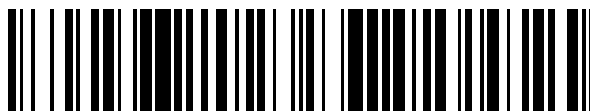


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 695**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2012 PCT/EP2012/051283**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.08.2012 WO12101239**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2012 E 12701884 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2668184**

54 Título: **Derivados de tipo azaindazol o diazaindazol como medicamento**

30 Prioridad:

27.01.2011 FR 1150651

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

03.04.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KALOUN, EL BACHIR;
BEDJEGUELAL, KARIM;
RABOT, RÉMI;
KRUCZYNSKI, ANNA;
SCHMITT, PHILIPPE;
PEREZ, MICHEL y
RAHIER, NICOLAS**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 661 695 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 como medicamento.

5 La presente invención se refiere a derivados bicíclicos fusionados de azaindazol y diazaindazol, así como a la utilización terapéutica de los mismos, particularmente en el tratamiento del cáncer, de la inflamación y de las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, así como a procedimientos para sintetizar los mismos.

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

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

20 En consecuencia, se observa que esas enzimas ejercen un papel importante durante las diferentes etapas de desarrollo del tumor y de este modo constituyen dianas farmacéuticas importantes para tratamiento del cáncer.

25 Los receptores de tirosina cinasa (TKRs) forman una clase particular de proteína cinasas entre las cuales, entre otras, pueden mencionarse ALK, EGFR, Her2, PDGFR, Kit, VEGFR, IGFR, FGFR, Trk, Axl, Mer, Met, Ron y Ret. En esta subfamilia, ALK se considera una diana particularmente relevante debido a que es modificada genéticamente en ciertas patologías tumorales y de este modo adquiere una naturaleza oncógena. De manera más precisa, las translocaciones cromosómicas que conducen a la producción de proteína cinasas fusionadas (ALK-X) que son entonces activadas de manera constitutiva provocan el desarrollo de ciertos cánceres. La ALK en forma oncógena es expresada por varias patologías tumorales de diferentes tipos histológicos. Esas patologías son de este modo dependientes de ALK. La ALK en forma oncógena existe únicamente en células tumorales y no es expresada por células normales. Por esta razón, esta proteína cinasa proporciona la oportunidad de diana específicamente los tejidos tumorales dependientes de ALK evitando a la vez a los tejidos sanos los efectos tóxicos significativos (Ott G.R. *et al*, *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2010, 10(3), 236-49).

35 Ya han sido documentados varios casos de translocaciones cromosómicas que implican a la ALK, relacionados con patologías cancerosas. Por ejemplo, la proteína de fusión NPM-ALK está asociada al linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) para el cual se sigue esperando que sea desarrollado un tratamiento óptimo. De manera similar, la proteína de fusión EML4-ALK está asociada con el desarrollo de tumores en una subpoblación de pacientes que padecen carcinomas amicrocíticos de pulmón. También han sido observadas unas formas mutantes de la ALK en el neuroblastoma.

40 La c-Src es asimismo una proteína cinasa cuyo estado de activación se ha demostrado que está relacionado de manera negativa con la supervivencia de pacientes que padecen varias formas de cáncer, que incluyen carcinomas amicrocíticos de pulmón (Byers L.A. *et al*, *Clin. Cancer Res.* 2009, 15(22), 6852-6861).

45 Por esta razón, y debido a su implicación en muchos mecanismos clave como el progreso del ciclo, adhesión, proliferación, migración y control de la apoptosis celular, esta proteína es también considerada una diana de interés en oncología.

50 Se ha demostrado en particular que la inhibición de esta diana, por medios bioquímicos y farmacológicos, indujo efectos como una reducción en la proliferación celular, una interrupción del ciclo mitótico y una desaceleración del crecimiento tumoral *in vivo*. En el caso particular de carcinomas amicrocíticos de pulmón, la inhibición de c-Src mediante un inhibidor (dasatinib) condujo a la observación, *in vitro*, de inhibición de la migración y la invasión de las células implicadas.

55 No obstante, en términos del control de la proliferación celular del tumor, se ha propuesto que la inhibición de c-Src sola únicamente induce una respuesta farmacológica parcial y/o transitoria.

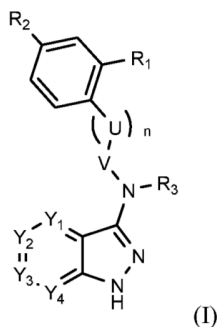
60 En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de inhibidores con un modo de acción compuesto que puedan intervenir en varias dianas, en particular en varias dianas de la misma vía de señalización, que se propongan ser más eficaces, con un índice terapéutico mejorado y menos probabilidad de dar lugar al fenómeno de compensación, resistencia o escape terapéutico.

Los compuestos de la presente invención presentan así la propiedad de inhibir o modular la actividad enzimática de

las proteínas cinasas in general y ALK y c-Src en particular. En consecuencia, los compuestos pueden ser usados como sustancias activas en el tratamiento de enfermedades proliferativas como el cáncer.

5 También pueden ser perseguidas unas indicaciones adicionales en la inflamación o en las infecciones del sistema nervioso central.

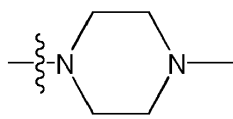
Más particularmente, la presente invención tiene así como objeto un compuesto de la siguiente fórmula general (I):



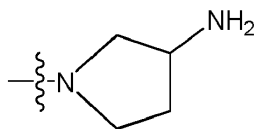
10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo en cualquier proporción, como una mezcla de enantiómeros, particularmente una mezcla racémica,

en el que:

- 15
- Y₁ y Y₄ representan cada uno, independientemente entre sí, un grupo CH o un átomo de nitrógeno,
 - Y₂ representa un grupo C-X-Ar, e Y₃ representa un átomo de nitrógeno o un grupo C-W, o Y₂ representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH e Y₃ representa un grupo C-X-Ar, con la condición de que:
 - por lo menos uno y a los más dos de los grupos Y₁, Y₂, Y₃, y Y₄ representan un átomo de nitrógeno,
 - Y₂ y Y₄ no pueden representar un átomo de nitrógeno al mismo tiempo,
- 20
- Ar representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₁-C₆)haloalcoxi, (C₁-C₆)halotioalcoxi, CN, NO₂, OR₁₁, SR₁₂, NR₁₃R₁₄, CO₂R₁₅, CONR₁₆R₁₇, SO₂R₁₈, SO₂R₁₉R₂₀, COR₂₁, NR₂₂COR₂₃, NR₂₄SO₂R₂₅, y R₂₆NR₂₇R₂₈ y/u opcionalmente fusionado a un heterociclo,
- 25
- X representa un grupo divalente seleccionado de entre O, S, S(O), S(O)₂, NR₄, S(NR)₄, S(O)(NR₄), S(O)₂(NR₄), NR₄S, NR₄S(O), NR₄S(O)₂, CH₂, CH₂S, CH₂S(O), CH₂S(O)₂, SCH₂, S(O)CH₂, S(O)₂CH₂, CH₂CH₂, CH=CH, C≡C, CH₂O, OCH₂, NR₄CH₂ y CH₂NR₄,
- 30
- W representa un grupo R₅, SR₅, OR₅ o NR₅R₆,
 - U representa un grupo CH₂ o NH,
- 35
- V representa C(O),
 - n representa 0,
 - R₁ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo NR₇R₈,
- 40
- R₂ representa uno de los grupos siguientes: NH₂, NH(CH₂)₃NMe₂, NMe(CH₂)₃NMe₂, NO₂,



45 o



- 5
- R₃ representa H,
 - R₄, R₁₁ a R₂₅ y R₂₇ a R₂₈ representan cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo (C₁-C₆)alquilo,
 - 10 - R₅ y R₆ representan cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo (C₁-C₆)alquilo, arilo opcionalmente sustituido o bencilo opcionalmente sustituido,
 - R₇, y R₈ representan cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo (C₁-C₆)alquilo o un grupo (C₃-C₁₂)cicloalquilo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido, y
 - 15 - R₂₆ representa (C₁-C₆)alquilo.

En las definiciones anteriores, son posibles todas las combinaciones de sustituyentes o variables en tanto no conduzcan a compuestos inestables.

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

El término "(C₁-C₆)alquilo" se refiere a cadenas de hidrocarburos saturados lineales o ramificados que comprenden de 1 a 6 átomos de carbono. Este puede ser un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo o hexilo.

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

30 El término "(C₁-C₆)tioalcoxi" se refiere a una cadena de (C₁-C₆)alquilo ligada al resto de la molécula mediante un átomo de azufre. Como un ejemplo, pueden mencionarse los grupos tiometoxi, tioetoxi, tiopropoxi, tioisopropoxi, tiobutoxi o tio-terc-butoxi.

35 El término "(C₁-C₆)haloalquilo" se refiere a una cadena de (C₁-C₆)alquilo como se ha definido anteriormente en la que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por un átomo de halógeno como se ha definido anteriormente. Este puede ser en particular un grupo trifluorometilo.

40 El término "(C₁-C₆)haloalcoxi" se refiere a una cadena de (C₁-C₆)alcoxi como se ha definido anteriormente en la que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por un átomo de halógeno como se ha definido anteriormente. Este puede ser en particular un grupo trifluorometoxi.

45 El término "(C₁-C₆)halotioalcoxi" se refiere a una cadena de (C₁-C₆)tioalcoxi como se ha definido anteriormente en la que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por un átomo de halógeno como se ha definido anteriormente. Este puede ser en particular un grupo trifluorotioetoxi.

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

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

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

El término "heterociclo" se refiere ya sea a un monociclo estable que contiene de 4 a 7 átomos cíclicos, o a un biciclo estable que contiene de 8 a 11 átomos cíclicos, que puede estar saturado o insaturado, donde de 1 a 4 de los átomos cíclicos son un heteroátomo seleccionado independientemente de entre átomos de azufre, nitrógeno y oxígeno, y donde los otros átomos cíclicos son átomos de carbono. Como un ejemplo, pueden mencionarse furano, pirrol, tiofeno, tiazol, isotiazol, oxadiazol, imidazol, oxazol, isoxazol, piridina, piperidina, piracina, piperacina, tetrahidropirano, pirimidina, quinazolina, quinolina, quinoxalina, benzofurano, benzotiofeno, indolina, indolicina, 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-1H-indeno, [1,3]dioxolo[4,5-c]piridina, pirrolo[1,2-c]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirimidina, tetrahidronaftaleno, benzo[b][1,4]-oxacina.

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

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

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

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 como las formadas a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables o bases orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables. Como un ejemplo, pueden mencionarse sales derivadas de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico, y las derivadas de ácidos orgánicos como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido glutámico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido esteárico y ácido láctico}. Como un ejemplo, pueden mencionarse sales derivadas de bases inorgánicas como sosa, potasa o hidróxido de calcio y sales derivadas de bases orgánicas como lisina o arginina.

Esas 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 procedimientos químicos convencionales bien conocidos por el experto en la materia.

Los solvatos aceptables para el uso terapéutico de los compuestos de la presente invención incluyen solvatos convencionales como los formados durante la última etapa de la preparación de los compuestos de la invención debido a la presencia de disolventes. Como un ejemplo, pueden mencionarse los solvatos debido a la presencia de agua o etanol.

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 sobre un enlace doble que pueden entonces presentar una configuración Z o E.

Los isómeros ópticos resultan, particularmente, de la diferente posición en el espacio de los sustituyentes sobre un átomo de carbono comprendiendo cuatro sustituyentes diferentes. Este átomo de carbono constituye de este modo un centro quiral o asimétrico. Los isómeros ópticos incluyen diastereoisómeros y enantiómeros. Los isómeros ópticos que son imágenes especulares entre sí pero que no son superponibles son enantiómeros. Los isómeros ópticos que nos son imágenes especulares entre sí son diastereoisómeros.

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

De acuerdo con una forma de realización, Y₄=N.

$Y_2=C-X-Ar$ y Y_3 preferentemente representan a grupo C-W.

En particular:

5

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

10

De acuerdo con una segunda forma de realización, Y_1 y/o Y_4 representan un átomo de nitrógeno. En este caso, Y_2 y Y_3 preferentemente no representan un átomo de nitrógeno.

Particularmente:

15

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

20

Ventajosamente, X representa un grupo divalente seleccionado de entre O, S, S(O), S(O)₂, NR₄, CH₂, CH₂S, CH₂S(O), CH₂S(O)₂, NHS(O)₂, SCH₂, S(O)CH₂, S(O)₂CH₂, S(O)₂NH, CH₂CH₂, CH=CH, C≡C, CH₂O, OCH₂, NR₄CH₂, y CH₂NR₄.

25

Particularmente, X representa un grupo divalente seleccionado de entre S, S(O), S(O)₂, NR₄, CH₂, CH₂S, CH₂S(O), CH₂S(O)₂, NHS(O)₂, SCH₂, S(O)CH₂, S(O)₂CH₂, S(O)₂NH, CH₂CH₂, C≡C, CH₂O, OCH₂, NR₄CH₂, y CH₂NR₄.

Más particularmente, X puede ser seleccionado de entre S, S(O), S(O)₂, CH₂, CH₂S, CH₂S(O), CH₂S(O)₂, NHS(O)₂, SCH₂, S(O)CH₂, S(O)₂CH₂, S(O)₂NH, CH₂CH₂, CH=CH, y C≡C.

30

Particularmente, X puede ser seleccionado de entre S, S(O)₂, CH₂, SCH₂, S(O)₂CH₂, S(O)₂NH, CH₂S, CH₂S(O)₂, NHS(O)₂, CH₂CH₂, y C≡C.

X puede particularmente ser seleccionado de entre S, S(O), S(O)₂, NR₄, CH₂, SCH₂, S(O)CH₂, S(O)₂CH₂, S(O)₂NH, CH₂CH₂, C≡C, OCH₂, y NR₄CH₂; particularmente de entre S, S(O)₂, CH₂, SCH₂, S(O)₂CH₂, S(O)₂NH, CH₂CH₂, y C≡C, donde el primer átomo de esos grupos se une al átomo de C de la cadena C-X-Ar.

35

X puede ser particularmente S, S(O)₂, SCH₂, S(O)₂CH₂, S(O)₂NH, CH₂S, CH₂S(O)₂, o NHS(O)₂; y particularmente S, S(O)₂, SCH₂, S(O)₂CH₂, o S(O)₂NH, donde el primer átomo de esos grupos se une al átomo de C de la cadena C-X-Ar.

40

Ventajosamente, Ar representa a grupo heteroarilo, como piridina, o un grupo arilo, como fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₁-C₆)haloalcoxi, (C₁-C₆)halotioalcoxi, CN, NO₂, OR₁₁, SR₁₂, NR₁₃R₁₄, CO₂R₁₅, CONR₁₆R₁₇, SO₂R₁₈, SO₂R₁₉R₂₀, COR₂₁, NR₂₂COR₂₃, y NR₂₄SO₂R₂₅; y/u opcionalmente fusionado a un heterociclo.

45

Más particularmente, Ar puede representar un grupo arilo, como fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₁-C₆)haloalcoxi, (C₁-C₆)halotioalcoxi, CN, NO₂, OR₁₁, SR₁₂, NR₁₃R₁₄, CO₂R₁₅, CONR₁₆R₁₇, SO₂R₁₈, SO₂NR₁₉R₂₀, COR₂₁, NR₂₂COR₂₃, y NR₂₄SO₂R₂₅.

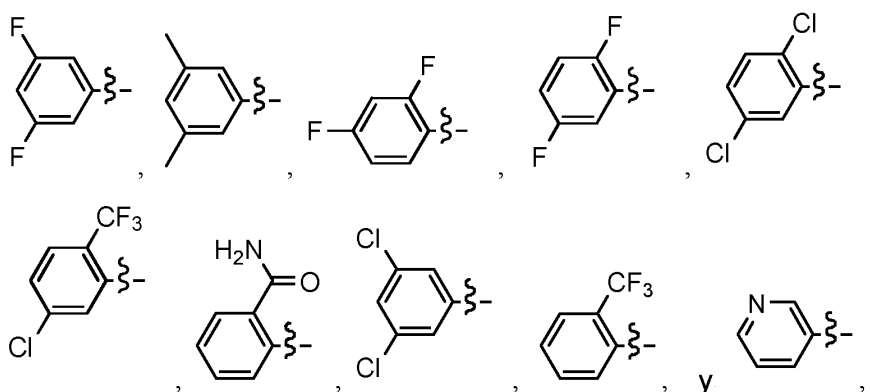
50

Ar puede particularmente representar un grupo arilo, como fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, y CONR₁₆R₁₇, y particularmente de entre un átomo de halógeno como flúor, (C₁-C₆)alquilo como metilo, y CONR₁₆R₁₇ como CONH₂.

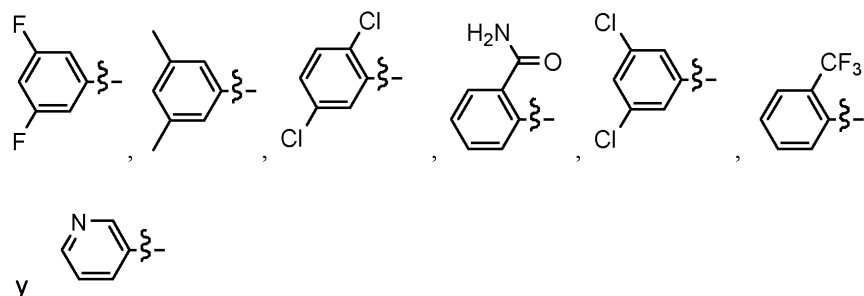
55

Ar también puede representar un grupo piridina.

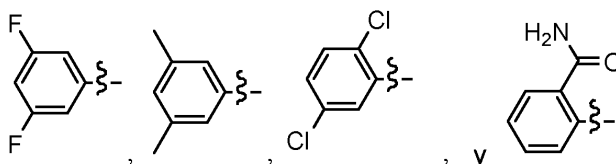
Ar puede, particularmente, ser seleccionado de entre los siguientes grupos:



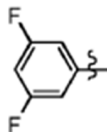
particularmente de entre los siguientes grupos:



particularmente, de entre los siguientes grupos:



5 Ar puede, ventajosamente, representar el grupo:



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

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

15 R_3 representa un átomo de hidrógeno.

U representa un grupo CH_2 o NH.

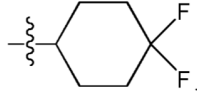
n representa 0.

20 V representa un grupo C(O).

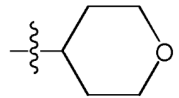
R_1 puede representar, más particularmente, un átomo de hidrógeno o un grupo NR_7R_8 , con R_7 representando

particularmente un átomo de hidrógeno y R_8 representando particularmente un grupo (C_3-C_{12}) cicloalquilo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido.

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

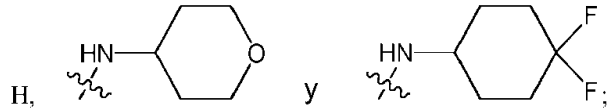


El grupo heterocíclico puede ser en particular un tetrahidropirano, particularmente no sustituido. Este puede de este modo ser el siguiente grupo:



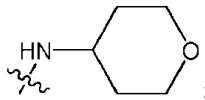
10

R_1 puede de este modo representar, más particularmente, uno de los siguientes grupos:



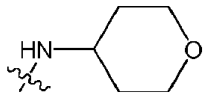
15

y particularmente H y



20

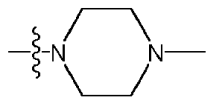
y ventajosamente



25

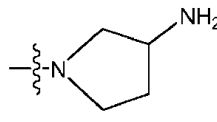
R_2 representa uno de los siguientes grupos:

