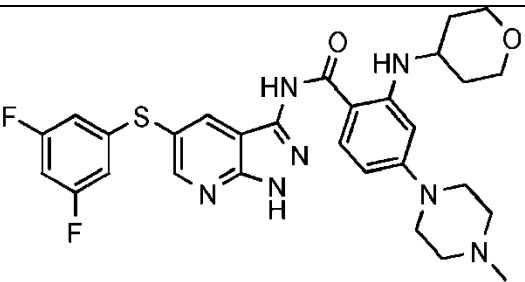
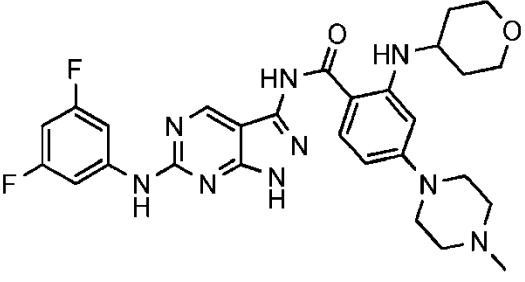
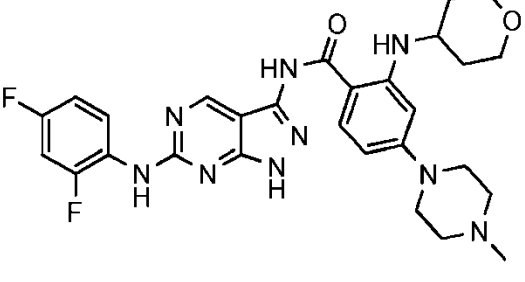
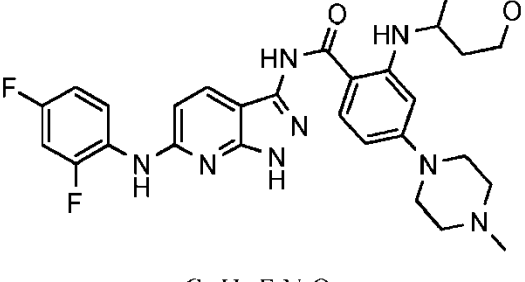
55

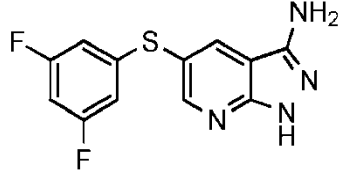
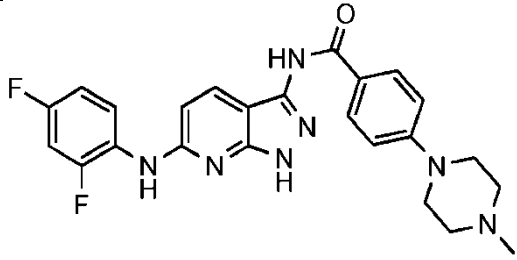
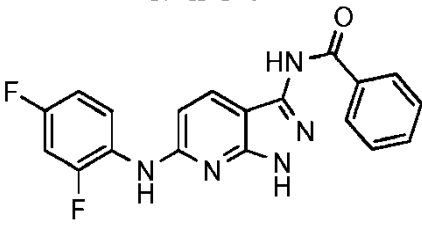
de inhibición), y pocillos con 20  $\mu$ M de estaurosporina (control positivo de inhibición). También se incluyó en cada placa una curva completa de inhibición de respuesta frente a la concentración con K252a (concentraciones semilogarítmicas de 1 a 10000 nM). Los valores de  $pIC_{50}$  se obtuvieron del ajuste de la curva de inhibición del consumo de ATP, usando el intervalo de luminiscencia de 0-100% definido por los controles, con una ecuación sigmoide de respuesta a la dosis: % de inhibición =  $100 - (100 / (1 + 10^{(X - pIC_{50}) \cdot nH}))$ , en la que X es el logaritmo de las concentraciones de compuesto ensayado. En estas condiciones, K252a tuvo una  $pIC_{50}$  de  $7,46 \pm 0,07$  en TrkA (media  $\pm$  SD; N=42;  $IC_{50} = 30$  nM), y  $7,16 \pm 0,18$  en TrkB (N=36;  $IC_{50} = 74$  nM), siendo estos valores consistentes con los datos de la bibliografía *in vitro* (Tapley et al (1992) *Oncogene* 7: 371-381, Tan et al (2007) *Mol Pharmacol* 72: 1440-1446).