NH_2 , $NH(CH_2)_3NMe_2$, $NMe(CH_2)_3NMe_2$, NO_2



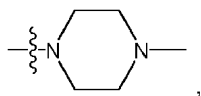
30

y

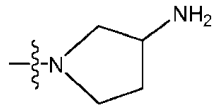


35

y particularmente NH_2 , NO_2 ,

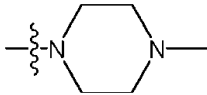


y



y particularmente

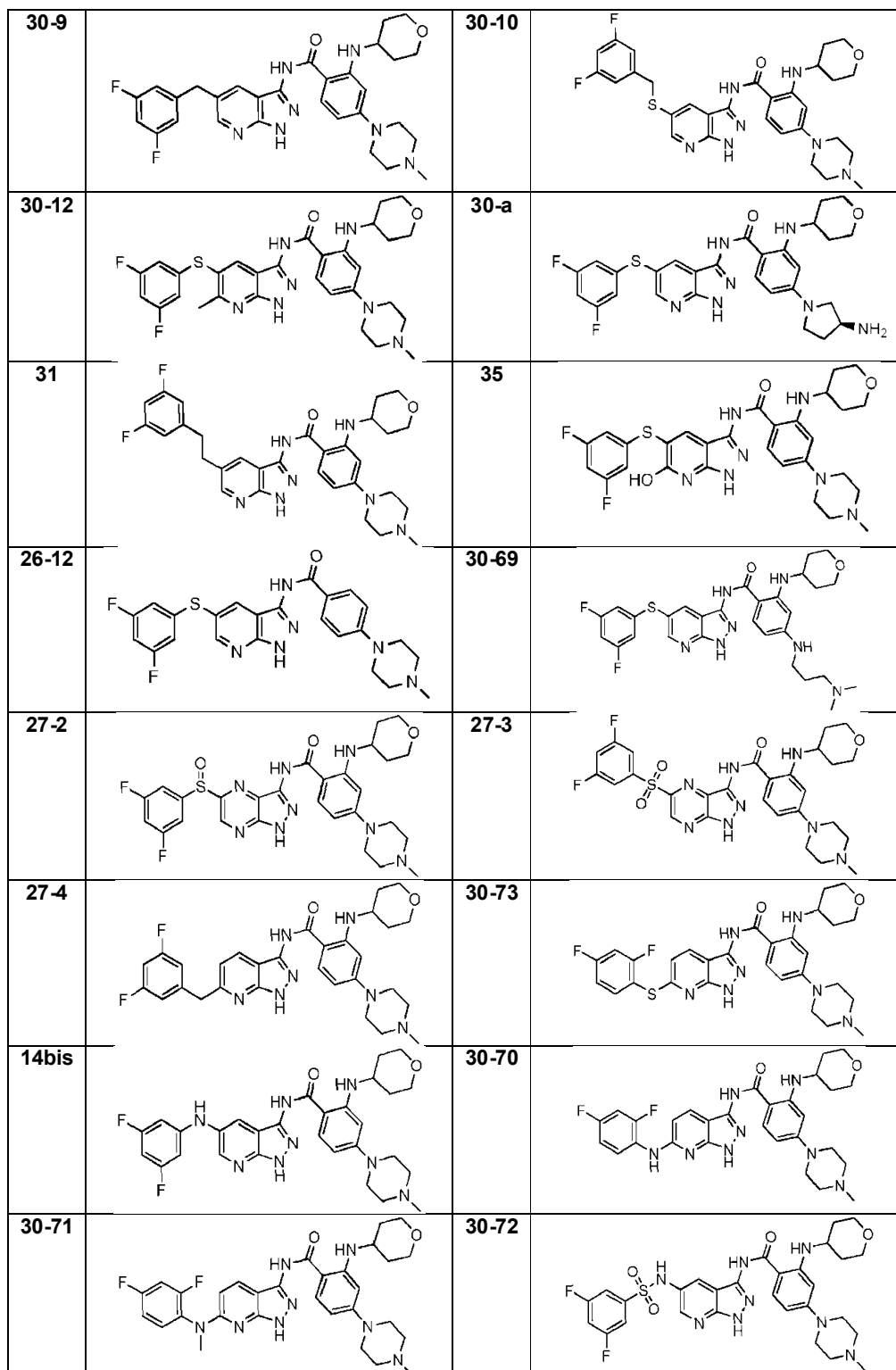
5

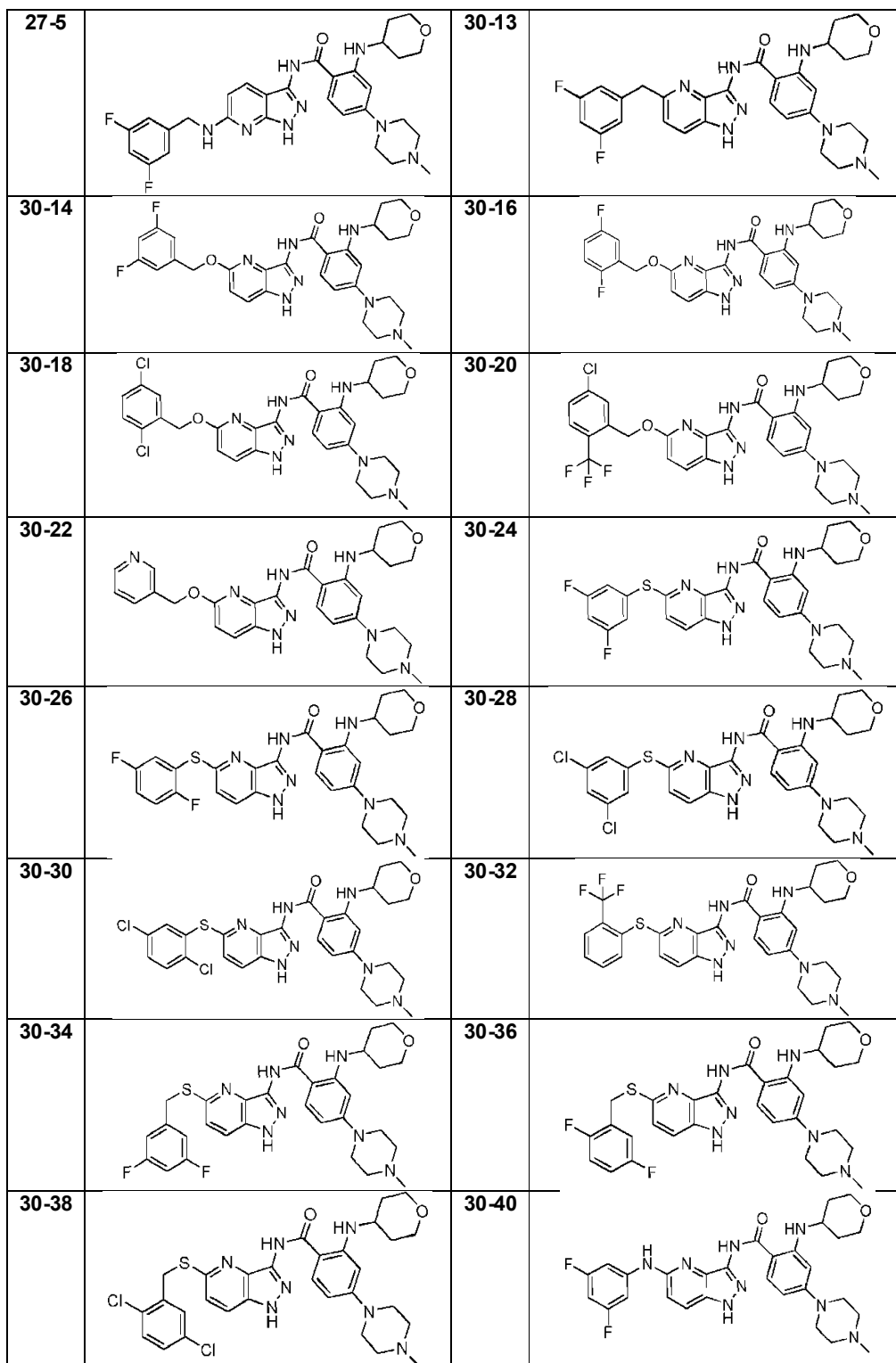


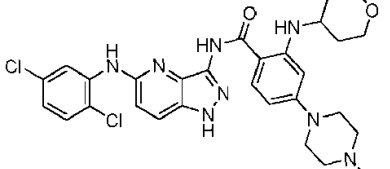
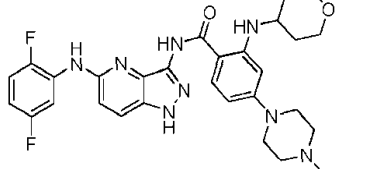
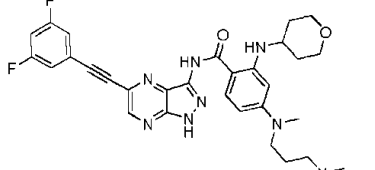
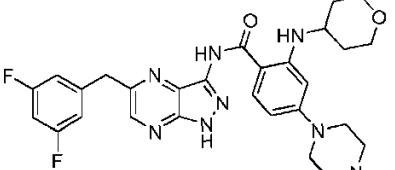
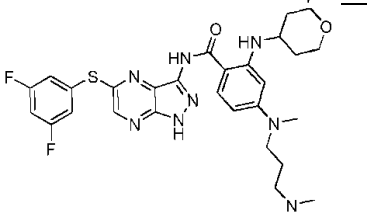
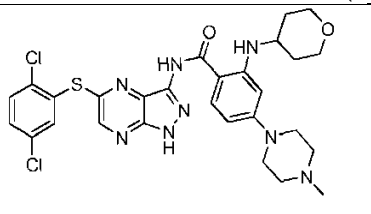
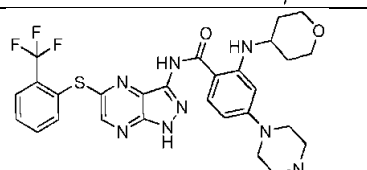
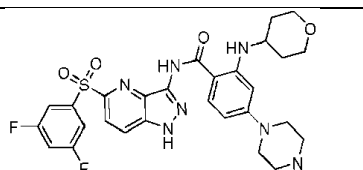
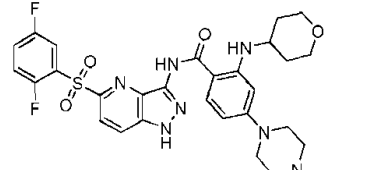
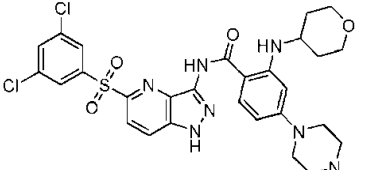
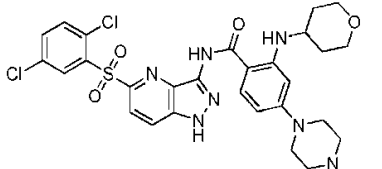
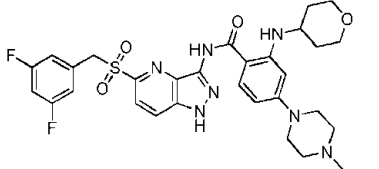
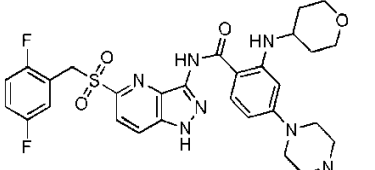
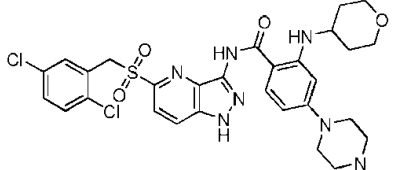
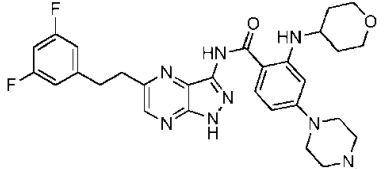
Los compuestos de la presente invención pueden ser seleccionados de entre los compuestos presentados en la siguiente tabla:

10

14-2		14-10	
14-11		15	
27		27-1	
30		30-1	
30-3		30-4	
30-5		30-8	





<p>30-44</p>		<p>30-42</p>	
<p>30-48</p>		<p>30-46</p>	
<p>30-50</p>		<p>30-51</p>	
<p>30-52</p>		<p>30-53</p>	
<p>30-55</p>		<p>30-57</p>	
<p>30-59</p>		<p>30-61</p>	
<p>30-63</p>		<p>30-66</p>	
<p>31-1</p>			

La presente invención tiene como objeto un compuesto de acuerdo con la invención de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, para ser utilizado como un fármaco, destinado particularmente al tratamiento del cáncer, de la inflamación y de las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, en particular el cáncer.

La presente invención se refiere asimismo a la utilización de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, para la preparación de un fármaco, destinado particularmente al tratamiento del cáncer, de la inflamación y de las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, en particular el cáncer.

5 La presente invención se refiere asimismo a un procedimiento para el tratamiento del cáncer, de la inflamación y de las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, particularmente el cáncer, que comprenden la administración, a una persona que necesite del mismo, de una dosis efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente.

10 El cáncer puede ser, de manera más particular, en este caso cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer pancreático, cáncer de próstata, glioblastoma, carcinoma amicrocítico de pulmón, neuroblastoma, tumor miofibroblástico inflamatorio, linfoma difuso de linfocitos B o linfoma anaplásico de células grandes.

15 La presente invención se refiere asimismo a un compuesto de acuerdo con la invención de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, para su utilización como un fármaco destinado al tratamiento de una enfermedad asociada a una cinasa, y en particular una tirosina cinasa como las cinasas ALK, Abl y/o c-Src, y en particular ALK. La enfermedad puede estar asociada en particular a ALK y por lo menos otra cinasa, por ejemplo Abl o c-Src, en particular ALK y c-Src.

20 La presente invención tiene asimismo como objeto un compuesto de acuerdo con la invención de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, para su utilización como un inhibidor de cinasa, y en particular un inhibidor de tirosina cinasas como ALK, Abl y/o c-Src, y en particular ALK. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden, particularmente, ser utilizados como un inhibidor de ALK y por lo menos otra cinasa, por ejemplo Abl o c-Src. Preferentemente, los compuestos de acuerdo con la invención son inhibidores de ALK y c-Src.

25 En el contexto de la presente invención, "enfermedad asociada a una cinasa" o "enfermedad asociada a cinasa" se refieren a cualquier enfermedad, y en particular enfermedades relacionadas con la desregulación de la proliferación celular, en particular cánceres, debido a la desregulación de la expresión o inactividad de la cinasa comparada con su estado normal de expresión o inactividad. La desregulación de la expresión de la cinasa puede ser la modificación de la secuencia expresada o la modificación de la calidad de la proteína expresada. Esas desregulaciones pueden conducir a cambios en las células que pueden, en particular, dar como resultado trastornos proliferativos incluyendo cánceres. Preferentemente, de acuerdo con la invención, las enfermedades asociadas a cinasas pueden ser

30 cánceres relacionados con la desregulación de la actividad de ALK y/o c-Src como, por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer pancreático, cáncer de próstata, glioblastoma, carcinoma amicrocítico de pulmón, neuroblastoma, tumores miofibroblásticos inflamatorios, linfoma difuso de linfocitos B y linfoma anaplásico de células grandes.

35 De acuerdo con la invención, la expresión "inhibidor de cinasas" o "inhibidor de cinasa" se refiere a moléculas que pueden interactuar con la cinasa y reducir su actividad. Preferentemente, la utilización de un inhibidor de cinasa de acuerdo con la invención hace posible suprimir la actividad de la cinasa.

40 La presente invención se refiere asimismo a una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser formuladas particularmente para la administración oral o por inyección, en la que se pretende que las composiciones sirvan para mamíferos, incluyendo humanos.

50 El principio activo puede ser administrado en formas de dosificación unitarias, en mezcla con portadores farmacéuticos estándares, a animales o a humanos. Los compuestos de la invención como principios activos pueden ser utilizados en dosis comprendidas entre 0,01 mg y 1000 mg por día, proporcionados en una sola dosis una vez al día o administrados en varias dosis durante el día, por ejemplo dos veces al día en dosis iguales. La dosis administrada al día es, ventajosamente, de entre 5 mg y 500 mg, todavía más ventajosamente de entre 10 mg y 200 mg. Puede ser necesario usar dosis fuera de esos intervalos de acuerdo a lo determinado por el experto en la materia.

55 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden comprender además por lo menos otro principio activo, como un agente anticanceroso.

La presente invención tiene asimismo como objeto una composición farmacéutica que comprende:

- (i) por lo menos un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, y
- (ii) por lo menos otro principio activo, como un agente anticanceroso,

5

como un producto de combinación para la utilización simultánea, separada o secuencial.

La presente invención se refiere asimismo a una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente para ser utilizada como un fármaco, destinado particularmente al tratamiento del cáncer, de la inflamación y de las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, en particular el cáncer.

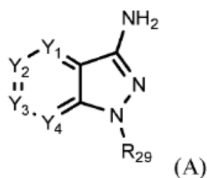
10

La presente invención tiene asimismo como objeto un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención.

15

De acuerdo con una primera forma de realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención en el que $V=C(O)$, y particularmente $U=CH_2$, que comprende las siguientes etapas sucesivas:

- (a1) acoplar un compuesto de la siguiente fórmula (A):

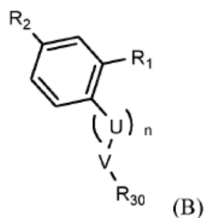


20

en el que Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 son como se definieron anteriormente, y R_{29} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de N,

- con un compuesto de la siguiente fórmula (B):

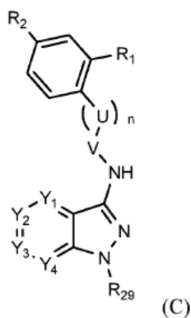
25



en el que R_1 , R_2 , U y n son como se definieron anteriormente, $V=C(O)$, y $R_{30}=OH$ o un grupo saliente como Cl,

30

- para proporcionar un compuesto de la siguiente fórmula (C):



35

en el que Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , R_1 , R_2 , R_{29} , U y n son como se definieron anteriormente y $V=C(O)$,

- (b1) sustituir opcionalmente el átomo de nitrógeno unido a V del compuesto de fórmula (C) obtenido en la etapa

anterior con un grupo R_3 diferente de H y/o desproteger el átomo de nitrógeno que presenta un grupo R_{29} que representa un grupo protector de N para proporcionar un compuesto de fórmula (I) con $V=C(O)$, y

- 5 (c1) formar opcionalmente una sal del compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa anterior para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el contexto de la presente invención, "un grupo protector de N" se refiere a cualquier sustituyente que proteja al grupo NH o NH_2 contra reacciones indeseables como los grupos protectores de N descritos en Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & Sons, New York (1981)) y Harrison *et al.*, "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1 a 8 (J. Wiley & Sons, 1971 a 1996). Los grupos protectores de N incluyen carbamatos, amidas, derivados alquilados en N, derivados de aminoacetal, derivados bencilados en N, derivados de imina, derivados de enamina y derivados de heteroátomo de N. En particular, el grupo protector de N consiste en formilo, acetilo, benzoilo, pivaloilo, fenilsulfonilo, tritilo (trifenilmetilo), terc-butilo, bencilo (Bn), t-butiloxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (Cbz), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobencil-oxicarbonilo, tricloroetoxicarbonilo (TROC), alliloxicarbonilo (Alloc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), trifluoro-acetilo, bencilcarbamatos (sustituidos o no) y similares. Puede ser en particular un grupo tritilo, terc-butilo o BOC.

En el contexto de la presente invención, "grupo saliente" se refiere a un grupo químico que puede ser fácilmente desplazado por un nucleófilo durante una reacción de sustitución nucleófila, donde el nucleófilo es de manera más particular una amina, y particularmente una amina primaria o secundaria. Dicho grupo saliente puede ser, de manera más particular, un átomo de halógeno como un átomo de cloro, un mesilato ($CH_3-S(O)_2O-$), un triflato ($CF_3-S(O)_2O-$) o un tosilato ($p-Me-C_6H_4-S(O)_2O-$).

25 Etapas (a1):

El acoplamiento entre (A) y (B) puede ser llevado a cabo por técnicas bien conocidas por el experto en la materia.

Cuando $R_{30}=OH$, el acoplamiento puede ser llevado a cabo bajo condiciones de acoplamiento peptídico. Este puede de este modo ser llevado a cabo en presencia de un agente de acoplamiento como diisopropilcarbodiimida (DIC), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU); opcionalmente combinado con un agente de acoplamiento secundario como N-hidroxisuccinimida (NHS), N-hidroxibenzotriazol (HOBT), 3,4-dihidro-3-hidroxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazol (HOBT), 1-hidroxi-7-azobenzotriazol (HAT) o N-hidroxisulfosuccinimida (sulfo NHS). El acoplamiento peptídico puede además ser llevado a cabo en un disolvente aprótico como tetrahidrofurano, dioxano y diclorometano.

Cuando R_{30} es un grupo saliente como Cl, el acoplamiento puede ser llevado a cabo en presencia de una base como piridina, trietilamina o diisopropiletilamina (DIPEA). La reacción puede ser llevada a cabo en un disolvente aprótico como tetrahidrofurano, tolueno o diclorometano, o en un disolvente básico como la piridina.

Los compuestos de fórmula (A) y (B) pueden ser preparados por los procedimientos descritos con mayor detalle a continuación.

45 Etapas (b1):

En el contexto de la presente invención, "desprotección" se refiere a los procesos mediante los cuales un grupo protector es eliminado una vez concluida la reacción selectiva. Ciertos grupos protectores pueden ser preferidos respecto a otros debido a su conveniencia o su facilidad de eliminación relativa.

50 La etapa de desprotección puede ser llevada a cabo bajo condiciones bien conocidas por el experto en la materia.

La etapa de sustitución también puede ser llevada a cabo por técnicas bien conocidas por el experto en la materia. Si es necesario, las funcionalidades que pueden ser sensibles a las condiciones de reacción de la etapa de sustitución pueden ser protegidas previamente y desprotegidas a continuación una vez llevada a cabo la sustitución.

De este modo, si deben ser llevadas a cabo una etapa de desprotección del átomo de nitrógeno que presenta un grupo R_{29} que representa un grupo protector de N y una etapa de sustitución del átomo de nitrógeno unido a V con un grupo R_3 , el orden en el cual estas dos etapas sean llevadas a cabo dependerá de las condiciones de reacción de cada una de estas etapas.

Además, también puede ser necesario llevar a cabo unas etapas adicionales de funcionalización de la molécula

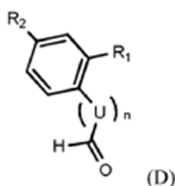
mediante técnicas conocidas por el experto en la materia.

Etapa (c1):

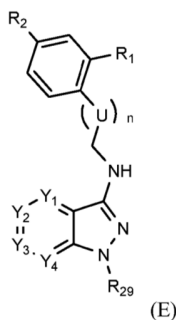
5 Esta etapa puede ser llevada a cabo en presencia de un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable o una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable como se ha definido anteriormente.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en el que $V=CH_2$, y particularmente $U=CH_2$, que comprende las etapas sucesivas siguientes:

10 (a2) reacción de aminación reductora entre un compuesto de fórmula (A) como se ha definido anteriormente y un aldehído de la siguiente fórmula (D):



15 en el que R_1 , R_2 , U y n son como se definieron anteriormente, para proporcionar un compuesto de la siguiente fórmula (E):



20 en el que Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , R_1 , R_2 , R_{29} , U y n son como se definieron anteriormente,

25 (b2) desprotección opcional del átomo de nitrógeno que presenta un grupo R_{29} que representa un grupo protector de N y/o sustitución del átomo de nitrógeno unido a V con un grupo R_3 diferente de H del compuesto de fórmula (E) obtenido en la etapa anterior para proporcionar un compuesto de fórmula (I) con $V=CH_2$, y

30 (c2) formación opcional de una sal del compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa anterior para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Etapa (a2):

35 Esta etapa se lleva a cabo en presencia de un agente reductor como un borohidruro y en particular $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$ o $NaBH_3CN$.

Esta reacción es de manera más particular llevada a cabo a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura comprendida entre $15^\circ C$ y $40^\circ C$, en particular entre $20^\circ C$ y $30^\circ C$.

40 La reacción puede ser típicamente llevada a cabo en un disolvente como dicloroetano (DCE), tetrahidrofurano (THF) o acetonitrilo, opcionalmente en presencia de agua, ácido acético o ácido trifluoroacético.

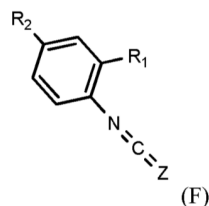
Los compuestos de fórmula (A) y (D) pueden ser preparados por los procedimientos descritos con mayor detalle a continuación.

45 Etapa (b2): ver la etapa (b1)

Etapa (c2): ver la etapa (c1)

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en el que $V=C(O)$ o $C(S)$, $n=1$ y $U=H$, que comprenden las siguientes etapas sucesivas:

(a3) acoplamiento entre un compuesto de fórmula (A) como se ha definido anteriormente y un compuesto de la siguiente fórmula F):

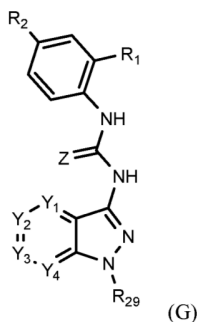


10

en el que R_1 y R_2 son como se definieron anteriormente y $Z=O$ o S ,

para proporcionar un compuesto de la siguiente fórmula (G):

15



en el que $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, R_1, R_2, R_{29}$, y Z son como se definieron anteriormente,

20 (b3) desprotección opcional del átomo de nitrógeno que presenta un grupo R_{29} que representa un grupo protector de N y/o sustitución del átomo de nitrógeno unido a V con un grupo R_3 diferente de H del compuesto de fórmula (G) obtenido en la etapa anterior para proporcionar un compuesto de fórmula (I) con $V=C(O)$ o $C(S)$, $n=1$ y $U=NH$, y

25 (c3) formación opcional de una sal del compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa anterior para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Etapa (a3):

30 Esta etapa puede ser llevada a cabo bajo condiciones bien conocidas por el experto en la materia.

Puede ser usado un disolvente prótico polar o no polar, de manera más particular, diclorometano, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano o dioxano.

35 Los compuestos de fórmula (A) y (F) pueden ser preparados por los procedimientos descritos con mayor detalle a continuación.

Etapa (b3): ver la etapa (b1)

40 Etapa (c3): ver la etapa (c1)

Una vez obtenido el compuesto de fórmula (I) por cualquiera de los procedimientos anteriores, este puede ser separado del medio de reacción por técnicas bien conocidas por el experto en la materia, y particularmente por evaporación del disolvente, cristalización y filtración, etc.

El compuesto obtenido puede ser purificado si es necesario mediante técnicas bien conocidas por el experto en la materia, y particularmente cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC), cromatografía sobre gel de sílice, recristalización cuando el compuesto es cristalino, etc.

5 De este modo, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención pueden ser preparados mediante los diferentes procedimientos resumidos los esquemas de reacción 1a y 1b a continuación.

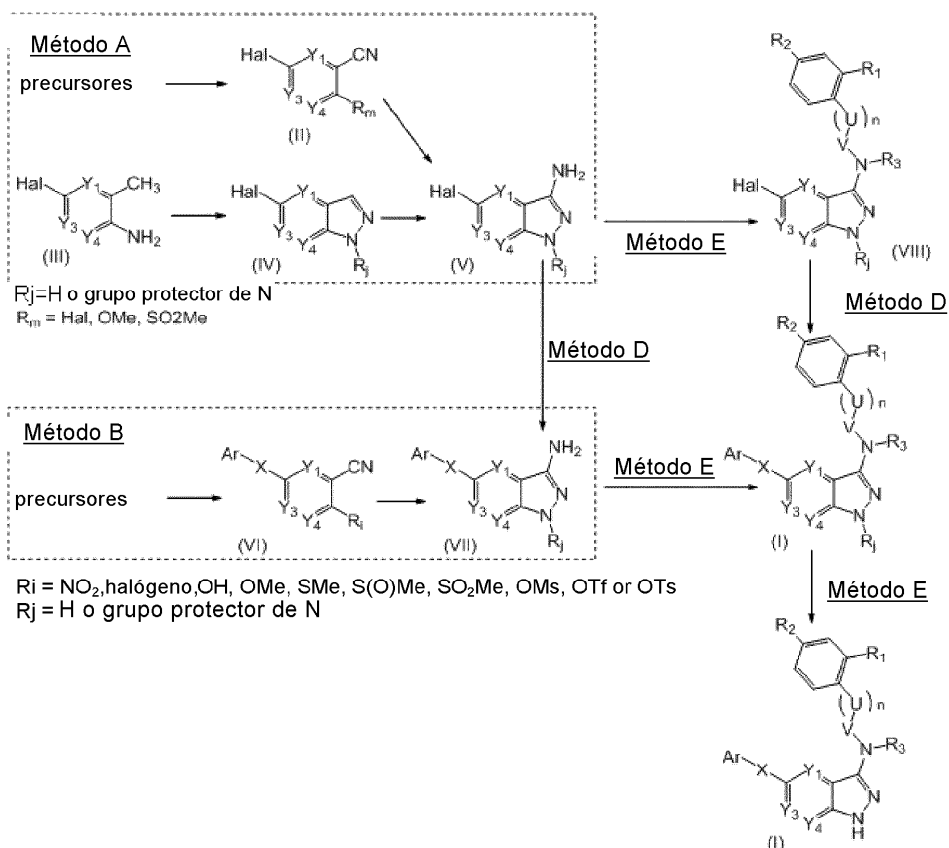
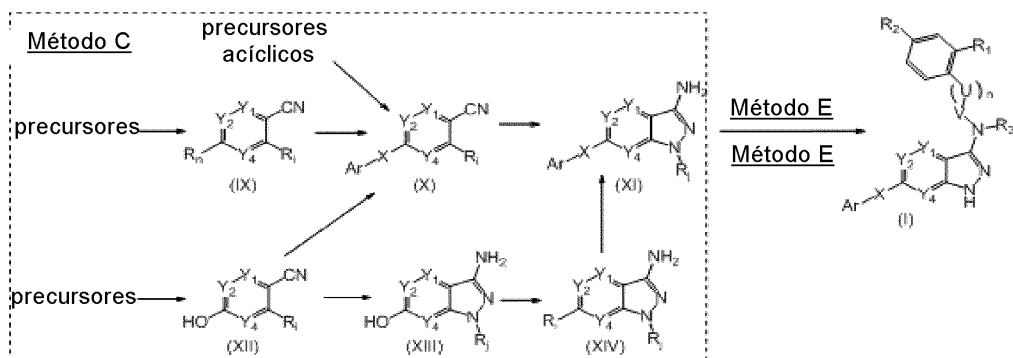


Diagrama 1a



$R_i = NO_2, \text{halógeno}, OH, OMe, SMe, S(O)Me, SO_2Me, OMs, OTf$ o OTs

$R_j = H$ o un grupo protector de N

$R_n = Hal, OMs, OTs$ o OTf

15 (Tf representa un grupo $-SO_2CF_3$ y Ts representa un grupo tosilo)

Diagrama 1b

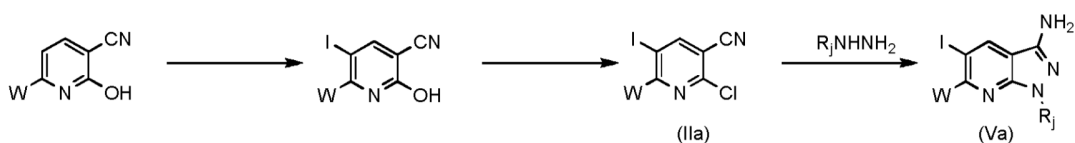
Método A:

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

Método A1:

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

15

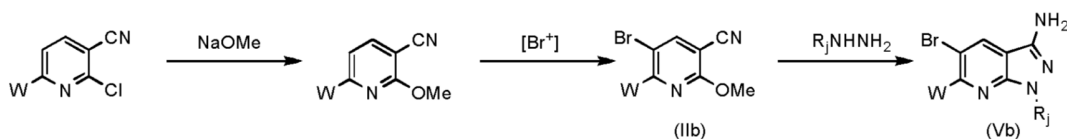
**Diagrama 2**

20 En el contexto del diagrama 2, el 2-cloro-5-yodonicotinonitrilo opcionalmente sustituido (IIa) es obtenido a partir del hidroxinicotinonitrilo correspondiente mediante la utilización sucesiva de un agente yodante como N-yodosuccinimida (NIS), o yodo molecular con una base inorgánica como, por ejemplo, K₂CO₃ o Na₂CO₃, particularmente un disolvente polar como DMF caliente, seguido de tratamiento con oxiclورو de fósforo, puro o diluido en un disolvente no polar de alto punto de ebullición, o cualquier otro agente clorante equivalente bien conocido por el experto en la materia.

25 Las temperaturas de reacción se encuentran entre -20°C y 200°C. El compuesto (IIa) así obtenido es entonces transformado en 5-yodo-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina opcionalmente sustituida (Va) mediante su reacción, preferentemente bajo calor, en presencia de una hidracina que opcionalmente presenta un grupo protector de N como tritilo, terc-butilo o BOC.

30 Los análogos bromados de fórmula general (V) como los descritos en el diagrama 1a pueden ser obtenidos mediante el uso de los procedimientos descritos 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, esas moléculas fueron obtenidas mediante el uso de la secuencia de reacción presentada en el siguiente diagrama 3.

35

**Diagrama 3**

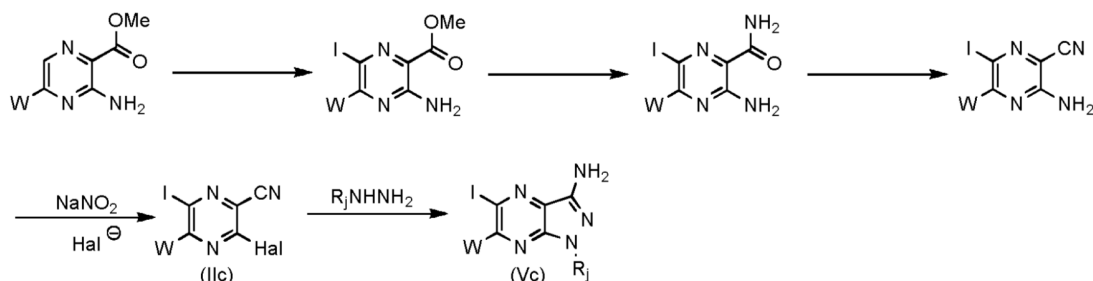
40 El 2-metoxi-nicotinonitrilo opcionalmente funcionalizado es obtenido, por ejemplo, por la reacción de metanolato de sodio en metanol a una temperatura entre -20°C y el punto de ebullición de la mezcla. Alternativamente, este compuesto puede ser obtenido por metilación de 2-hidroxinicotinonitrilo u otros procedimientos descritos anteriormente. La bromación de 2-metoxi-nicotinonitrilo es típicamente llevada a cabo con dibromo en ácido acético a una temperatura comprendida entre 20°C y 110°C. La formación del pirazol es típicamente llevada a cabo por la

45 reacción de un exceso de hidracina, funcionalizada o no, a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C en presencia de un disolvente polar como agua, etanol, tetrahidrofurano (THF) o cualquier otro disolvente con propiedades comparables. Alternativamente, el uso de hidracina en una forma salina o hidratada, sin disolvente, es también posible.

Método A2:

50

El procedimiento A2 se refiere a la síntesis de las pirazolopiracinas funcionalizadas presentadas en el diagrama 4 a continuación con $R_j=H$ o un grupo protector de N, $Hal=halógeno$ y en particular $W=H$, (C_1-C_6) alquilo o arilo.



5

Diagrama 4

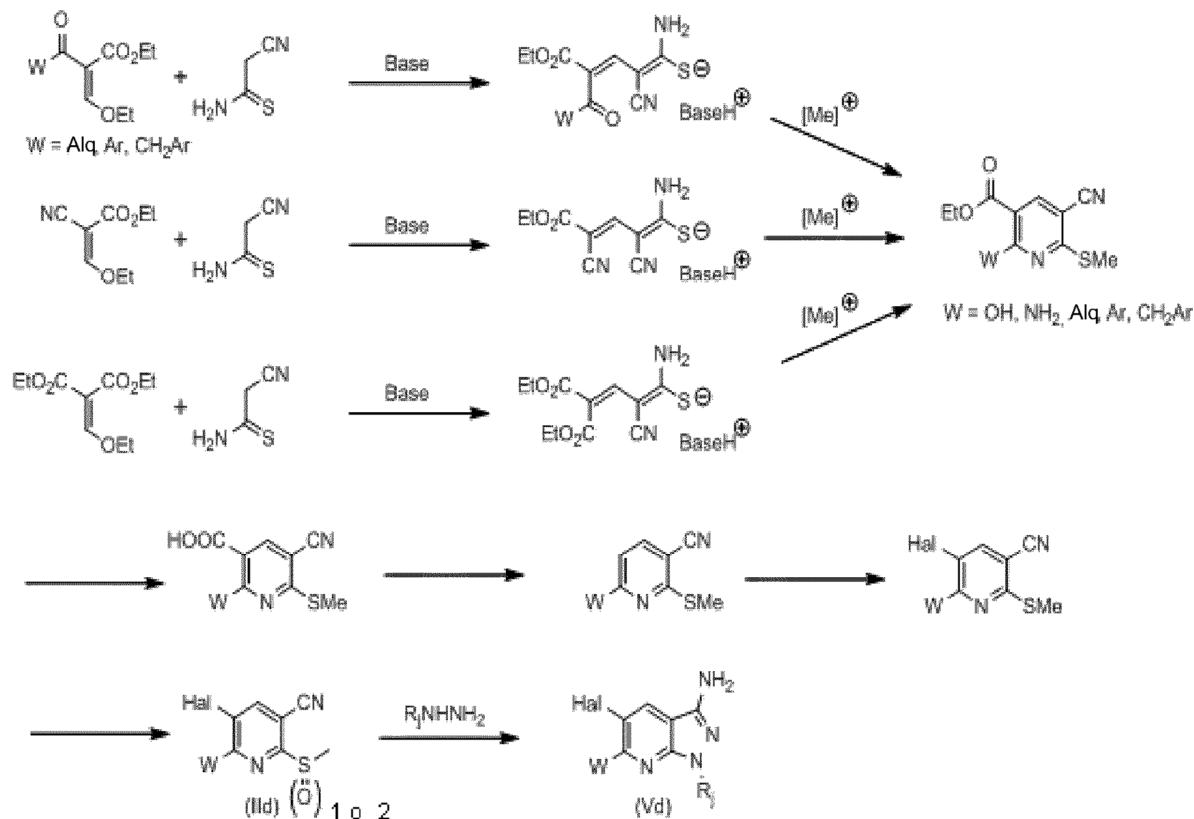
Las 3-amino-6-yodopiracina-2-carboxamidas opcionalmente funcionalizadas son típicamente obtenidas en dos etapas a partir de los 3-aminopiracina-2-carboxilatos de metilo correspondientes por yodación en presencia de N-yodosuccinimida o yodo molecular opcionalmente en presencia de un cofactor como KIO_3 , $AgCO_2CF_3$, Ag_2SO_4 , $AlCl_3$, $CuCl_2$ o HgO , seguido de una reacción de conversión de la función metil éster carboxamida, particularmente mediante el uso de amoniaco en un disolvente polar como agua, metanol o THF a temperaturas comprendidas entre $0^\circ C$ y $100^\circ C$. La función carboxamida de la 3-amino-6-yodopiracina-2-carboxamida opcionalmente funcionalizada es entonces convertida en nitrilo mediante el uso de agentes deshidratantes como, en particular, CCl_4/PPH_3 , $SOCl_2$, $PhSO_2Cl$, P_2O_5 , T_3Cl , $COCl_2$, DCC/py (N,N' -diciclohexilcarbodiimida/piridina) o usando $(COCl)_2$ cuando sea el caso en presencia de una base orgánica como la piridina. El procedimiento preferido implica el uso de oxiclورو de fósforo en dimetilformamida (DMF). La desprotección de la función dimetilformimidamida es llevada a cabo por tratamiento con ácido como ácido clorhídrico acuoso o cualquier otro reactivo con propiedades equivalentes. La formación del anillo de pirazol es llevada a cabo por una reacción de Sandmeyer, bien conocida por el experto en la materia, seguido de una reacción en presencia de una hidracina, funcionalizada o no, bajo condiciones como las descritas en los procedimientos anteriores. Alternativamente, la sal de diazonio, un producto intermedio de la reacción de Sandmeyer, puede ser reducida mediante el uso, por ejemplo, de cloruro de estaño en un medio ácido o cualquier otro agente equivalente, para formar una función hidracina que puede experimentar una ciclación intramolecular bajo el efecto del calor.

25

Método A3:

El procedimiento A3 tiene como objetivo obtener unos derivados de fórmula general (V) que presentan una función variable en la posición 6 del biciclo de pirazolopiridina. Se detalla en el diagrama 5 a continuación.

30



w = OH, OAlq, NH₂, NHAiq, Alq, Ar, CH₂Ar

R₁=H o un grupo protector de N

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

5

Diagrama 5

10 La reacción de la cianotioacetamida con 3-etoxiacrilatos de etilo sustituidos de manera variable de acuerdo con los procedimientos descritos particularmente por Litvivor *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 hace posible acceder, en dos etapas, a 5-ciano-6-(metilthio)nicotinas de etilo que presentan una funcionalidad variable en la posición 2. Esas síntesis son llevadas a cabo típicamente, por la primera etapa, en un disolvente polar anhidro como, por ejemplo, etanol a una temperatura comprendida entre 0°C y 70°C en presencia de una base orgánica 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 es llevada a cabo típicamente por calor a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C de una disolución del producto intermedio tioamidato en un disolvente polar, por ejemplo etanol en presencia de un agente de alquilación adecuado como haluro de alquilo o sulfato de dialquilo.

20 Los ácidos 5-ciano-6-(metilthio)nicotínicos sustituidos en la posición 2 son obtenidos típicamente por saponificación de los etil ésteres correspondientes de acuerdo con los procedimientos bien conocidos por el experto en la materia, particularmente mediante el uso de hidróxido de litio caliente. La descarboxilación de esos compuestos es llevada a cabo por tratamiento por calor en un disolvente de alto punto de ebullición como difeniléter a una temperatura comprendida entre 150°C y 250°C.

25 Las reacciones de halogenación tienen como propósito principal obtener derivados yodados, bromados o clorados, de manera más particular derivados yodados. Los últimos son obtenidos típicamente por un tratamiento con yodo molecular en presencia de una sal de plata como, por ejemplo, Ag₂SO₄ en un disolvente polar como etanol a una temperatura comprendida entre 0°C y 70°C. Los procedimientos alternativos, particularmente los basados en otras sales como KIO₃, AgCOF₃, Al₂Cl₃, CuCl₂ o HgO, u otros agentes yodantes como N-yodosuccinimida, también son considerados. Los procedimientos de bromación concebibles típicamente dependen de agentes como N-bromosuccinimida o dibromo de acuerdo con los procedimientos bien conocidos por el experto en la materia.

30

En el caso en el que W=OH (típicamente resultante del uso de 2-(etoximetil)malonato de dietilo), los compuestos correspondientes son protegidos por una reacción de alquilación. Esta reacción, es particularmente, llevada a cabo mediante el uso de yoduro de metilo o bromometano, y carbonato de plata en dioxano, THF, acetonitrilo o acetona, o cualquier otro agente equivalente como sulfato de dimetilo. Los 5-halo-2-(metiltio) nicotinonitrilos obtenidos son sometidos a oxidación de su función trimetoxi, típicamente mediante el uso de m-CPBA (ácido m-cloroperbenzoico), oxono o cualquier otro agente equivalente, para conducir a la formación del sulfóxido correspondiente. Esos compuestos, los cuales pueden contener cantidades variables de la sulfona correspondiente, se acoplan en una reacción en presencia de una hidracina opcionalmente sustituida para formar la 5-halógeno-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina correspondiente que presenta una funcionalidad variable en la posición 6.

Método A4:

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

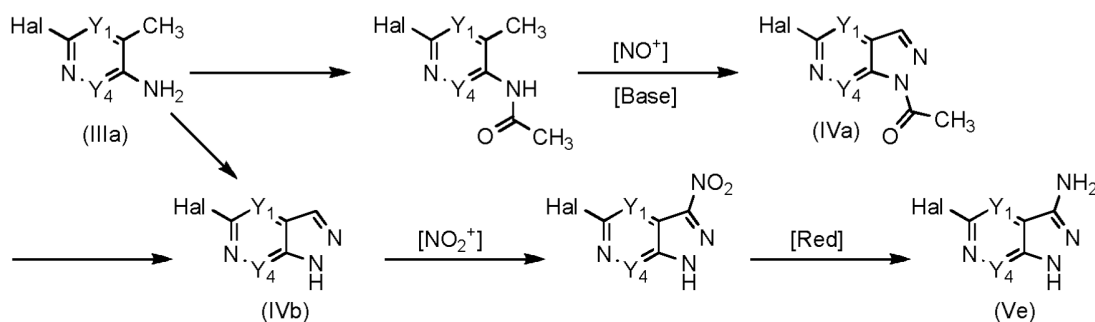


Diagrama 6

Los compuestos de fórmula general (IIIa), acetilados de antemano por uno u otro de los procedimientos bien conocidos por el experto en la materia, son sometidos a la acción del nitrito de isoamilo, nitrito de sodio o cualquier otro nitrito orgánico o inorgánico equivalente, en agua o ácido acético, durante periodos que típicamente varían de 1 a 3 días a temperaturas comprendidas entre 0°C y 40°C. Los compuestos de fórmula general (IVa) así obtenidos son desprotegidos en condiciones ácidas, por ejemplo mediante el uso de ácido clorhídrico, antes de ser sometidos a la acción de los agentes nitrantes como ácido nítrico concentrado o de nitrato potasio en ácido sulfúrico a temperaturas comprendidas entre 0°C y 25°C.

Deberá apreciarse que la conversión directa de los compuestos de fórmula general (IIIa) en compuestos desprotegidos (IVb) es posible en general.