5

10

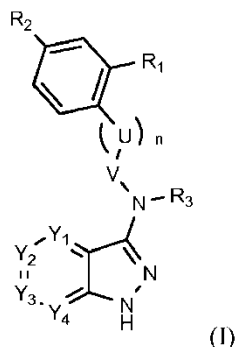
Los resultados obtenidos se presentan a continuación:

Estructura	Compuesto	$IC_{50}$ ( $\mu$ M)	
		TrkA	TrkB
 <chem>C29H31F2N7O2S</chem>	30	0,045	0,031
 <chem>C28H31F2N9O2</chem>	A	alrededor de 10	> 100
 <chem>C28H31F2N9O2</chem>	B	3,3	18
 <chem>C29H32F2N8O2</chem>	C	2,1	5,8

Estructura	Compuesto	IC <sub>50</sub> (μM)	
		TrkA	TrkB
 <chem>C12H8F2N4S</chem>	D	22	35
 <chem>C24H22F2N6OS</chem>	E	0,04	0,048
 <chem>C19H12F2N4OS</chem>	F	0,31	0,31

## REIVINDICACIONES

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



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

en el que:

- Y<sub>1</sub> e Y<sub>4</sub> representan cada uno, independientemente entre sí, un grupo CH o un átomo de nitrógeno, con la condición de que por lo menos uno de Y<sub>1</sub> e Y<sub>4</sub> represente un átomo de nitrógeno,
- Y<sub>2</sub> representa un grupo C-X-Ar,
- Y<sub>3</sub> representa un grupo C-W,
- Ar representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halotioalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, NO<sub>2</sub>, OR<sub>11</sub>, SR<sub>12</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>, CONR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>18</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, COR<sub>21</sub>, NR<sub>22</sub>COR<sub>23</sub>, NR<sub>24</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>25</sub>, y R<sub>26</sub>NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub> y/u opcionalmente condensado a un heterociclo,
- X representa un grupo divalente seleccionado de entre O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NR<sub>4</sub>, S(NR<sub>4</sub>), S(O)(NR<sub>4</sub>), S(O)<sub>2</sub>(NR<sub>4</sub>), NR<sub>4</sub>S, NR<sub>4</sub>S(O), NR<sub>4</sub>S(O)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>S, CH<sub>2</sub>S(O), CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>, S(O)CH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH, C≡C, CH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>, NR<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, y CH<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>,
- W representa un grupo R<sub>5</sub>, SR<sub>5</sub>, OR<sub>5</sub> o NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>,
- U representa un grupo CH<sub>2</sub> o NH, uno o más átomos de hidrógeno que pueden estar sustituidos por un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- V representa C(O), C(S) o CH<sub>2</sub>,
- n representa 0 o 1,
- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, o un grupo OR<sub>7</sub> o NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>,
- R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno, un heterociclo opcionalmente sustituido, NO<sub>2</sub>, OR<sub>9</sub> o NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>,
- R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>11</sub> a R<sub>25</sub> y R<sub>27</sub> a R<sub>28</sub> representan cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo arilo opcionalmente sustituido o bencilo opcionalmente sustituido,
- R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> representan cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido, y
- R<sub>26</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

para su utilización en el tratamiento de un cáncer asociado a la sobreexpresión de por lo menos una proteína Trk.

2. Compuesto para su utilización según la reivindicación 1, caracterizado por que:

- 5
- $Y_1 = \text{CH}$  o  $\text{N}$ , y
  - $Y_4 = \text{N}$ .

3. Compuesto para su utilización según la reivindicación 2, caracterizado por que  $Y_1$  representa un grupo  $\text{CH}$ .