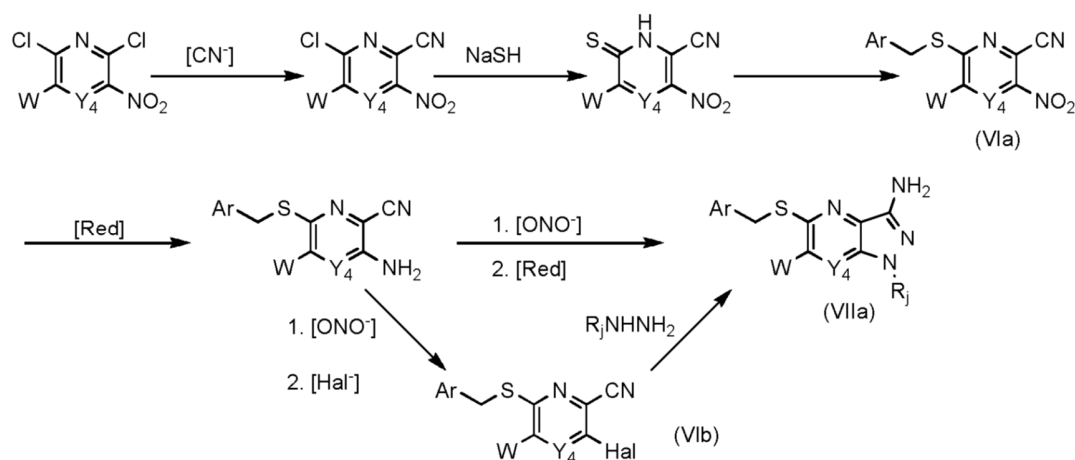
Los nitropirazoles así obtenidos son típicamente reducidos a aminopirazoles de fórmula general (Ve) mediante el uso de SnCl_2 en ácido clorhídrico. Los procedimientos alternativos incluyen el uso de hierro, cinc o estaño en condiciones ácidas y procedimientos de hidrogenación catalítica en presencia de complejos de platino, níquel o Pd/C bajo una atmósfera de hidrógeno o en presencia de agentes equivalentes como ciclohexadieno, ciclohexeno, borohidruro de sodio o hidracina.

Método B:

De acuerdo con el procedimiento B, los compuestos de fórmula (I) son obtenidos mediante la síntesis preliminar de los compuestos de fórmula general (VI) caracterizada por un anillo heterocíclico funcionalizado que presenta una amina exocíclica. Esos compuestos son obtenidos mediante la síntesis de productos intermedios de fórmula general (VI).

Método B1:

El procedimiento B1 es representado en el siguiente diagrama 7, con W representando, particularmente H, (C₁-C₆)alquilo, arilo o bencilo.

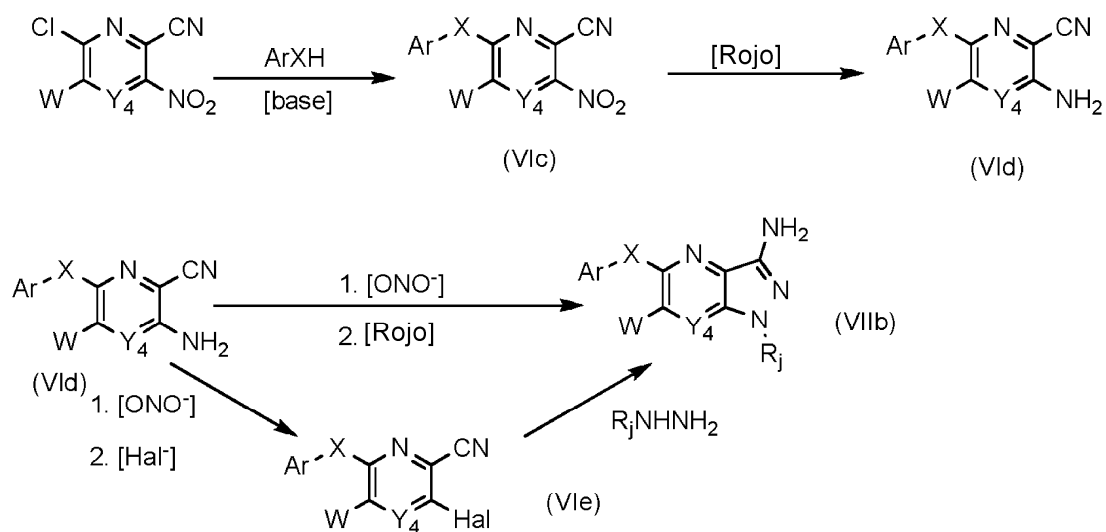


5 El 3-nitro-6-tioxo-1,6-dihidropiridin-2-carbonitrilo y los derivados de 3-nitro-6-tioxo-1,6-dihidropiracina-2-carbonitrilo, opcionalmente funcionalizados en la posición 5, son obtenidos típicamente a partir de las 2,6-dicloro-3-nitropiridinas o 2,6-dicloro-3-nitropiracinas correspondientes por las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

20 En ciertos casos, el producto de la reacción de reducción, además de presentar una amina primaria, presenta una función carboxamida resultante de la hidrólisis de la función nitrilo. En este caso, el aislamiento de los 3-aminopicolinonitrilos o 3-aminopiracina-2-carbonitrilos correspondientes puede ser llevado a cabo por deshidratación de la carboxamida en nitrilo mediante el uso de oxiclورو de fósforo en presencia de DMF o cualquier otro procedimiento bien conocido por el experto en la materia. Finalmente, 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 comprendidas entre 0°C y 20°C, seguido por su reducción en hidracina y ciclación intramolecular activada por calentamiento del medio de reacción. La reacción de reducción es llevada a cabo preferentemente con cloruro de estaño en condiciones ácidas pero también puede ser llevada a cabo por hidrogenación catalítica o cualquier otro procedimiento bien conocido por el experto en la materia. Alternativamente a esta última etapa, es concebible que el diazonio intermedio experimente una reacción de Sandmeyer durante la cual este grupo funcional es sustituido por un átomo de halógeno, como yodo, mediante la reacción de una sal adecuada, como NaI si se prefiere esta opción, la formación del anillo de aminopirazol es llevada a cabo mediante el uso de una hidracina, funcionalizada o no, en un disolvente polar como etanol a temperaturas comprendidas entre 25°C y 150°C.

Método B2:

40 Alternativamente, es posible tomar ventaja de una reacción de sustitución aromática nucleofílica para funcionalizar el anillo de piridina o piracina en la posición 6. En este caso los nucleófilos usados son fenoles, tiofenoles, alcoholes bencilicos o alcoholes tiobencilicos así como anilinas o bencilaminas, funcionalizadas o no. El diagrama general 8a es presentado a continuación, particularmente con W=H, (C₁-C₆)alquilo, arilo o bencilo.



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

Alternativamente, también es posible la utilización de bases como piridina, DIPEA, diisopropilamina, trietilamina, DBU, terc-butilato de potasio, NEt_3 o NaH.

- 15 En el caso en el que X=N, el tolueno es un disolvente preferido y la trietilamina (NEt_3) la base de elección.

Las etapas siguientes, hasta los compuestos de fórmula general (VIIb), son idénticos a los mencionados en procedimiento B1 anterior.

- 20 **Método B3:**

- Método B3, presentado en el diagrama 8b siguiente, es una variante del procedimiento B2 caracterizado por una primera etapa resultante de una reacción de acoplamiento catalítico entre boronato de bencilo, en forma de ácido o éster, y un derivado de 6-cloro-3-nitropicolonitrilo o 6-cloro-3-nitropiracin-2-carbonitrilo. También es bien conocido por el experto en la materia que son posibles reacciones de acoplamiento catalítico usando catalizadores alternativos y derivados de bencilo. Entre las mismas, pueden ser consideradas la reacción de Stille, basada en complejos de estaño, o las basadas en compuestos orgánicos.
- 25

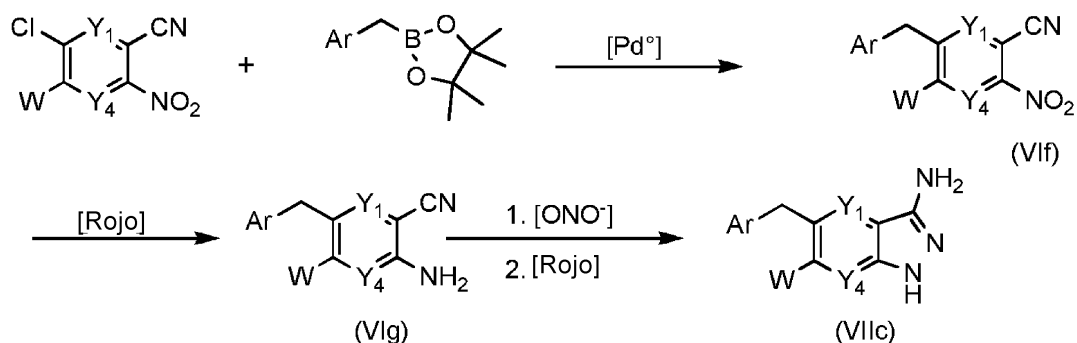


Diagrama 8b

- 5 Un 2-bencil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano opcionalmente sustituido es obtenido anteriormente, por ejemplo a partir del cloruro de bencilo correspondiente y octametil-bi-dioxaborolano en dioxano en presencia de acetato de potasio y Pt(dppf)Cl₂ (dppf=1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno). Este compuesto es colocado junto con un 6-cloro-3-nitropiracolinonitrilo, un 6-cloro-3-nitropiracina-2-carbonitrilo opcionalmente sustituido en la posición 5 o un 5-cloro-2-nitronicotinonitrilo opcionalmente sustituido en la posición 6 y catalizador de paladio como Pd(dppf)Cl₂ o Pd(PPh₃)₄, una base orgánica como trietilamina o un alcoholato, o una base orgánica como carbonato de sodio, potasio o cesio en un disolvente como el tolueno, benceno, THF o dioxano. Las temperaturas de reacción preferidas se encuentran entre 20°C y 100°C. Los productos de esas reacciones corresponden a derivados de 6-bencil-3-nitropiracolinonitrilo, 6-bencil-3-nitropiracina-2-carbonitrilo o 5-bencil-2-nitronicotinonitrilo sustituidos para los cuales son reproducidas las siguientes etapas de transformación del procedimiento B1 anterior.

10

15

Método B4:

- El procedimiento B4, presentado en el diagrama 9 siguiente, proporciona acceso a biciclos de pirazolopiridina y pirazolopiracinas que presentan funciones de aril sulfonamida funcionalizadas, con R₁=(C₁-C₆)alquilo y particularmente W=H, (C₁-C₆)alquilo, arilo o bencilo.

20

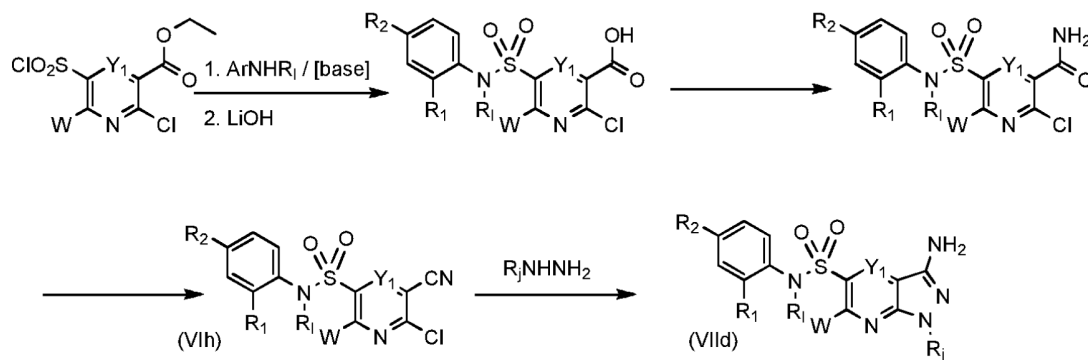


Diagrama 9

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

- 30 La formación de sulfonamidas es llevada a cabo típicamente mezclando el 2-cloro-5-(clorosulfonyl)nicotinato de interés con una anilina primaria o secundaria, opcionalmente funcionalizadas, un disolvente aprótico como diclorometano, THF, acetona o acetonitrilo en presencia de una base orgánica como trietilamina (NEt₃), piridina o DIPEA. También puede ser considerado el uso de una base inorgánica como carbonato de sodio o potasio. Las temperaturas de reacción óptimas se encuentran entre 0°C y 70°C.

- 35 La reacción de soaponificación del producto así obtenido, particularmente, mediante el uso de hidróxido de litio en una

mezcla de THF/agua, proporciona acceso a los 2-cloro-5-(N-fenilsulfamoil)nicotínicos ácidos correspondientes.

Los cloruros de ácido correspondientes son preparados por tratamiento con cloruro de tionilo en tolueno bajo reflujo o por cualquier otro procedimiento de deshidrocloración bien conocidos por el experto en la materia. La reacción de esos productos intermedios con amoníaco acuoso hace posible formar 2-cloro-5-(N-fenilsulfamoil)nicotinamidas opcionalmente funcionalizadas que son entonces acopladas en una reacción de deshidratación, particularmente mediante el uso de POCl_3 , a una temperatura comprendida entre 75°C y 150°C . También puede ser considerado el uso de agentes como P_2O_5 o anhídrido trifluoroacético y piridina.

Finalmente, esos derivados de fórmula general (VIh) se hacen reaccionar en presencia de una hidracina, funcionalizada o no, en un disolvente polar como etanol a temperaturas comprendidas entre 25°C y 150°C para formar los derivados correspondientes de fórmula general (VIId).

Método B5:

El procedimiento B5, presentado en el diagrama 10 a continuación, proporciona acceso a biclos de pirazolopiridina que presentan funciones bencil éter opcionalmente funcionalizadas, particularmente con $\text{W}=\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, arilo o bencilo.

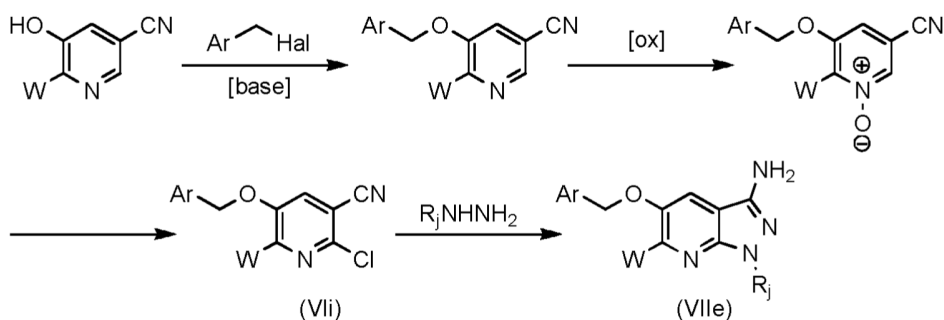


Diagrama 10

El procedimiento descrito a continuación se inspiró en 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, son alquilados, típicamente mediante el uso de un haluro de bencilo opcionalmente funcionalizado en presencia de una base. El procedimiento requerido requiere el uso de disolvente polar aprótico como DMF y una base como NaH. Las temperaturas de reacción óptimas se encuentran entre 20°C y 100°C . Alternativamente, los disolventes que pueden ser usados incluyen, por ejemplo, THF, DMSO, dioxano, acetonitrilo, diclorometano o acetona y bases como $^t\text{BuOK}$, DIPEA, piridina, trietilamina, DBU o carbonato de sodio, potasio o cesio.

La oxidación el anillo de piridina en piridin-N-óxido es llevada a cabo típicamente mediante el uso de m-CPBA en diclorometano a temperatura ambiente. No obstante, son concebibles muchos procedimientos alternativos, particularmente, los basados en el uso de percarbonato de sodio en presencia de catalizador de renio, perborato de sodio en presencia de ácido acético o el complejo de urea-peróxido de hidrógeno.

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

Su reacción bajo calor con una hidracina, funcionalizada o no, en un disolvente polar como isopropanol o etanol conduce a la formación de los biclos de pirazolopiridina (VIIe) buscados.

Método B6:

El procedimiento B6, presentado en el diagrama 10a a continuación, proporciona acceso a biclos de pirazolopiridina y pirazolopiracina opcionalmente funcionalizados que presentan funciones sulfonamida invertidas, particularmente, con $\text{W}=\text{H}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, arilo o bencilo.

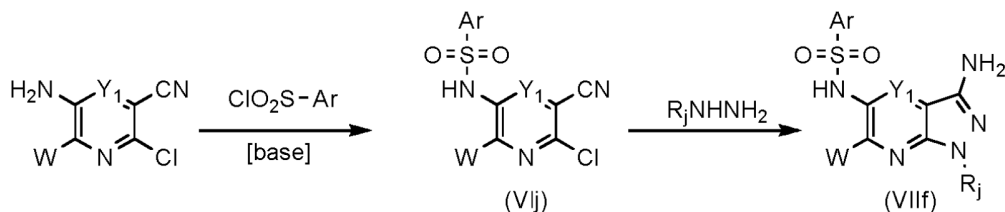


Diagrama 10a

- 5 El procedimiento 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 opcionalmente introducida como disolvente o cosolvente. Alternativamente, el haluro de arilsulfonilo o su equivalente puede ser generado *in situ*.
- 10 Su reacción bajo calor con una hidracina, funcionalizada o no, en un disolvente polar como isopropanol o etanol conduce a la formación de los biciclos pirazolopiridina y pirazolopiracina (VIIf) deseados.

Método C:

- 15 El procedimiento C tiene como objeto la preparación de compuestos de fórmula general (XI) como los descritos en diagrama 1.

Método C1:

- 20 El procedimiento C1, presentado en el diagrama 11 a continuación, pretende servir para la preparación de pirazolopiridinas y pirazolopiracinas funcionalizadas en la posición 6 con R_n=halógeno, mesilato, tosilato o triflato, X=O, S, NH, N-(C₁-C₆)alquilo, y opcionalmente CH₂ para (Xc) y (Xd), y R_j=H o un grupo protector de N.

- 25 Este procedimiento también puede ser usado para llevar a cabo la síntesis de moléculas que comprenden un grupo diatómico X correspondiente, particularmente, a un grupo ArX que representa: -ArCH₂NH-, -ArCH₂N(R₄)-, -ArCH₂O-, -ArCH₂S-, -ArCH₂CH₂-, -ArCHCH-, o -ArCC-.

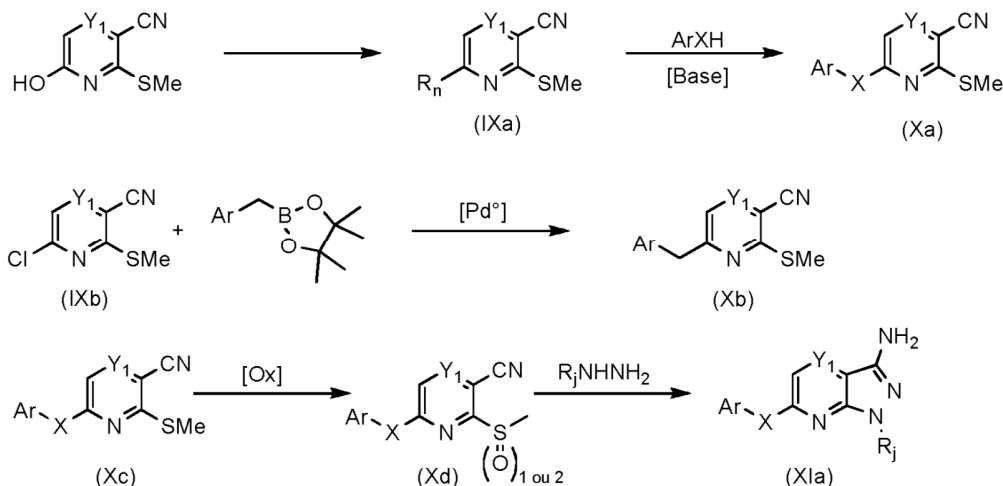


Diagrama 11

- 30 Los 6-hidroxi-2-(metiltio)nicotinonitrilos o 5-hidroxi-3-(metiltio)piracin-2-carbonitrilos son sometidos a una reacción de deshidrocloración, típicamente en presencia de oxiclورو de fósforo, con o sin disolvente, a temperaturas comprendidas entre 70°C y 180°C. Si es usado un disolvente, un disolvente no polar de alto punto de ebullición como el tolueno o xileno será el preferido. Alternativamente, es posible activar los 6-hidroxi-2-(metiltio)nicotinonitrilos y 5-hidroxi-3-(metiltio)piracin-2-carbonitrilos por su derivación en ésteres sulfónicos mediante la formación de los tosilatos, mesilatos o triflatos correspondientes. Si se prefiere esta opción, el uso de cloruros de tosilato, mesilato o triflato
- 35

en un disolvente como tolueno, diclorometano, THF, acetonitrilo, acetona o dioxano en presencia de una base orgánica o inorgánica da acceso a esos derivados.

5 Los 6-cloro-2-(metiltio)nicotinonitrilos y 5-cloro-3-(metiltio)piracin-2-carbonitrilos respectivamente obtenidos, o sus análogos de éster sulfónico, si se prefiere esta opción, se hacen reaccionar entonces con un nucleófilo como a 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 como DMSO, DMF, acetona, THF o acetonitrilo, en presencia de una base como terc-butilato de potasio o NaH. Si es necesario, esas reacciones puede ser catalizadas por la acción del cobre y también pueden ser llevadas a cabo sin disolvente. Típicamente, el protocolo preferido implica temperaturas comprendidase entre 20°C y 150°C.

Alternativamente, también es posible el uso de bases orgánicas como piridina, diisopropilamina, trietilamina o DBU, o bases inorgánicas como carbonato de sodio o potasio.

15 Alternativamente, los compuestos de fórmula (IXb) pueden dar lugar a una reacción de acoplamiento catalítico como una reacción de Suzuki. En este caso, esos compuestos son puestos junto con un 2-bencil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano opcionalmente sustituido ya descrito en el procedimiento anterior B3, un catalizador de paladio como Pd(dppf)Cl₂ o Pd(PPh₃)₄, una base orgánica como trietilamina o un alcoholato, o una base orgánica como carbonato de sodio, potasio o cesio en un disolvente como tolueno, benceno, THF o dioxano. Las temperaturas de reacción preferidas se encuentran entre 20°C y 100°C.

Los derivados obtenidos por uno u otro de esos procedimientos son entonces oxidados, típicamente mediante el uso de m-CPBA u oxona para formar las metil sulfóxido o metil sulfonas correspondientes. Esos compuestos, algunas veces obtenidos como mezclas, son usados tal cual en la reacción de formación del anillo de aminopirazol mediante el uso de una hidracina opcionalmente sustituida en un disolvente polar, como el etanol, a temperaturas comprendidas entre 25°C y 150°C.

Alternativamente, es posible modificar la secuencia de reacción, particularmente invirtiendo las etapas de síntesis.

30 **Método C2:**

El procedimiento C2, presentado en el diagrama 12 a continuación, pretende servir para la preparación de pirazolopiridinas y pirazolopiridacinas funcionalizadas en la posición 6 con X=O, S, NH, N-(C₁-C₆)alquilo, o CH₂ y R_j=H o un grupo protector de N.

35

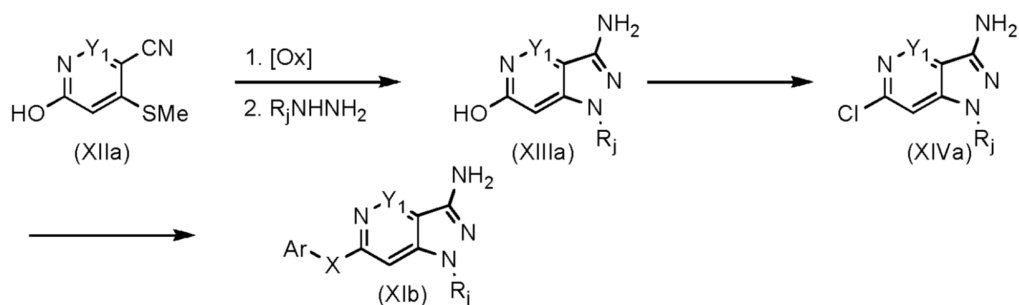


Diagrama 12

40 Los derivados de 6-hidroxi-4-(metiltio)nicotinonitrilo o 6-hidroxi-4-(metiltio)piridacina-3-carbonitrilo son oxidados, típicamente mediante el uso de m-CPBA u oxona para formar las metil sulfóxidos o metil sulfonas correspondientes. Esos compuestos, algunas veces obtenidos como mezclas, son usado tal cual en la reacción de formación de anillo de aminopirazol mediante el uso de una hidracina opcionalmente sustituida en un disolvente polar como etanol a temperaturas comprendidas entre 25°C y 150°C.

45 Las pirazolopiridinas y pirazolopiridacinas así obtenidas son sometidas a una reacción de deshidrocloración, típicamente en presencia de oxiclورو de fósforo, con o sin disolvente, a temperaturas comprendidas entre 70°C y 180°C. Si es usado un disolvente, un disolvente no polar de alto punto de ebullición como tolueno o xileno será el preferido. Las 6-cloro-pirazolo[4,3-c]piridin-3-amina y 6-cloro-pirazolo[4,3-c]piridacina-3-amina opcionalmente sustituidas respectivamente obtenidas se hacen reaccionar entonces con un nucleófilo como un fenol, una anilina o un tiofenol en el contexto de sustitución nucleófila aromática. En este caso, la reacción se lleva a cabo en un disolvente polar como DMSO, DMF, acetona, THF o acetonitrilo, en presencia de una base como terc-butilato de

50

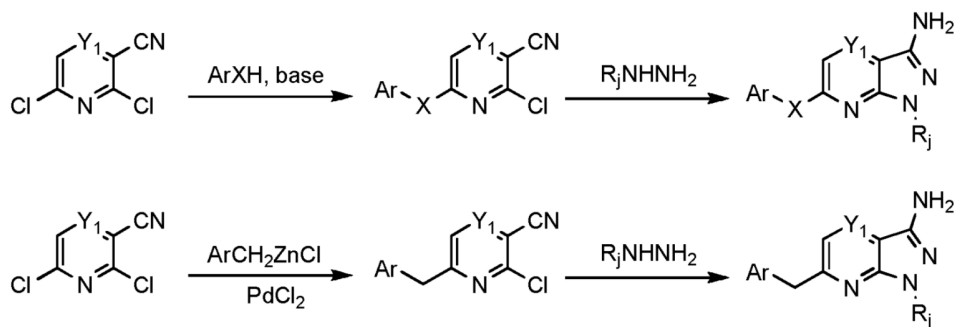
potasio o NaH. Si es necesario, esas reacciones pueden ser catalizadas mediante la acción del cobre y también pueden ser llevadas a cabo sin disolvente. Típicamente, el protocolo preferido implica temperaturas comprendidas entre 20°C y 150°C.

- 5 Alternativamente, también es posible el uso de bases orgánicas como piridina, diisopropilamina, trietilamina o DBU, o bases inorgánicas como carbonato de sodio o potasio.

10 Alternativamente, los compuestos de fórmula (XIVa) pueden dar lugar a una reacción de acoplamiento catalítico como una reacción de Suzuki. En este caso, esos compuestos son puestos junto con un 2-bencil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano opcionalmente sustituido descrito anteriormente en el procedimiento B3 anterior, un catalizador de paladio como Pd(dppf)Cl₂ o Pd(PPh₃)₄, una base orgánica como trietilamina o un alcoholato, o una base orgánica como carbonato de sodio, potasio o cesio en un disolvente como tolueno, benceno, THF o dioxano. Las temperaturas de reacción preferidas se encuentran entre 20°C y 100°C.

15 **Método C3:**

20 El procedimiento C3, presentado en el diagrama 12a a continuación, es una variante del procedimiento C1 basada en la funcionalización regioselectiva de 2,6-dicloronicotinonitrilo ya sea por un nucleófilo aniónico como un fenato o un tiofenato, o por un compuesto organometálico como un cloruro de bencilo. 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 donde Y₁ = CH, se lleva a cabo como se ha descrito anteriormente en el procedimiento A1.



25

Diagrama 12a

Método D:

30 Esos procedimientos tienen como objeto la síntesis de los compuestos de fórmula general (I) o (VII) mediante el uso de varios procedimientos de acoplamiento catalítico.

Método D1:

35 El procedimiento D1, presentado en el diagrama 13 a continuación, utiliza la reacción de acoplamiento como se describe en J.A.C.S., 1984, 106, 158 entre un compuesto orgánico preparado *in situ* y un bromuro de arilo catalizada por complejos de paladio.

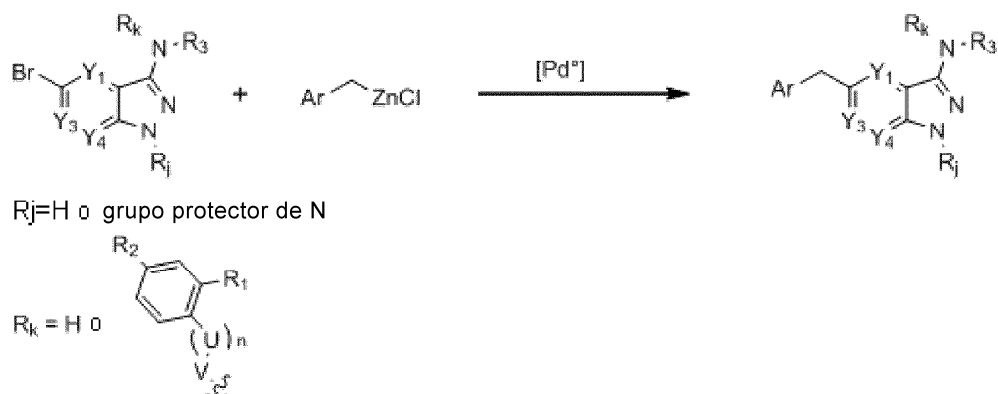


Diagrama 13

5 Los 3-amino-diazindazoles o 3-amino-azaindazoles opcionalmente sustituidos son puestos junto con un cloruro de cinc bencilo, opcionalmente sustituido, en disolvente polar aprótico como THF o dioxano, en presencia de una cantidad catalítica de un complejo de paladio como $(\text{dppf})_2\text{PdCl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$. La reacción de acoplamiento es llevada a cabo a temperaturas comprendidas entre 25°C y 100°C .

10 *Método D2:*

El procedimiento D2, presentado en el diagrama 14 a continuación, utiliza la reacción de acoplamiento como es descrita por Gueiffier A. *et al*, *Tetrahedron*, 2006, 62, 6042-6049, entre a tiol, en particular a tiofenol o un benciltiol, y un yoduro de arilo catalizada por complejos de cobre.

15

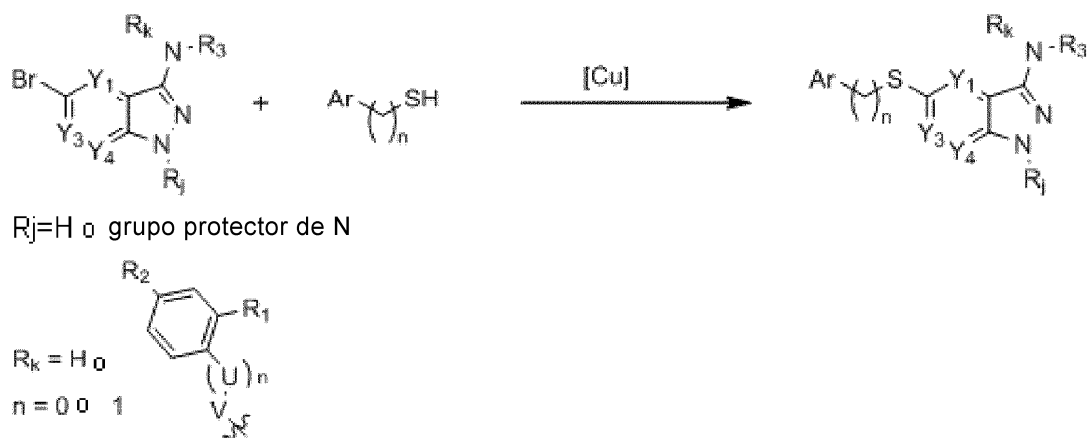


Diagrama 14

20 Esta reacción es llevada a cabo típicamente en un disolvente polar de alto punto de ebullición como 2-propanol en presencia de una cantidad catalítica de polietilén glicol, una sal de metal como yoduro de cobre (CuI) y un exceso de una base inorgánica como carbonato de potasio carbonato, calcio o sodio carbonato. Las temperaturas de reacción típicamente están comprendidas entre 50°C y 100°C .

25 *Método D3:*

El procedimiento D3, presentado en el diagrama 15 a continuación, utiliza la reacción de acoplamiento como es descrito por Sonogashira, K. *et al*. en *Tetrahedron Lett.*, 1975, 16, 4467-4470 entre un derivado de acetileno y un haluro de arilo, catalizada por complejos de cobre y paladio.

30

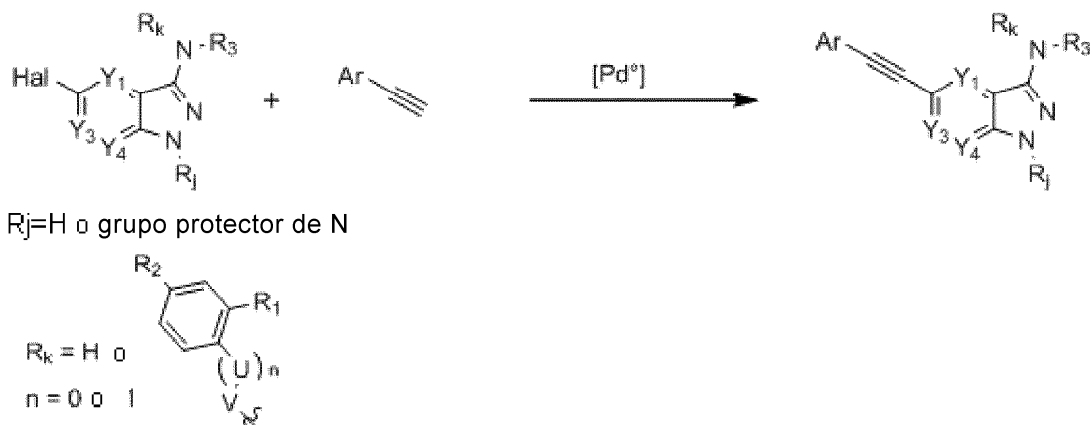


Diagrama 15

- 5 Tal reacción es llevada a cabo típicamente por la reacción bajo una atmósfera inerte de un haluro de heteroarilo con una cantidad estequiométrica de un etinilbenceno opcionalmente sustituido en presencia de una cantidad catalítica de un complejo de paladio, por ejemplo $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, una cantidad catalítica de una sal de cobre, por ejemplo CuI , y una base orgánica como trietilamina o DIPEA, o una base orgánica como carbonato de potasio o cesio. El protocolo implica, de manera general, temperaturas de reacción comprendidas entre 20°C y 45°C en disolventes incluyendo DMF, THF, dioxano o dietil éter.

Método E:

- 15 Los protocolos del procedimiento E tienen como objetivo funcionalizar la amina exocíclica de los anillos de aminopirazol por su reacción con un intermediario que presenta una función de electrófilo, opcionalmente generado *in situ*, como cloruro de ácido, un isocianato, un isotiocianato o un aldehído.

Método E1:

- 20 El procedimiento E1, presentado en el diagrama 16 a continuación, tiene como objeto la transformación del función de amina exocíclica primaria de los compuestos de aminopirazol en una función amida.

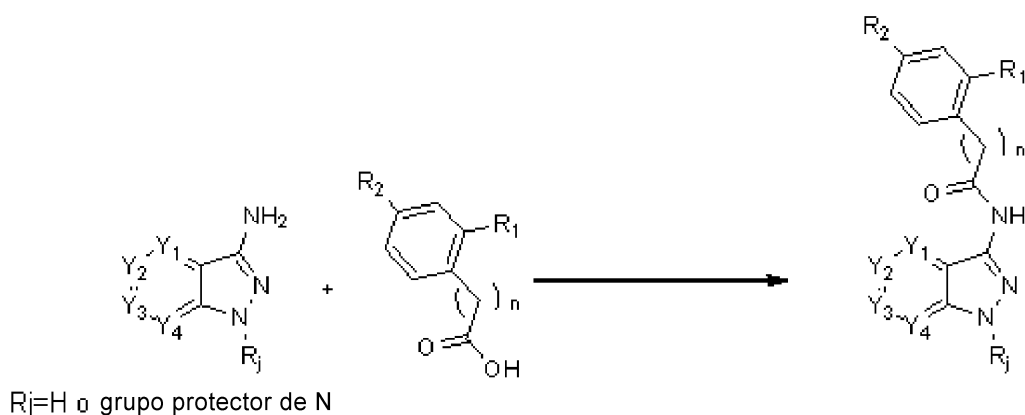


Diagrama 16

- 25 Esos compuestos son sintetizados mediante el 3-aminopirazol correspondiente mediante la adición del cloruro de ácido adecuado preparado de antemano mediante el uso de cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF en un disolvente como tetrahidrofurano. Esos cloruros de ácido pueden ser obtenidos mediante el uso de procedimientos alternativos, como los basados en el uso de cloruro de tionilo u oxiclورو de fósforo, bien conocidos por el experto en la materia. La condensación de cloruros de ácido en aminopirazoles es llevada a cabo típicamente un disolvente aprótico como tetrahidrofurano, tolueno o diclorometano en presencia de una base como DIPEA, piridina o

triethylamina.

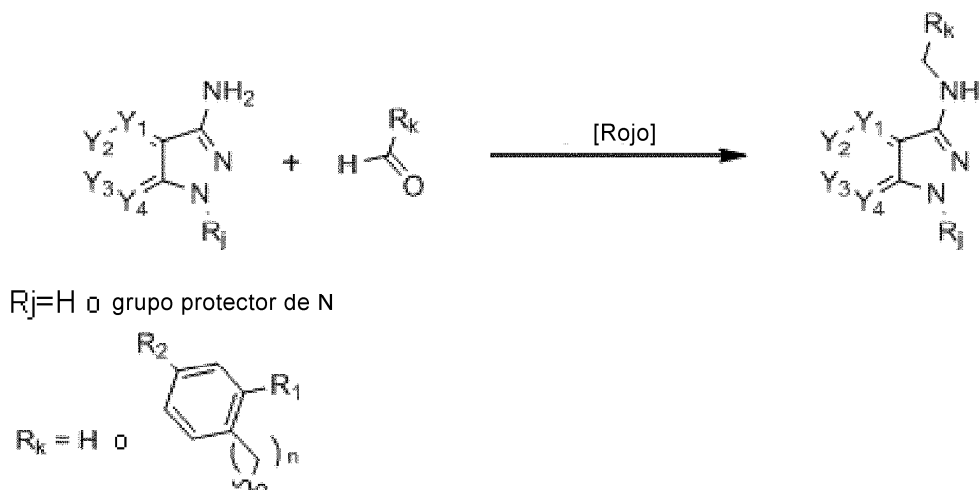
Alternativamente, el uso de una base como disolvente, en particular piridina, es una posibilidad.

- 5 Alternativamente, este tipo de reacción puede ser conducida en un sistema bifásico de acuerdo con el procedimiento bien conocido de Schotten-Baumann.

- 10 Alternativamente, la formación del enlace amida puede ser llevada a cabo a partir del 3-aminopirazol correspondiente y el ácido de interés, mediante el uso de condiciones de acoplamiento peptídico usando reactivos 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 comprendida entre -20°C y 100°C en un disolvente aprótico como tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano o cualquier disolvente con propiedades similares.

- 15 *Método E2:*

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



20

Diagrama 17

- 25 Las reacciones aminación reductora son típicamente llevadas a cabo mezclando cantidades estequiométricas adecuadas de aminopirazol y aldehído en un disolvente 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 como NaBH_4 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ o NaBH_3CN . Esas reacciones son llevadas a cabo típicamente a temperatura ambiente.

- 30 *Método E3:*

Los derivados que presentan una función 3-ureido o 3-tioureido son obtenidos por la reacción, presentada en el diagrama 18 a continuación, de un aminopirazol con un isocianato o isotiocianato obtenido de acuerdo con los procedimientos bien conocidos por el experto en la materia.

35

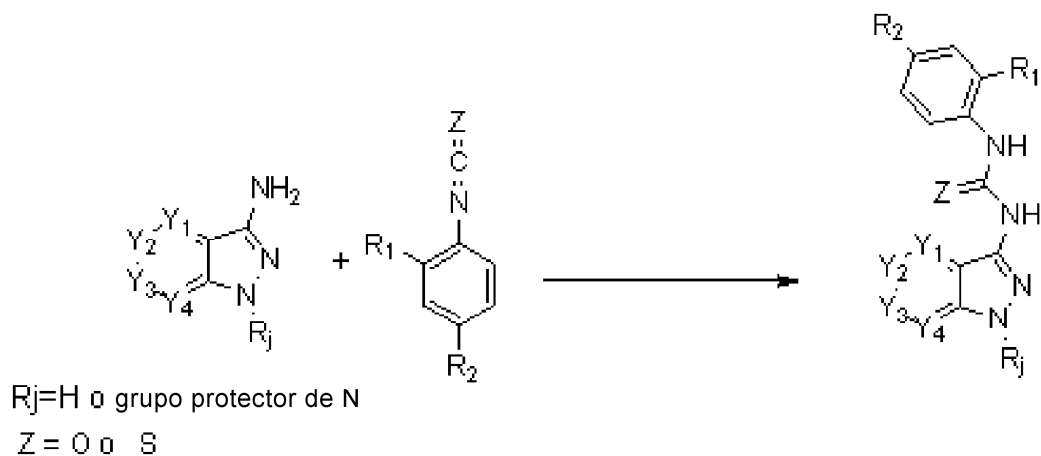


Diagrama 18

5 En una reacción típica, La mezcla de reacción es preparada en un disolvente aprótico polar o no polar como diclorometano, acetona, DMF, DMA, acetonitrilo, THF o dioxano llevada a temperaturas comprendidas entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente seleccionado. Si es necesario, recurrir a una base orgánica o inorgánica débilmente nucleófila puede resultar necesario. En este caso, el hidruro de sodio es una posible opción.

10 Método F: Desprotecciones y modificaciones postsintéticas

Método F1: desprotecciones

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

Los grupos protectores de terc-butilo o tritilo soportados por los anillos de pirazol son desplazados por la acción de un ácido fuerte, típicamente TFA, en un disolvente no polar como diclorometano o DCE.

20 *Método F2: reducciones de alquino*

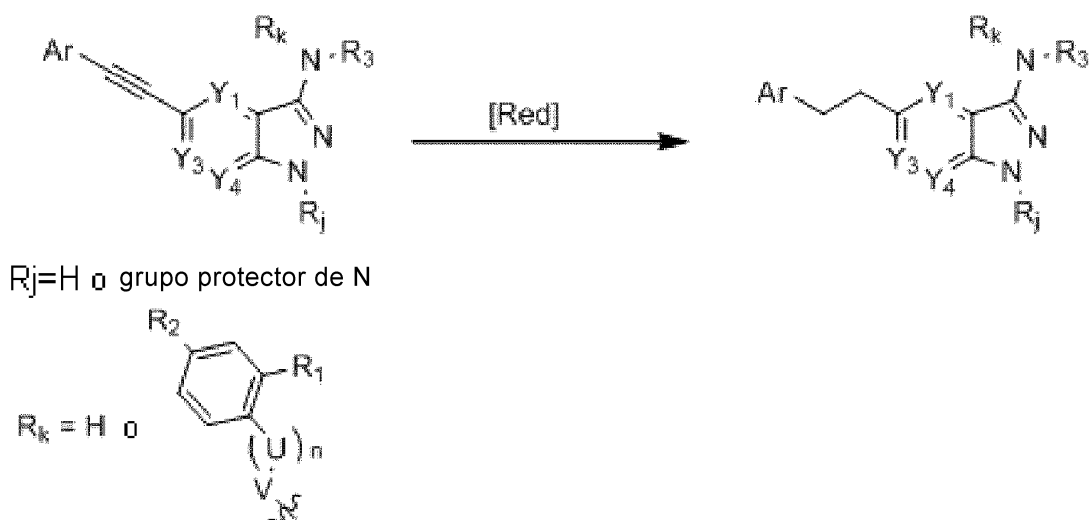


Diagrama 19

25 Las reacciones para reducir diaril alquinos a diaril alcanos son llevadas a cabo típicamente por hidrogenación

catalítica, bajo presión de hidrógeno, en presencia de catalizadores como PtO_2 , Pt, Pd/C, Ni o Rh. Alternativamente, es concebible el uso de DIBAL-H (hidruro de diisobutilaluminio) en presencia o ausencia de un catalizador como Cp_2TiCl_2 .