10

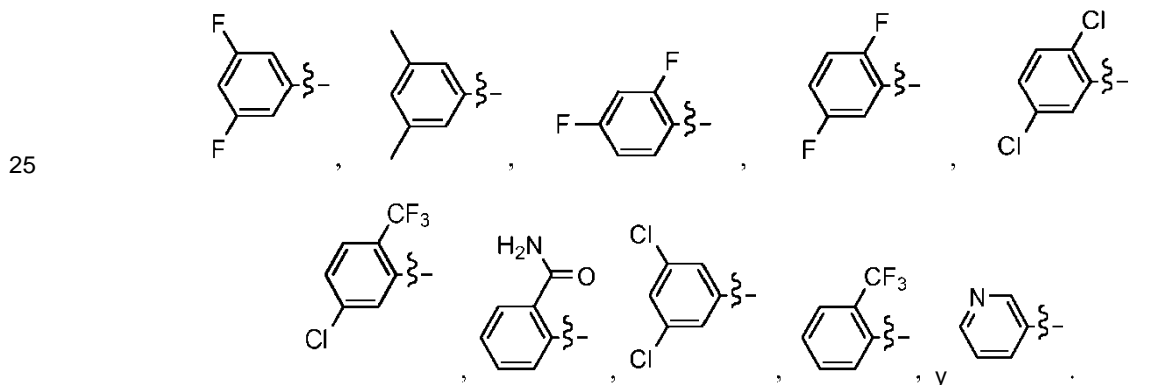
4. Compuesto para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que  $X$  representa un grupo divalente seleccionado de entre  $\text{S}$ ,  $\text{S}(\text{O})$ ,  $\text{S}(\text{O})_2$ ,  $\text{NR}_4$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$ ,  $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{NR}_4$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2$ ,  $\text{SCH}_2$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{CH}_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ ,  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{NR}_4\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ , y  $\text{C}\equiv\text{C}$ ; particularmente de entre  $\text{S}$ ,  $\text{S}(\text{O})$ ,  $\text{S}(\text{O})_2$ ,  $\text{NR}_4$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{SCH}_2$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{CH}_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{C}\equiv\text{C}$ ,  $\text{OCH}_2$ , y  $\text{NR}_4\text{CH}_2$ ; in particular de entre  $\text{S}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{SCH}_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ , y  $\text{C}\equiv\text{C}$ , en el que el primer átomo de estos grupos está unido al átomo  $\underline{\text{C}}$  de la cadena  $\underline{\text{C}}-\text{X}-\text{Ar}$ .

15

5. Compuesto para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que  $\text{Ar}$  representa un grupo arilo, tal como fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ), haloalquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ), haloalcoxi ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ), haloalcoxi ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ),  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}_{11}$ ,  $\text{SR}_{12}$ ,  $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}_{15}$ ,  $\text{CONR}_{16}\text{R}_{17}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}_{18}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$ ,  $\text{COR}_{21}$ ,  $\text{NR}_{22}\text{COR}_{23}$  y  $\text{NR}_{24}\text{SO}_2\text{R}_{25}$ ; o un grupo piridina.

20

6. Compuesto para su utilización según la reivindicación 5, caracterizado por que  $\text{Ar}$  representa un grupo seleccionado de entre los grupos siguientes:



30

7. Compuesto para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que  $W$  representa un grupo  $\text{R}_5$ ,  $\text{SR}_5$ ,  $\text{OR}_5$  o  $\text{NR}_5\text{R}_6$ , con  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_6$  representando, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ).

8. Compuesto para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que:

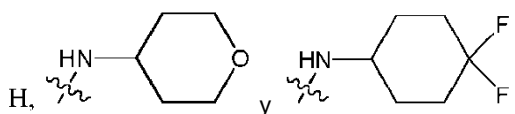
- 35
- $\text{R}_3 = \text{H}$ ,
  - $\text{U} = \text{CH}_2$  o  $\text{NH}$ ,
  - $\text{V} = \text{C}(\text{O})$  o  $\text{C}(\text{S})$ , y particularmente  $\text{C}(\text{O})$ , y
  - $n = 0$  o  $1$ , y particularmente  $0$ .

40

9. Compuesto para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que  $\text{R}_1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo  $\text{NR}_7\text{R}_8$ , con  $\text{R}_7$  representando un átomo de hidrógeno y  $\text{R}_8$  representando un grupo cicloalquilo ( $\text{C}_3-\text{C}_{12}$ ) opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido.