5 **Método F3: oxidación de sulfuros en sulfonas y sulfóxidos**

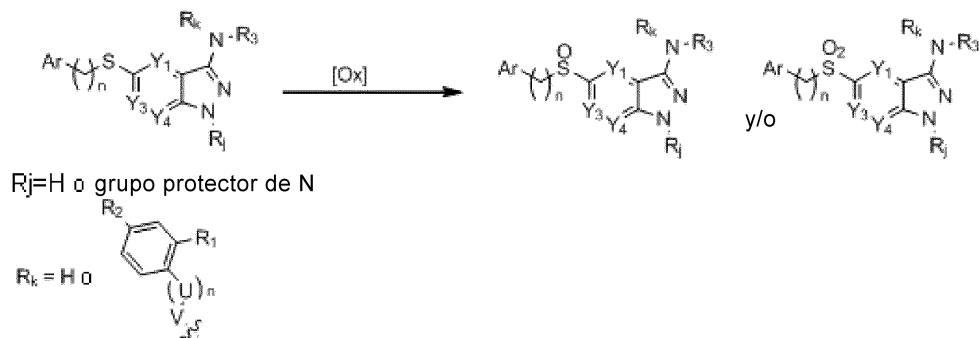


Diagrama 20

10 Las reacciones de oxidación de sulfuros en sulfóxidos son llevadas a cabo típicamente mediante el uso de oxone en una mezcla de disolventes polar como THF/MeOH o DMF/agua. Las temperaturas de reacción óptimas se encuentran típicamente entre 25°C y 50°C.

15 Están disponibles muchos procedimientos alternativos, y algunos posibilitan producir derivados semioxidados derivados, es decir sulfóxidos. Tales procedimientos alternativos incluyen el uso de m-CPBA, $\text{KMnO}_4/\text{MnO}_2$ en diclorometano, H_2O_2 (30%) en un medio bifásico y la presencia de un catalizador de transferencia de fase o un catalizador en forma de un complejo de urea (UHP).

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

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

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

25 **Ejemplos**

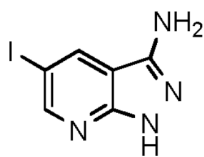
Son usadas las siguientes abreviaturas

- 30 DMSO Dimetilsulfóxido
 EI Impacto electrónico
 ES Pulverización electrónica
 LCMS Cromatografía de líquidos - espectrometría de masas
 mg miligramo
 35 ml mililitro
 RMN Resonancia magnética nuclear

I. Síntesis de los compuestos

40 **Ejemplos del procedimiento A1**

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



Ejemplo 1a: 2-hidroxi-5-yodonicotinonitrilo

5 Son añadidos 9 g (0,5 eq) de N-yodosuccinimida a temperatura ambiente a una disolución de 10 g (83 mmol) de 2-hidroxinicotinonitrilo en 150 ml de dimetilformamida anhidra. La mezcla de reacción es agitada a 60°C. Después de 30 minutos de agitación, son añadidos 9 g (0,5 eq) de N-yodosuccinimida y entonces la mezcla de reacción es agitada a 60°C durante 5 horas. El disolvente es evaporado y el precipitado formado es filtrado, enjuagado con agua y con dietil éter y entonces secado bajo vacío para proporcionar 18,5 g (90%) de 2-hidroxi-5-yodonicotinonitrilo en forma de un polvo beis.

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

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

Ejemplo 1b: 2-cloro-5-yodonicotinonitrilo

20 Son añadidos 30,7 ml (329 mmol) de oxiclورو de fósforo a 0°C y 6 gotas de ácido sulfúrico a 9 g (6,6 mmol) de 2-hidroxi-5-yodonicotinonitrilo. La mezcla de reacción es calentada a 110°C durante 5 horas y entonces a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción es vertida en un vaso de precipitados que contiene hielo y un poco de agua, y se forma un precipitado. La mezcla se deja regresar gradualmente a la temperatura ambiente y entonces es filtrada y enjuagada con agua. El sólido es secado para proporcionar 6,8 g (70%) de 2-cloro-5-yodonicotinonitrilo.

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

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

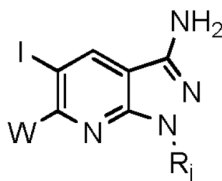
Ejemplo 1: 5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina

30 Es añadida hidracina (3,86 ml, 79 mmol) a temperatura ambiente a 7 g (26,5 mmol) de una disolución de 2-cloro-5-yodonicotinonitrilo en 25 ml de propan-2-ol. La mezcla de reacción es calentada a 85°C durante 7 horas y entonces a temperatura ambiente durante la noche. El sólido suspendido es filtrado, enjuagado con isopropanol y entonces con éter y secado en un horno a 50°C para proporcionar 6 g (87%) de 5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina.

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

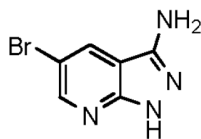
¹H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,12 (1H, s amplio, NH), 8,51 (1H, d, CH_{arom}), 8,45 (1H, d, CH_{arom}), 5,64 (2H, s amplio, NH₂).

40 Los siguientes compuestos fueron obtenidos de acuerdo con el mismo procedimiento.



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

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

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

10 Son añadidos 4,98 g (217 mmol) de sodio a 80 ml de metanol anhidro. El medio de reacción es agitado a temperatura ambiente durante 10 minutos y entonces son añadidos 10 g (72,2 mmol) de 2-cloronicotinonitrilo a 0°C. El medio de reacción es agitado a 25°C durante 16 horas. La reacción es hidrolizada añadiendo lentamente agua a 0°C. Después de retornar a la temperatura ambiente, el precipitado obtenido es filtrado, enjuagado con agua y entonces secado a 50°C para proporcionar 7,85 g (81%) de 2-metoxi-nicotinonitrilo en forma de un sólido amarillo.

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

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

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

20 Son añadidos 12,23 g (149 mmol) de sodio acetato y entonces 7,66 ml (149 mmol) de bromo a 0°C a 10 g (74,6 mmol) de una disolución de 2-metoxi-nicotinonitrilo en 29 ml de ácido acético. La mezcla de reacción es calentada a 70°C durante la noche. Después de retornar a la temperatura ambiente, el medio de reacción es añadido a un baño de hielo y el precipitado obtenido es filtrado, enjuagado con agua y entonces secado a 50°C para proporcionar 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

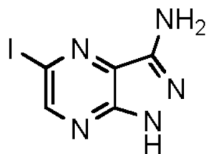
¹H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,61 (1H, d, CH_{arom}), 8,60 (1H, d, CH_{arom}), 3,98 (3H, s, CH₃)

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

35 Son añadidos 35 ml (23,47 mmol) de hidracina a temperatura ambiente a 5 g (23,47 mmol) de 5-bromo-2-metoxinicotinonitrilo. El medio de reacción es llevado a 100°C durante 3 horas. Después de retornar a la temperatura ambiente, el precipitado obtenido es filtrado, enjuagado con agua y entonces secado a 50°C para proporcionar 3,6 g (72%) de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en forma de un sólido amarillo.

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

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

Ejemplos del procedimiento A2**Ejemplo 3: 5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piracin-3-amina****45 Ejemplo 3a: 3-amino-6-yodopiracin-2-carboxilato de metilo**

50 Son añadidos 1,5 equivalentes de N-yodosuccinimida a temperatura ambiente a 5 g (32,7 mmol) de una disolución de 3-aminopiracin-2-carboxilato de metilo en 25 ml de dimetilformamida. El medio de reacción es calentado a 65°C durante 1 hora, añadido junto con 0,5 equivalentes de N-yodosuccinimida y mantenido a 65°C durante 24 horas. Después de regresar a la temperatura ambiente, el disolvente es evaporado y entonces el producto es extraído

varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas son combinadas, lavadas con disolución de bisulfito de sodio al 10%, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas para proporcionar 8 g (88%) de 3-amino-6-yodopiracin-2-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo.

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

^1H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,50 (1H, s, CH_{arom}), 7,50 (2H, s amplio, NH_2), 3,20 (3H, s, CH_3).

10 **Ejemplo 3b: 3-amino-6-yodopiracin-2-carboxamida**

Son añadidos 30 ml de amoniaco en agua bajo agitación mecánica a 15 g (53,8 mmol) de una disolución de 3-amino-6-yodopiracin-2-carboxilato de metilo en 150 ml de metanol. El medio de reacción es agitado a 25°C durante 48 horas. Después de la evaporación del disolvente, el precipitado obtenido es filtrado, enjuagado con agua y entonces secado a 50°C para proporcionar 12,50 g de 3-amino-6-yodopiracin-2-carboxamida (88%) en forma de un sólido beis.

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

^1H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,35 (1H, s, CH_{arom}), 7,85 (1H, s amplio, NH), 7,60 (3H, s amplio, NH), 3,25 (3H, s, CH_3)

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

25 Son añadidos 13,59 ml (146 mmol) de oxocloruro de fósforo gota a gota a 0°C a 11 g (41,7 mmol) de una disolución de 3-amino-6-yodopiracin-2-carboxamida en 80 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante la noche y entonces vertida en un vaso de precipitados que contiene hielo y un poco de agua. El pH es ajustado a 8 con disolución de sosa 1N; se forma un precipitado. La mezcla se deja regresar gradualmente a la temperatura ambiente y entonces el sólido formado es filtrado, enjuagado con agua y secado a 50°C para proporcionar 10,50 g de N'-(3-ciano-5-yodopiracin-2-il)-N,N-dimetil formimidamida (84%) en forma de un sólido beis.

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

^1H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,69 (1H, s, CH_{arom}), 8,67 (1H, s, CH_{etilo}), 3,20 (3H, s, CH_3), 3,11 (3H, s, CH_3).

35 **Ejemplo 3d: 3-amino-6-yodopiracin-2-carbonitrilo**

40 Son añadidos 77 ml (77 mmol) de disolución de ácido clorhídrico 1M a 7,7 g (25,6 mmol) de N'-(3-ciano-5-yodopiracin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida. El medio de reacción es calentado a 50°C durante 4 horas y entonces agitado a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado formado es filtrado, enjuagado con agua y secado a 50°C para proporcionar 6 g (95%) de 3-amino-6-yodopiracin-2-carbonitrilo en forma de un sólido beis.

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

45 ^1H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,49 (1H, s, CH_{arom}), 7,53 (2H, s amplio, NH_2).

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

50 Son añadidos 64,3 ml de ácido clorhídrico a -5°C a 7,7 g (31,3 mmol) de 3-amino-6-yodopiracin-2-carbonitrilo. A esta temperatura, se le añade una disolución de nitrito de sodio (4,32 g, 62,6 mmol) disuelta en 9 ml de agua a la mezcla de reacción y es agitada durante 4 horas a -50°C y entonces a temperatura ambiente durante la noche. Es añadido otro equivalente de nitrito de sodio a la mezcla de reacción y el precipitado formado es filtrado, enjuagado con agua y secado a 50°C para proporcionar 3,65 g (44%) de 3-cloro-6-yodopiracin-2-carbonitrilo en forma de un sólido beis.

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

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

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

60 Son añadidos 0,74 ml (9,8 mmol) de hidracina a 2,6 g (9,80 mmol) de una disolución de 3-cloro-6-yodopiracin-2-carbonitrilo en 15 ml de butanol. La mezcla de reacción es calentada a 110°C durante 5 horas y entonces se deja a temperatura ambiente durante la noche. El sólido suspendido es filtrado, enjuagado con butanol y entonces secado

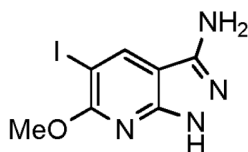
en un horno a 50°C para proporcionar 2,2 g (86%) de 5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piracin-3-amina en forma de un sólido marrón.

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

¹H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,59 (1H, s amplio, NH), 8,60 (1H, d, CH_{arom}), 5,83 (2H, s amplio, NH₂).

Ejemplos del procedimiento A3

10 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 es obtenido siguiendo el procedimiento de Ya. Yu. Yakunin *et al.*, Russian Chemical Bulletin, 1999, 48(1), 195-6 con un rendimiento total de 34%.

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

¹H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,72 (1H, s amplio, OH), 8,40 (1H, s, CH_{arom}), 4,29 (2H, q, CH₂), 2,64 (3H, s, CH₃), 1,30 (3H, t, CH₃).

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

Son añadidos 4,16 g (2 eq) de hidróxido de litio monohidratado a temperatura ambiente a una disolución de 11,8 g (49,5 mmol) de 5-ciano-2-hidroxi-6-(metiltio)nicotinato de etilo en 100 ml de etanol y 100 ml de agua. La mezcla de reacción es agitada a 60°C durante 2 horas. El etanol es evaporado y es añadida sosa acuosa 1N. La fase acuosa es lavada con acetato de etilo y entonces reacidificada añadiendo cloruro de hidrógeno acuoso 1N (pH=1). El precipitado formado es filtrado, enjuagado con agua y con dietil éter y entonces secado bajo vacío para proporcionar 9,9 g (95%) de ácido 5-ciano-2-hidroxi-6-(metiltio)nicotínico en forma de un polvo marrón.

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

¹H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,32 (1H, s, CH_{arom}), 2,61 (3H, s, CH₃).

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

Una disolución de 6 g (28,5 mmol) de ácido 5-ciano-2-hidroxi-6-(metiltio)nicotínico en 35 ml de difenil éter es agitada a 250°C durante 4 horas. Después de regresar a la temperatura ambiente, son añadidos 100 ml de ciclohexano y el medio de reacción es triturada durante 30 minutos. El sólido formado es filtrado, enjuagado perfectamente con ciclohexano y entonces secado bajo vacío para proporcionar 2,87 g (60%) de 6-hidroxi-2-(metiltio)nicotinonitrilo en forma de un polvo marrón.

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

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

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

Son añadidos 6 g (1,6 eq) de sulfato de plata y 4,58 g (1,5 eq) de yodo sucesivamente a una disolución de 2 g (12 mmol) de 6-hidroxi-2-(metiltio)nicotinonitrilo en 200 ml de etanol. El medio de reacción es agitado a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido es filtrado y el residuo enjuagado perfectamente con metanol. El filtrado es evaporado y entonces tomado en acetato de etilo. La fase orgánica es lavada con agua tres veces, secada sobre sulfato de magnesio y evaporada para proporcionar 3,18 g (90%) de 6-hidroxi-5-yodo-2-(metiltio)nicotinonitrilo en

forma de un polvo amarillo.

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

5 ^1H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,96 (1H, s amplio, OH), 8,38 (1H, s, CH_{arom}), 2,62 (3H, s, CH_3).

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

10 Son añadidos 905 μl (2 eq) de yoduro de metilo y 2,1 g (1,05 eq) de carbonato de plata sucesivamente a una disolución de 2,12 g (7,26 mmol) de 6-hidroxi-5-yodo-2-(metiltio)nicotinonitrilo en 20 ml de 1,4-dioxano. El medio de reacción es agitado a 60°C durante 5 horas. El sólido es filtrado y el residuo enjuagado perfectamente con metanol. El filtrado es evaporado y el residuo purificado por cromatografía en columna de sílice (4:6 diclorometano/ciclohexano como eluyente) para proporcionar 1,52 g (68%) de 5-yodo-6-metoxi-2-(metiltio)nicotinonitrilo en forma de un polvo blanco.

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

^1H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,50 (1H, s, CH_{arom}), 4,04 (3H, s, CH_3), 2,63 (3H, s, CH_3).

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

25 Son añadidos 1,42 g (1,1 eq) de 70% 3-cloroperbenzoico ácido a una disolución de 1,6 g (5,23 mmol) de 5-yodo-6-metoxi-2-(metiltio)nicotinonitrilo en 20 ml de diclorometano. El medio de reacción es agitado a temperatura ambiente durante 1 hora. Es añadido acetato de etilo y la fase orgánica es lavada con disolución saturada de bicarbonato de sodio, secado sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar 1,63 g (97%) de 5-yodo-6-metoxi-2-(metilsulfonil)nicotinonitrilo en forma de un polvo blanco el cual también puede contener 5-yodo-6-metoxi-2-(metilsulfonil)nicotinonitrilo en pequeñas porciones (<20%). Si es necesario, la mezcla es usada tal cual en las siguientes etapas.

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

^1H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,86 (1H, s, CH_{arom}), 4,05 (3H, s, CH_3), 2,95 (3H, s, CH_3).

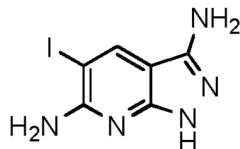
35 **Ejemplo 4: 5-yodo-6-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina**

40 Son añadidos 294 μl (1,2 eq) de hidracina monohidratado a una disolución de 1,63 g (5,05 mmol) de 5-yodo-6-metoxi-2-(metilsulfonil)nicotinonitrilo en 30 ml de 2-propanol. El medio de reacción es agitado a 80°C durante 9 horas. Después de regresar a la temperatura ambiente, el sólido formado es filtrado y enjuagado con 2-propanol para proporcionar 1,14 g (78%) de 5-yodo-6-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en forma de un polvo blanco.

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

^1H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,87 (1H, s, NH), 8,49 (1H, s, CH_{arom}), 5,49 (2H, s amplio, H_2), 3,90 (3H, s, CH_3).

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



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

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

^1H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 9,60 (1H, s amplio, NH), 8,66 (1H, s, CH), 8,33 (1H, s amplio, NH), 7,43 (1H, s amplio, NH), 4,08 (2H, q, CH_2), 3,82-4,02 (2H, m, CH_2), 3,55-3,78 (2H, m, CH_2), 3,24-3,42 (2H, m, CH_2), 3,98-3,17

(2H, m, CH₂), 2,81 (3H, s, CH₃), 1,19 (3H, t, CH₃).

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

5 Son añadidos 2,73 ml (1 eq) de yoduro de metilo a una disolución de 14,2 g (43,8 mmol) 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 es agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y entonces a 75°C durante 20 horas. Después de regresar a la temperatura ambiente, es añadida agua y el sólido formado es filtrado y secado bajo vacío para proporcionar 10,31 g (100%) de 2-amino-5-ciano-6-(metiltio)nicotinato de etilo en forma de un polvo beis.

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

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

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

20 Son añadidos 3,08 g (2 eq) de hidróxido de litio monohidratado a temperatura ambiente a una disolución de 8,7 g (36,7 mmol) de 2-amino-5-ciano-6-(metiltio)nicotinato de etilo en 87 ml de etanol y 87 ml de agua. La mezcla de reacción es agitada a 60°C durante 2 horas. El etanol es evaporado y es añadida sosa acuosa 1N. La fase acuosa es lavada con acetato de etilo y entonces reacidificada añadiendo cloruro de hidrógeno acuoso 1N (pH=1). El precipitado formado es filtrado, enjuagado con agua y con dietil éter y entonces secado bajo vacío para proporcionar 7,67 g (cuantitativo) de ácido 2-amino-5-ciano-6-(metiltio)nicotínico en forma de un polvo marrón.

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

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

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

35 Una disolución de 3 g (14,3 mmol) de ácido 2-amino-5-ciano-6-(metiltio)nicotínico en 30 ml de difenil éter es agitada a 255°C durante 60 horas. Después de regresar a la temperatura ambiente, son añadidos 60 ml de ciclohexano y el medio de reacción es triturado durante 30 minutos. El sólido formado es filtrado y entonces enjuagado perfectamente con ciclohexano. El sólido es redisoluelto en acetato de etilo y entonces La fase orgánica es lavada con agua, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y entonces evaporada para proporcionar 1,32 g (55%) de 6-amino-2-(metiltio)nicotinonitrilo en forma de un polvo marrón.

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

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

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

50 Son añadidos 3,75 g (1,5 eq) de sulfato de plata y 2,85 g (1,4 eq) de yodo sucesivamente a una disolución de 1,32 g (8,02 mmol) de 6-amino-2-(metiltio)nicotinonitrilo en 65 ml de etanol. El medio de reacción es agitado a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido es filtrado y el residuo enjuagado perfectamente con metanol. El filtrado es evaporado y redisoluelto en acetato de etilo. La fase orgánica es lavada con agua tres veces, secada sobre sulfato de magnesio y evaporada para proporcionar 1,89 g (81%) de 6-amino-5-yodo-2-(metiltio)nicotinonitrilo en forma de un polvo marrón.

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

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

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

60 Son añadidos 1,77 g (1,1 eq) de 70% de ácido 3-cloroperbenzoico a una disolución de 1,89 g (6,51 mmol) de 6-amino-5-yodo-2-(metiltio)nicotinonitrilo en 60 ml de diclorometano. El medio de reacción es agitado a temperatura ambiente durante 1 hora. Es añadido acetato de etilo y la fase orgánica es lavada con disolución saturada de bicarbonato de sodio, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar 1,5 g (75%) de 6-

amino-5-yodo-2-(metilsulfinil)nicotinonitrilo en forma de un polvo blanco el cual también puede contener 6-amino-5-yodo-2-(metilsulfinil)nicotinonitrilo en pequeñas porciones (<20%). Si es necesario, la mezcla es usada tal cual en las siguientes etapas.

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

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

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

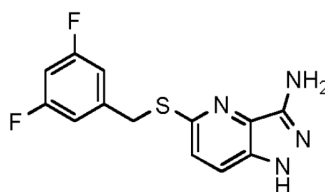
Son añadidos 275 µl (2 eq) de hidracina monohidratado a una disolución de 872 mg (2,84 mmol) de 6-amino-5-yodo-2-(metilsulfinil)nicotinonitrilo en 11 ml de 2-propanol. El medio de reacción es agitado a 80°C durante 3 horas. Se añade agua y el producto es extraído con acetato de etilo. La fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada. El residuo es triturado en un mínimo de diisopropilo éter. El sólido es filtrado para proporcionar 15 523 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

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

Ejemplos del procedimiento B1

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



Ejemplo 6a: 6-cloro-3-nitropicolinonitrilo

30 Es mezclada 2,6-dicloro-3-nitropiridina (5,18 mmol, 1 g) con 5 ml de N-metil-2-pirrolidiona en un reactor de microondas. La mezcla de reacción es calentada a 180°C durante 15 minutos (6 bar). El producto de reacción crudo es disuelto en acetato de etilo, filtrado y lavado varias veces usando una fase acuosa. La fase orgánica es recogida, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada en seco. El producto crudo así obtenido es purificado por 35 cromatografía sobre gel de sílice (heptano/AcOEt) para proporcionar, después de la concentración, 0,62 g (65%) de un aceite marrón.

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

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

Es añadido un equivalente de NaSH:H₂O a una disolución de 6-cloro-3-nitropicolinonitrilo (5,45 mmol, 1 g) en 20 ml de EtOH. El color resulta anaranjado. El medio de reacción es agitado a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto de reacción crudo es entonces concentrado, redissuelto en acetato de etilo y extraído varias veces usando 45 una fase acuosa ácida (HCl 1N) y entonces una fase neutra. La fase orgánica es concentrada y el producto de reacción crudo recristalizado en acetona para proporcionar 0,64 g (79%) de cristales amarillos.

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

50 **Ejemplo 6c: 6-(3,5-difluorobenciltio)-3-nitro-picolinonitrilo**

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

55

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

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

5

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

Una mezcla de 6-(3,5-difluorobenciltio)-3-nitropicolinonitrilo (0,05 g, 0,163 mmol) y PtO₂ (0,739 mg, 3,25 μmol) en 10 ml de MeOH es colocada bajo agitación a presión atmosférica de hidrógeno durante 2 horas. El catalizador es filtrado, la disolución es concentrada y el residuo así obtenido es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt/heptano) para proporcionar, después de la concentración, 0,04 g (83%) de cristales blancos.

10

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

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

15

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

Son colocados una mezcla de 3-amino-6-(3,5-difluorobenciltio)picolinoamida (2,37 mmol, 0,7 g) y P₂Cl₅ (9,48 mmol, 1,346 g), 20 ml de tolueno y 1 ml de disolvente iónico (tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio) en un reactor de microondas y entonces se calienta a 140°C durante 30 minutos. El producto de reacción crudo es entonces concentrado bajo presión reducida y los cristales anaranjados así obtenidos son redissueltos en acetato de etilo y lavados usando disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y entonces concentrada para proporcionar 0,7 g de un aceite marrón. Este producto de reacción crudo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt/heptano + 0,1% de NEt₃) para proporcionar, después de la concentración, 0,15 g (23%) de cristales anaranjados.

20

25

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

30

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

Es añadida gota a gota una disolución de NaNO₂ enfriada a 0°C en 3 ml de agua a una disolución de 3-amino-6-(3,5-difluorobenciltio)picolinonitrilo a 0°C (1,587 mmol, 0,44 g) en 15 ml de disolución de HCl 6 N. Después de 15 minutos, es añadida gota a gota una disolución de SnCl₂·2H₂O diluida en 4 ml de HCl 12 N enfriada a 0°C. El medio de reacción es entonces agitado a 25°C durante 1 hora. La disolución es extraída con acetato de etilo y entonces lavada usando disolución saturada de NaHCO₃ y a continuación disolución saturada de NaCl. La fase orgánica es recogida, secada sobre sulfato de magnesio y a continuación concentrada bajo presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt/heptano) para proporcionar, después de la concentración de las fases orgánicas, 0,07 g (15%) de cristales negros.

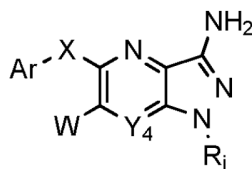
35

40

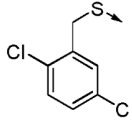
¹H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,64 (1H, s, NH), 7,63 (1H, d, CH_{arom}), 7,21 (2H, m, CH_{arom}), 7,13 (1H, d, CH_{arom}), 7,04 (1H, m, CH_{arom}), 5,38 (2H, s, NH₂), 4,51 (2H, s, CH₂).

45

Los siguientes compuestos son obtenidos por un procedimiento similar:



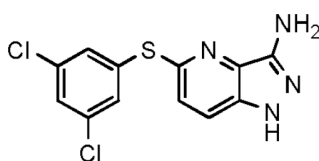
Ej**	ArX	W	Y ₄	R _j	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa MH ⁺
6-2		H	CH	H	5-(2,5-difluorobenciltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	5% 4 etapas	293,0

6-3		H	CH	H	5-(2,5-diclorobenciltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	3% 4 etapas	324,0
-----	---	---	----	---	--	----------------	-------

** ¹H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 6-2: 11,65 (1H, s, NH), 7,64 (1H, dd, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,42-7,51 (1H, m, CH_{arom}), 7,20-7,25 (1H, m, CH_{arom}), 7,14 (1H, dd, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,01-7,11 (1H, m, CH_{arom}), 5,37-5,41 (2H, m, NH₂), 4,49 (2H, s), 6-3: 11,65 (1H, s, NH), 7,83 (1H, m, CH_{arom}), 7,61 (1H, dd, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,50 (1H, m, CH_{arom}), 7,28-7,32 (1H, m, CH_{arom}), 7,10 (1H, dd, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,01-7,11 (1H, m, CH_{arom}), 5,42 (2H, s, NH₂), 4,47 (2H, s).

Ejemplos del procedimiento B2

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



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

Una mezcla de 6-cloro-3-nitropicolinonitrilo (3,70g, 0,02 mol), 3,5-diclorobenzenetiol (3,60 g, 0,02 mol) y K₂CO₃ (5,6 g, 0,04 mol) en 100 ml de acetonitrilo es llevada a 70°C durante 16 horas. El producto de reacción crudo es diluido en una fracción de acetato de etilo y lavado usando una fase acuosa. La fase orgánica es secada con sulfato de sodio y el residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt/éter de petróleo) para proporcionar 5,4 g (80%) de un sólido amarillo.

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

Son añadidos 10 ml de HCl concentrado a una disolución de 6-(3,5-diclorofeniltio)-3-nitropicolinonitrilo (3,4 g, 0,01 mol) en 50 ml de metanol bajo agitación. El medio de reacción es sometido a reflujo, añadido junto con 1,68 g (0,03 mol) de hierro y agitado durante 10 minutos. Después de regresar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción es añadida junto con 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. El pH es ajustado a 10 usando disolución de sosa al 30% y la fase orgánica es extraída y entonces secada sobre sulfato de sodio anhidro antes de ser concentrada. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar, después de la concentración de las fracciones, 2,82 g (91%) de un sólido amarillo.

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

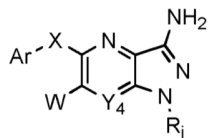
Ejemplo 7: 5-(3,5-diclorofeniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina

Se añade una disolución de 350 mg de NaNO₂ (5,07 mmol) en agua (2 ml) a una disolución con agitación de 1,5 g de 3-amino-6-(3,5-diclorofeniltio)picolinonitrilo (5,07 mmol) en 100 ml de 50% ácido sulfúrico a 0°C. La mezcla es agitada durante 20 minutos a 0-5°C. Entonces se añade una disolución de 2,9 g de SnCl₂·2H₂O (12,7 mmol, 2,5 eq) en ácido clorhídrico (solución 12N, 10 ml) y la disolución es agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido formado es filtrado y entonces lavado dos veces con 20 ml de agua. El sólido es suspendido en 100 ml y el pH es ajustado a 10 añadiendo disolución de sosa al 30%. La fase orgánica es separada y entonces secada sobre sulfato de sodio anhidro antes de ser concentrada bajo vacío. Después de la recristalización es obtenido un sólido amarillo claro en acetato de etilo (470 mg, 34%).

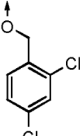
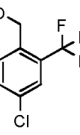
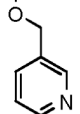
LCMS m/z 311 (M+H+).

¹H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,91 (1H, s amplio, nH), 7,79 (1H, d, CH_{arom}), 7,55 (1H, s, CH_{arom}), 7,36 (2H, s, CH_{arom}), 7,33 (1H, m, CH_{arom}), 5,42 (2H, s, NH₂).

Los siguientes compuestos son obtenidos por un procedimiento similar:

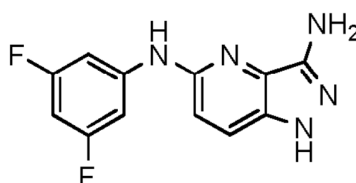


Ej**	ArX	Y ₄	W	R _j	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa MH ⁺
7-1		CH	H	H	5-(3,5-difluorobenciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	28%	277
7-2		CH	H	H	5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	33% 3 etapas	278,9
7-3		CH	H	H	5-(2,4-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	24% 3 etapas	279,0
7-4		CH	H	H	5-(2,4-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	24% 3 etapas	311,0
7-5		CH	H	H	5-(2-(trifluoro metil)feniltio)-1H-pirazolo[4,3-b] piridin-3-amina	17% 3 etapas	311,0
7-6		N	H	H	5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piracin-3-amina	6% 7 etapas	279,9
7-7		N	H	H	5-(2,4-diclorofeniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piracin-3-amina	4% 7 etapas	311,9
7-8		N	H	H	5-(2-(trifluoro metil)feniltio)-1H-pirazolo[4,3-b] piracin-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

Ej**	ArX	Y ₄	W	R _i	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa MH ⁺
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)enciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	8% 3 etapas	343,1
7-13		CH	H	H	5-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	6% 3 etapas	342,1

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

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



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

Una mezcla de 6,5 g de 6-cloro-3-nitropicolinonitrilo (0,065 mol) y 6,2 g de 3,5-difluoroanilina (0,048 mol) en 100 ml de tolueno es calentada a 70°C durante 5 horas. El producto de reacción crudo es diluido en una fracción de acetato de etilo y lavado usando disolución saturada de NaCl. La fase orgánica es secada con sodio sulfato y el residuo purificado por cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt/éter de petróleo) para proporcionar 3,9 g (33%) de un sólido amarillo.

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

Son añadidos 10 ml de HCl concentrado a una disolución de 6-(3,5-diclorofenil)-3-nitropicolinonitrilo (3,9 g,

0,0141 mol) en 150 ml de etanol bajo agitación. El medio de reacción es sometido a reflujo, añadido junto con 2,4 g de hierro (0,0423 mol) y agitado a 80°C durante 1 hora. Después de retornar a 0°C el pH es ajustado a 8 usando disolución de sosa 1N y el medio de reacción es filtrado sobre Celite. La mezcla de reacción es añadida junto con 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de metanol. La fase orgánica es extraída y la fase acuosa es extraída varias veces con fracciones de acetato de etilo. Las fases orgánicas son combinadas y entonces secadas sobre sulfato de sodio anhidro antes de ser concentradas para proporcionar, después de la concentración, 2,3 g (66%) de un sólido marrón.

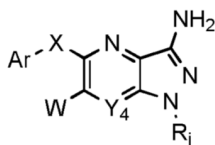
Ejemplo 8: 5-(3,5-difluorofenilamino)-1H-pirazolo-[4,3-b]piridin-3-amina

Es añadida, gota a gota, una disolución de 713 mg de NaNO₂ (10,3 mmol) en agua (5 ml) a una disolución con agitación de 2,3 g de 3-amino-6-(3,5-difluorofenilamino)picolinonitrilo (9,4 mmol) en 100 ml de ácido clorhídrico 6N a 0°C. La mezcla es agitada durante 20 minutos a 0-5°C. Entonces es añadida gota a gota una disolución de 5,3 g de SnCl₂·2H₂O (23,5 mmol, 2,5 eq) en ácido clorhídrico (solución 12N, 30 ml) y la disolución es agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. El medio de reacción es entonces enfriado a 0°C y basificado a pH 8 usando disolución de sosa al 30%. La mezcla es extraída con acetato de etilo y lavada usando disolución saturada de NaCl y la fase orgánica es secada sobre sulfato de sodio anhidro antes de ser concentrada bajo vacío. El residuo es purificado por cromatografía en columna de sílice (AcOEt). Es obtenido un sólido amarillo claro (530 mg, 22%).

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

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

Los siguientes compuestos son obtenidos por un procedimiento similar:

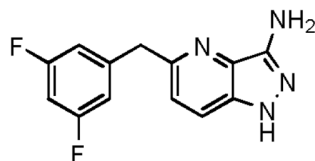


Ej**	ArX	Y ₄	W	R _j	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa MH ⁺
8-1		CH	H	H	N-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3,5-diamina	4% 4 etapas	262,0
8-2		CH	H	H	N-(2,5-diclorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina-3,5-diamina	9% 4 etapas	294,0

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

Ejemplo del procedimiento B3

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



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

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

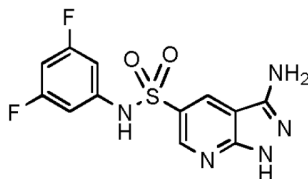
Ejemplo 9b: 6-(3,5-difluorobencil)-3-nitropicolino-nitrilo

5 **Ejemplo 9c: 3-amino-6-(3,5-difluorobencil)picolino-nitrilo**

Ejemplo del procedimiento B4

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

10



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

15 Son añadidos 2,74 g (9,64 mmol) de 2-cloro-5-(clorosulfonil)nicotinato de etilo en una disolución en 20 ml de diclorometano anhidro, gota a gota a 0°C, a una mezcla de 623 mg (4,82 mmol) de 3,5-difluoroanilina y 1,68 ml (12,05 mmol) de trietilamina diluida en 10 ml de diclorometano anhidro. La disolución es agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente es evaporado para proporcionar un sólido marrón claro. El sólido es triturado en 20 ml de metanol, filtrado y entonces enjuagado con 3 ml de metanol para proporcionar 2,85 g de un sólido blanco.

20

Este sólido es redisoluto en 25 ml de tetrahidrofurano y es añadido junto con una disolución de 0,421 g (10,04 mmol) de hidróxido de litio monohidratado en 10 ml de agua.

25 La mezcla de reacción se deja bajo agitación durante 3 horas a 35°C y entonces es diluida en agua, acidificada con ácido clorhídrico 1 N y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica es recogida, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada para proporcionar 1,12 g de ácido 5-(N-(3,5-difluorofenil)sulfamoil)nicotínico en forma de un sólido anaranjado (rendimiento=67%).

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

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

35 Son añadidos 0,288 ml (3,87 mmol) de cloruro de tionilo y una gota de DMF sucesivamente a 0,450 g (1,29 mmol) de ácido 2-cloro-5-(N-(3,5-difluorofenil)sulfamoil)nicotínico en 5 ml de tolueno anhidro. La mezcla es colocada bajo agitación, a reflujo de tolueno, durante 2 horas. La mezcla de reacción de cloruro de ácido es entonces añadida gota a gota a una disolución con hielo, 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 es extraído varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas son secadas sobre sulfato de sodio anhidro y entonces concentradas. Se obtienen 0,315 g de 2-cloro-5-(N-(3,5-difluorofenil)sulfamoil)nicotinamida en forma de un sólido marrón claro (rendimiento=72%).

40

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

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

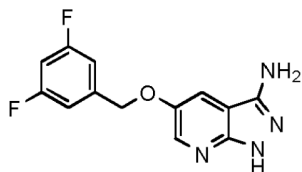
50 Se añaden 3,4 ml (36,2 mmol) de cloruro de fosforilo y una gota de ácido sulfúrico concentrada a 0,315 g (0,906 mmol) de 2-cloro-5-(N-(3,5-difluorofenil)sulfamoil)nicotinamida. La mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a 90°C y entonces se añade gota a gota a hielo. el sólido marrón es filtrado, enjuagado con agua y entonces secado bajo 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%).

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

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

5 Se añaden 0,377 ml (2,63 mmol) de hidracina al 35% a 0,217 g (0,658 mmol) de 6-cloro-5-ciano-N-(3,5-difluorofenil)piridin-3-sulfonamida diluida en 6 ml de isopropanol. La disolución es calentada a 75°C durante 2 horas. El disolvente es evaporado para proporcionar 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%).

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

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

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

Ejemplo 11a: 5-hidroxicotinonitrilo

20 Una mezcla de 1 g de 5-metoxinicotinonitrilo (7,46 mmol) y 8,62 g de clorhidrato de piridina es calentada a 200°C durante 2 horas. El producto de reacción crudo es diluido en una fracción de agua varias veces con dietil éter. La fase acuosa es basicada añadiendo bicarbonato de sodio y entonces extraída nuevamente con dietil éter. La fase orgánica es secada y entonces concentrada para proporcionar 850 mg de 5-hidroxicotinonitrilo (95%) en forma de un sólido beis.

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

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

Ejemplo 11b: 5-(3,5-difluorobenciloxi)nicotino-nitrilo

35 Son añadidos gradualmente 876 mg (2 eq) de hidruro de sodio a 0°C bajo nitrógeno a una disolución de 865 mg de 5-hidroxicotinonitrilo (7,2 mmol) en 15 ml de dimetilacetamida. La mezcla es agitada 10 min a 0°C antes de añadir 2,24 g (1,5 ac) de bromuro de 3,5-difluorobencilo. La mezcla es colocada bajo agitación durante 2,5 horas adicionales antes de ser diluida en una fracción de acetato de etilo y es lavada con fracciones acuosas. Las fases orgánicas son aisladas, secadas y concentradas. El residuo sólido obtenido es recrystalizado en metanol para proporcionar 1,1 g (68% de 5-(3,5-difluorobenciloxi) nicotinonitrilo en forma de un polvo beis.

40 LCMS: m/z 247,11 (M+H+).

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

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

45 Son añadidos 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 es agitado durante 20 horas mientras se forma un precipitado progresivamente. Este sólido es entonces filtrado y lavado para proporcionar 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+).

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

55 Una mezcla de 650 mg de 1-óxido de 3-ciano-5-(3,5-difluorobenciloxi)piridina en 2,3 ml de POCl₃ con unas cuantas

gotas de H₂SO₄ añadidas es calentada a 110°C durante 1H30. El medio de reacción crudo es entonces vertido en hielo y el precipitado así formado es aislado por filtración y secado bajo vacío para proporcionar 600 mg de un sólido beis en forma de una mezcla de regioisómeros que comprenden principalmente el 2-cloro-5-(3,5-difluorobenciloxi)nicotinonitrilo deseado que es usado sin mayor purificación.

5

LCMS: m/z 281,02 (M+H⁺).

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

10 Son añadidos 313 mg de hidrato de hidracina (5 eq) a una disolución de 1,6 g de 2-cloro-5-(3,5-difluorobenciloxi)nicotinonitrilo (450 μmol) en 10 ml de propan-2-ol. La mezcla de reacción es calentada a 100°C durante 6 horas. Conduciendo después de regresar a la temperatura ambiente una precipitación, el medio de reacción crudo es filtrado, el sólido es eliminado y el filtrado es evaporado hasta sequedad. Es entonces purificado por cromatografía sobre columna de sílice eluido con un gradiente de acetato de etilo y metanol, mientras que la fracción adicional es aislada, concentrada y suspendida nuevamente en una pequeña fracción de metanol bajo agitación. El sólido así obtenido es aislado y secado para proporcionar 221 mg de 5-(3,5-difluorobenciloxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en forma de un sólido beis que es usado sin mayor purificación.

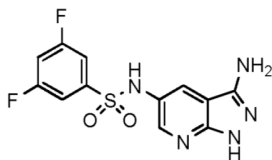
15

LCMS: m/z 277,07 (M+H⁺).

20

Ejemplo del procedimiento B6

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



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

30 Son añadidos 1,132 g (5,32 mmol) de 3,5-cloruro de difluorobencen-1-sulfonilo bajo argón a una disolución de 545 mg (3,55 mmol) de 5-amino-2-cloronicotinnitrilo en 20 ml de una mezcla 1:1 de THF anhidro y piridina. El medio de reacción es calentado a 70°C durante 3 horas y dejado 12 horas adicionales bajo agitación a temperatura ambiente. El disolvente es evaporado hasta sequedad y el producto de reacción crudo es redisoluto en acetato de etilo y lavado con varias fracciones acuosas. La fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, concentrada y entonces purificada por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 784 mg (67%) de N-(6-cloro-5-cianopiridin-3-il)-3,5-difluorobencen-sulfonamida.

30

35 ¹H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 11,39 (1H, s amplio, NH), 8,34 (1H, m, CH_{arom}), 8,10 (1H, m, CH_{arom}), 7,67 (1H, m, CH_{arom}), 7,59 (2H, m, CH_{arom}).

35

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

40 Son añadidos 1,786 g (35,7 mmol) de hidrato de hidracina bajo argón a una disolución de 784 mg (2,38 mmol) de N-(6-cloro-5-cianopiridin-3-il)-3,5-difluorobencen-sulfonamida en 6 ml de etanol. La disolución es calentada a 100°C durante 20 horas y entonces enfriada a temperatura ambiente. El disolvente es evaporado para proporcionar 810 mg de N-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3,5-difluorobencen-sulfonamida (100%) el cual es usado sin mayor purificación en las siguientes etapas.

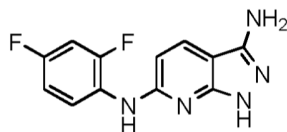
45

LCMS: m/z 326,07 (M+H⁺).