45

10. Compuesto para su utilización según la reivindicación 9, caracterizado por que  $\text{R}_1$  representa uno de los grupos siguientes:



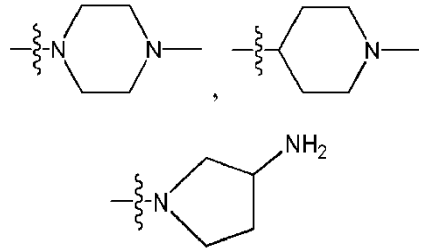
50

11. Compuesto para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que  $\text{R}_2$  representa  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NR}_9\text{R}_{10}$  o un heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) o  $\text{NH}_2$ .

12. Compuesto para su utilización según la reivindicación 11, caracterizado por que  $\text{R}_2$  representa uno de los



grupos siguientes: NH<sub>2</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>, NMe(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>,



y

5

13. Compuesto para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por que se selecciona de entre los compuestos siguientes:

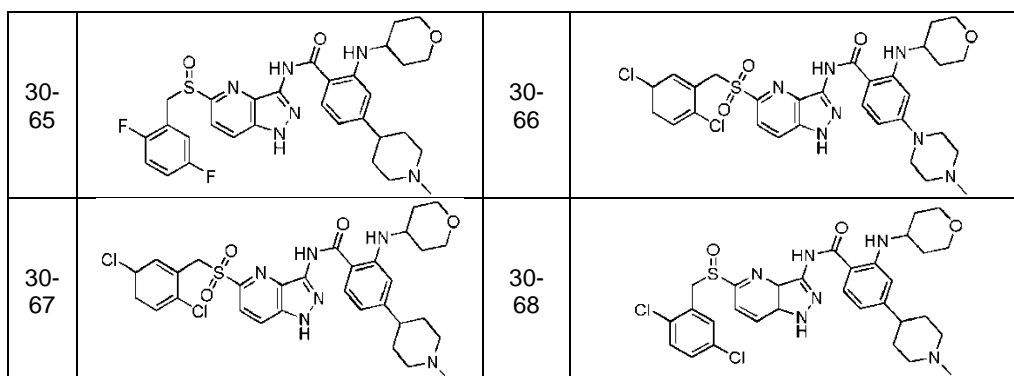
14-2		14-10	
14-11		15	
26-4		26-8	
27		27-1	
28		29	
29-a		30	
30-1		30-3	

30-4		30-5	
30-8		30-9	
30-10		30-11	
30-12		30-a	
31		32	
32-1		33	
35		26-12	
30-69		27-2	
27-3		14bis	

30-72		31-1	
30-13		30-14	
30-15		30-16	
30-17		30-18	
30-19		30-20	
30-21		30-22	
30-23		30-24	
30-25		30-26	
30-27		30-28	

30-29		30-30	
30-31		30-32	
30-33		30-34	
30-35		30-36	
30-37		30-38	
30-39		30-40	
30-41		30-42	
30-43		30-44	
30-45		30-46	

30-47		30-48	
30-49		30-50	
30-51		30-52	
30-53		30-54	
30-55		30-56	
30-57		30-58	
30-59		30-60	
30-61		30-62	
30-63		30-64	



5 14. Compuesto para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado por que el cáncer asociado a una sobreexpresión de una proteína Trk es un cáncer que sobreexpresa una proteína Trk de colon, próstata, páncreas, ovario, pulmón, vejiga, mama, melanoma, tiroides, cabeza o cuello, o un neuroblastoma que sobreexpresa una proteína Trk.

10 15. Composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para su utilización en el tratamiento de un cáncer asociado a la sobreexpresión de por lo menos una proteína Trk.

16. Composición farmacéutica para su utilización según la reivindicación 15, que comprende además por lo menos otro principio activo, tal como un agente anticanceroso.

15 17. Composición farmacéutica que comprende:

- (i) por lo menos un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y
- (ii) por lo menos otro principio activo, tal como un agente anticanceroso,

20 como un producto de combinación para su utilización simultánea, separada o secuencial en el tratamiento de un cáncer asociado a la sobreexpresión de por lo menos una proteína Trk.