Ejemplo del procedimiento C1

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

50



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

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

10 Son añadidos por goteo 15,26 ml (1,2 eq) de 2-metilpropan-2-olato de potasio y entonces 9,03 g (1,2 eq) de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-trifluorometilsulfonilmetansulfon-amida a una disolución de 3,5 g (21,06 mmol) de 6-hidroxi-2-(metiltio)nicotinonitrilo en 180 ml de tetrahidrofurano bajo nitrógeno. La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 2h45. Se añade agua y el producto es extraído con acetato de etilo. La fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y evaporada para proporcionar un sólido anaranjado. El producto es purificado sobre una columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/diclorometano 5:5) para proporcionar 5,31 g (85%) de trifluorometansulfonato de 5-ciano-6-(metiltio)piridin-2-ilo en forma de un sólido amarillo.

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

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

20 Son añadidos 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 mmol) de trifluorometansulfonato de 5-ciano-6-(metiltio)piridin-2-ilo en 30 ml de 1,4-dioxano. El medio es desgasificado durante 5 minutos bajo argón antes de añadir 0,25 g (0,06 eq) de 2,2'-bis(difenilfosfino)-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 es agitado a 100°C durante 2 horas. Después de regresar a la temperatura ambiente, son añadidos acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y evaporada. El residuo obtenido es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 8:2 entonces 7:3) para proporcionar 1,52 g (82%) de 6-(2,4-difluorofenilamino)-2-(metiltio)nicotino-nitrilo en forma de un sólido blanco.

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

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

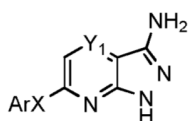
Ejemplo 12: N6-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,6-diamina

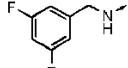
35 Son añadidos 769 mg (3,12 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzoico (mCPBA) bajo argón a una disolución con agitación de 786 mg (2,83 mmol) de 6-(2,4-difluorofenilamino)-2-(metiltio)nicotinonitrilo en 25 ml de diclorometano. El medio de reacción es agitado 1 hora a temperatura ambiente antes de añadir a una fracción de acetato de etilo y lavada esta fase orgánica con una disolución saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas son secadas sobre sulfato de magnesio y evaporadas hasta sequedad. El producto de reacción crudo es disuelto nuevamente en 10 ml de propanol y son añadidos 2 equivalentes de clorhidrato de hidracina de en agua. La mezcla es calentada a 90°C durante 6 horas antes de ser diluida en agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y evaporada hasta sequedad antes de ser purificada por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 495 mg de N6-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,6-diamina en forma de un sólido amarillo-anaranjado (67%).

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

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

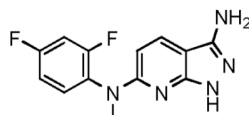
El siguiente compuesto es obtenido por un procedimiento similar:



Ej**	ArX	Y ₁	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa MH ⁺
12-1		CH	N6-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,6-diamina	70%	276,15

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

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



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

- 10 Son añadidos 3,05 ml (5,04 mmol) de 2-metilpropan-2-olato de potasio y entonces 286 µl (1,8 eq) de yodometano por goteo bajo nitrógeno a una disolución de 700 mg (2,52 mmol) de 6-(2,4-difluorofenilamino)-2-(metiltio)nicotinonitrilo en 20 ml de N,N-dimetil formamida. El medio de reacción es agitado a temperatura ambiente durante 24 horas y entonces son añadidos 126 µl (0,8 eq, 2,02 mmol) de yodometano. El medio de reacción es agitado a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. Se añade agua y el producto es extraído con acetato de etilo. La fase orgánica
- 15 es secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada, y evaporada para proporcionar 660 mg (90%) de 6-((2,4-difluorofenil)(metil)amino)-2-(metiltio)nicotinonitrilo en forma de un sólido marrón.

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

- 20 ¹H RMN: 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, CH₃), 2,42 (3H, s, CH₃).

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

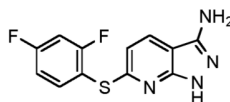
- 25 Son añadidos 452 mg (1,84 mmol) de mCPBA bajo argón a una disolución con agitación de 486 mg (1,67 mmol) de 6-((2,4-difluorofenil)(metil)amino)-2-(metiltio)nicotino-nitrilo en 15 ml de diclorometano. El medio de reacción es agitado 30 min a temperatura ambiente antes de añadir una fracción de acetato de etilo. La fase orgánica es lavada con una disolución saturada de NaHCO₃, secada sobre sulfato de magnesio y evaporada hasta sequedad. El producto de reacción crudo es disuelto nuevamente en 6 ml de propanol y son añadidos 164 µl (3,38 mmol) de clorhidrato de hidracina en agua. La mezcla es calentada a 90°C durante 6 horas antes de ser diluida en agua y extraída con acetato de etilo, la fase orgánica es secada sulfato de magnesio y evaporada hasta sequedad antes de ser purificada por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 328 mg de N6-(2,4-difluorofenil)-N6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,6-diamina en forma de un sólido amarillo-anaranjado (70%).
- 30

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

¹H RMN: 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, NH₂), 3,28 (3H, s, CH₃).

40 Ejemplo del procedimiento C3

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



45 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 es añadida, bajo nitrógeno, a una disolución de 698 µl (6,16 mmol) de 2,4-difluorobencilol en 30 ml de etanol. El medio de reacción es agitado a temperatura ambiente durante 15 minutos y entonces enfriar en hielo antes de añadir una disolución de 1,015 g
- 50

(0,95 eq) de 2,6-dicloronicotinonitrilo en 30 ml de etanol. El medio de reacción es agitado durante 2 horas a 0-5°C. Son añadidos 63 ml de una disolución de HCl 0,1N para detener la reacción. Se añade agua y el producto es extraído con acetato de etilo. La fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y evaporada. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 94:6) para proporcionar 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.

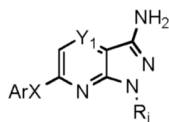
¹H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 8,24 (1H, d, CH), 7,77-7,85 (1H, m, CH), 7,52-7,63 (1H, m, CH), 7,25-7,35 (2H, m, CH), 2,41 (3H, s, CH₃).

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

Son añadidos 0,561 ml (11,57 mmol) de hidracina monohidratada bajo nitrógeno a una disolución con agitación de 1,09 g (3,86 mmol) de 2-cloro-6-(2,4-difluorofeniltio)-nicotinonitrilo en 15 ml de propanol. El medio de reacción es calentado a 80°C durante 4 horas. Es obtenido un precipitado cuando el medio de reacción regresa a la temperatura ambiente. Este precipitado es filtrado y enjuagado con etanol. El sólido es disuelto en una fracción de acetato de etilo y lavado con una disolución de HCl 1N. La fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y evaporada hasta sequedad para proporcionar 420 mg (39%) de 6-(2,4-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en forma de un sólido amarillo.

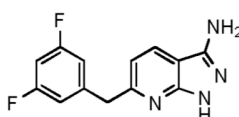
¹H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,10 (1H, s, NH), 8, 1 1 (1H, d, CH), 7,82-7,89(1H, m, CH), 7,58-7,63 (1H, m, CH), 7,32-7,36 (1H, m, CH), 6,86 (1H, d, CH), 4,59 (2H, s, NH₂).

El siguiente compuesto es obtenido por un procedimiento similar:



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

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



Son añadidos 17,35 ml de una disolución 0,5M en THF de cloruro de (3,5-difluorobencil)zinc (8,58 mmol) bajo argón a una disolución de 416 mg de cloruro de paladio (II) (510 mmol) y 883 mg de 2,6-dicloronicotinonitrilo (5,1 mmol) en 2 ml de THF anhidro. La reacción es sometida a reflujo durante 7 horas, entonces enfriada a temperatura ambiente. Es añadida una disolución acuosa de sosa 1N y el producto es extraído con varias fracciones sucesivas de acetato de etilo. Las fases orgánicas son secadas sobre sulfato de magnesio y evaporadas hasta sequedad antes de ser purificadas por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 680 mg de una mezcla de 2-cloro-6-(3,5-difluorobencil)-nicotinonitrilo y subproductos el cual es usado sin mayor purificación en la siguiente etapa.

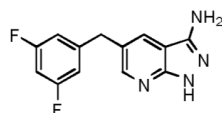
La mezcla anterior es disuelta en 10 ml de isopropanol bajo agitación y 750 µl. Es añadido hidrato de hidracina al 35%. La disolución es calentada a 80°C durante 4 horas. El disolvente es evaporado hasta sequedad y el producto es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 9:1) para proporcionar 290 mg de 6-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (64%).

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

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

Ejemplo del procedimiento D1:**Ejemplo de referencia 13: 5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina**

5



10 Son añadidos 0,575 g (0,704 mmol) de $(dppf)_2PdCl_2 \cdot CH_2Cl_2$ y 28 ml (14,08 mmol) de cloruro de 3,5-difluorobencil cinc (II) a 1,5 g (7,04 mmol) de una disolución de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en 10 ml de tetrahidrofurano. El medio de reacción es calentado a 90°C durante 18 horas. Después de regresar a la temperatura ambiente, la reacción es hidrolizada añadiendo lentamente agua a 0°C. Después de la filtración del precipitado formado, el sólido es enjuagado con tetrahidrofurano y el filtrado acuoso es extraído varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas son combinadas, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas. El residuo es purificado por cromatografía en sílice (95:4,5:0,5 y entonces 95:4:1 diclorometano/metanol/amonio como eluyente) para proporcionar 1,7 g (93%) de 5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en forma de un sólido beis.

15

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

20 1H RMN: δ H ppm (400 MHz, DMSO): 11,87 (1H, s, NH), 8,31 (1H, d, CH_{arom}), 7,92 (1H, d, CH_{arom}), 6,98-7,08 (3H, m, CH_{arom}), 5,47 (2H, s, NH), 4,04 (2H, s, CH_2).

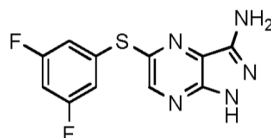
20

Los siguientes compuestos son obtenidos por un procedimiento similar:

Ej**	ArX	Y ₄	W	R _j	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa MH ⁺
13-1		CH	H	H	5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	8% 4 etapas	261,1
13-2		N	H	H	5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piracin-3-amina	21% 3 etapas	262,1

25 * Compuestos de referencia

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

Ejemplos del procedimiento D2**Ejemplo de referencia 14: 5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo-[3,4-b]piracina-3-amina**

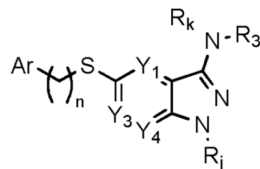
35 Son mezclados 0,7 g (2,68 mmol) de 5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina, 0,74 g (5,36 mmol) de carbonato de potasio anhidro y 0,10 g de yoduro de cobre (0,536 mmol) en un matraz de fondo esférico de 50 ml. Entonces son añadidos 15 ml de propan-2-ol, 0,01 g (0,2 mmol) de polietilen glicol y 0,43 g (2,95 mmol) de 3,5-difluorotiofenol. La mezcla de reacción es calentada a 80°C durante 2 horas. El disolvente es evaporado y el sólido formado es filtrado, enjuagado con agua y entonces con pentano y secado en un horno a 50°C para proporcionar 0,75 g (100%) de 5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piracina-3-amina en forma de un sólido marrón.

40


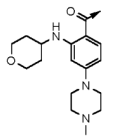
LCMS (EI, m/z): (M+1) 280,03.

45 1H RMN: δ H ppm (400 MHz, DMSO): 12,65 (1H, s amplio, NH), 8,52 (1H, s, CH_{arom}), 7,18 (1H, t, CH_{arom}), 7,05-7,18 (2H, m, CH_{arom}), 5,89 (2H, s, NH).

Los siguientes derivados fueron obtenidos de acuerdo con el mismo procedimiento:



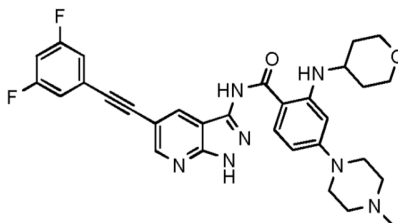
Ej**	Ar	R _k	n	Y ₁ ,Y ₃ ,Y ₄	R ₃	R _j	Nombre del compuesto	Rendi- miento	Masa MH ⁺
14-1*		H	0	CH, CH, N	H	H	2-(3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-iltio) benzamida	ND	ND
14-2			0	CH, CH, N	H	H	N-(5-(3,5-dimetil feniltio)-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	ND	ND
14-3*		H	0	CH, CH, N	H	H	5-(3,5-difluorofeniltio)1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	45%	(M+1) 279,28
14-4*		H	0	CH, C-OMe, N	H	H	5-(2,5-diclorofeniltio)-6-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	80%	ND
14-5*		H	0	CH, C-NH ₂ , N	H	H	5-(2,5-diclorofeniltio)1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3,6-diamina	35%	ND
14-6*		H	0	CH, CH, N	H	^t Bu	1- <i>tert</i> -butil-5-(3,5-difluorobenciltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	ND	(M+1) 293,08
14-7*		H	0	CH, CMe, N	H	H	5-(3,5-difluorofeniltio)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	ND	(M+1) 293,06
14-8*		H	0	CH, C-OMe, N	H	H	5-(3,5-difluorofeniltio)-6-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	28%	(M+1) 610,30
14-9*		H	0	CH, CH, N	H	^t Bu	1- <i>tert</i> -butil-5-(3,5-difluorobenciltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	79%	(M+1) 335,26
14-10			0	CH, CH, N	H	H	N-(5-(2,5-diclorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	31%	(M+1) 612,37

Ej**	Ar	R _k	n	Y ₁ ,Y ₃ ,Y ₄	R ₃	R _j	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa MH ⁺
14-11			0	CH, C-NH ₂ , N	H	H	N-(6-amino-5-(3-5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	68%	ND

* Compuestos de referencia

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

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

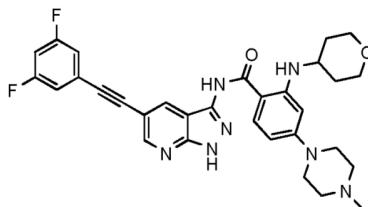


15 Una disolución de 225 mg de N-(5-yodo-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida (0,25 mmol), 36 mg de difluoroanilina (0,275 mmol), 19 mg de R-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,030 mmol), 11 mg (0,013 mmol) de tris(dibencilidencetona) dipaladio(0) y 75 mg (0,75 mmol) de terc-butóxido de sodio en 10 ml de THF es sometida a reflujo bajo argón durante la noche. El medio de reacción crudo es enfriado, extraído con acetato de etilo y lavado con agua. La fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y purificada por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar N-(5-(3,5-difluorofenilamino)-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida que es usada en la siguiente etapa sin mayor purificación.

25 El producto así obtenido es disuelto en 10 ml de diclorometano a 0°C y son añadidos 56 mg (0,5 mmol) de TFA. El medio de reacción es agitado durante 4 horas. Se añade agua y el pH del medio de reacción es ajustado a 7 con una disolución de NaHCO₃. La fase acuosa es recogida, basificada (pH 9-10) con una disolución concentrada de K₂CO₃ y extraída con diclorometano. La fase orgánica es recogida, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada hasta sequedad para proporcionar 40 mg de N-(5-(3,5-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida.

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

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

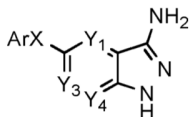
Ejemplos del procedimiento D3:**Ejemplo 15: N-(5-((3,5-difluorofenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida**

5
 Son añadidos 0,94 mg (0,926 mmol) de trietilamina a 400 mg (0,712 mmol) de N-(5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida, 67,8 mg (0,356 mmol) de CuI, y 50 mg (0,071 mmol) de Pd(PPh₃)₂Cl₂ bajo argón en 12 ml de dioxano anhidro bajo agitación. La reacción es calentada durante 3,5 horas a 100°C. La mezcla de reacción es diluida con 30 ml de agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica es secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada. El residuo obtenido es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para proporcionar 152 mg de N-(5-((3,5-difluorofenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-benzamida en forma de un sólido amarillo (rendimiento=37%).

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

1H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,57 (1H, s amplio, NH), 10,56 (1H, s amplio, NH), 8,68 (1H, s, CH_{arom}), 8,43 (1H, s, CH_{arom}), 8,13 (1H, d, NH), 7,80 (1H, d, CH_{arom}), 7,38 (2H, m, CH_{arom}), 6,27 (1H, d, CH_{arom}), 6,15 (1H, d, CH_{arom}), 3,84-3,82 (2H, dt, CH), 3,70 5 (1H, m, CH), 3,45-3,50 (2H, m, CH), 3,21-3,33 (4H, m, CH), 2,42-2,46 (4H, m, CH), 2,28 (3H, s, CH₃), 1,94-1,97 (2H, m, CH), 1,37-1,39 (2H, m, CH).

Los siguientes derivados fueron obtenidos de acuerdo con el mismo procedimiento:



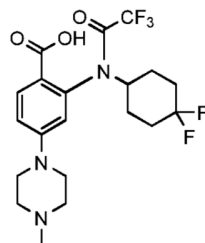
Ej.**	ArX	Y ₁ , Y ₃ , Y ₄	Nombre del Compuesto	Rendimiento	Masa MH+
15-1*		N, CH, N	5-((3,5-difluorofenil)etnil)-1H-pirazolo[3,4-b]piracina-3-amina	6% 6 etapas	272,1

* Compuesto de referencia

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

Ejemplos del procedimiento E

Los protocolos que comprenden el procedimiento E tienen como propósito funcionalizar la amina exocíclica de los anillos de aminopirazol por su reacción con un producto intermedio que presenta una función electrófila, opcionalmente generado *in situ*, como cloruro de ácido, isocianato, isotiocianato o un aldehído.

Preparación de los productos intermedios de reacción**Ejemplo 16: ácido 2-(N-(4,4-difluorociclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamido)-4-(4-metilpiperacín-1-il)benzoico**

5

Ejemplo 16a: 4-(4-metilpiperacín-1-il)-2-nitrobenzoato de terc-butilo

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

10

Son añadidos 5,28 ml (47,6 mmol) de 1-metilpiperacina a 4,1 g (17 mmol) de 4-fluoro-2-nitrobenzoato de terc-butilo. La mezcla de reacción es agitada sin disolvente durante 5 horas. Son añadidos 150 ml de agua a la mezcla de reacción y es agitada durante 24 horas. El precipitado formado es filtrado, enjuagado con agua y secado bajo vacío para proporcionar 4,9 g (90%) de 4-(4-metilpiperacín-1-il)-2-nitrobenzoato de terc-butilo en forma de un sólido amarillo.

15

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

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

20

Ejemplo 16b: 2-amino-4-(4-metilpiperacín-1-il)-benzoato de terc-butilo

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

25

Son añadidos 0,160 g (1,500 mmol) de paladio sobre carbón (10%) y 15,19 ml (150 mmol) de ciclohexeno a una disolución de 4,82 g (15 mmol) de 4-(4-metilpiperacín-1-il)-2-nitrobenzoato de terc-butilo en 100 ml de etanol. La mezcla de reacción es calentada a una temperatura de 80°C durante 8 horas. La mezcla de reacción es filtrada y entonces enjuagada con etanol para proporcionar 4,2 g (rendimiento=96%) de 2-amino-4-(4-metilpiperacín-1-il)benzoato de terc-butilo en forma de un sólido amarillo.

30

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

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

35

Ejemplo 16c: 2-(4,4-difluorociclohexilamino)-4-(4-metilpiperacín-1-il)benzoato de terc-butilo

1,045 ml (13,57 mmol) de ácido trifluoroacético, 1 g (7,46 mmol) de 4,4-difluorociclohexanona y 2,158 g (8,20 mmol) de triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio son añadidos a 1,521 g (5,22 mmol) de 2-amino-4-(4-metilpiperacín-1-il)benzoato de terc-butilo disuelto en 60 ml de diclorometano. La reacción se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente es evaporado y entonces el producto de reacción crudo es rediseuelto en 30 ml de acetato de etilo. La disolución es lavada sucesivamente con disolución de HCl 0,5 M, disolución de sosa 0,5 N y finalmente con disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica es secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada para obtener 2,2 g de 2-(4,4-difluorociclohexilamino)-4-(4-metilpiperacín-1-il)benzoato de terc-butilo en forma de una goma marrón clara (rendimiento=72%).

45

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

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

50

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

butilo

Son añadidos 0,99 ml (6,98 mmol) de anhídrido trifluoroacético y 1,12 ml (8,06 mmol) de trietilamina a 2,2 g (5,3 mmol) de 2-(4,4-difluorociclohexilamino)-4-(4-metilpiperacín-1-il)benzoato de terc-butilo disuelto en 40 ml de diclorometano. La reacción se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente es evaporado y entonces el producto de reacción crudo es tomado en 30 ml de acetato de etilo. La disolución es lavada con disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica es secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada para obtener 2,5 g de 2-(N-(4,4-difluorociclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamido)-4-(4-metilpiperacín-1-il) benzoato de terc-butilo en forma de una goma marrón clara (rendimiento=92%).

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

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

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

Son añadidos 7,62 ml (99 mmol) de ácido trifluoroacético a 2,5 g (4,95 mmol) de 2-(N-(4,4-difluorociclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamido)-4-(4-metil-piperacín-1-il)benzoato de terc-butilo disuelto en 30 ml de diclorometano. La reacción se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente es evaporado y entonces el producto de reacción crudo es redisoluelto en 30 ml de acetato de etilo. Los disolventes son evaporados, el sólido formado es redisoluelto en etil éter y el disolvente es evaporado nuevamente. Esta operación es repetida tres veces hasta que es obtenido a sólido marrón claro. Son obtenidos 2,2 g de ácido 2-(N-(4,4-difluorociclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamido)-4-(4-metilpiperacín-1-il)benzoico en forma de una sal trifluoroacética (rendimiento=79%).

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

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

Los siguientes compuestos también son obtenidos por este procedimiento:

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

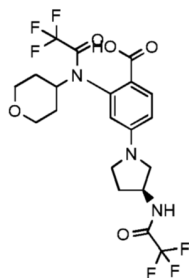
Este compuesto fue descrito anteriormente en el documento WO 2008/74749, el documento WO 2009/13126 y el documento WO 2010/69966.

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

¹H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,60 (1H, s amplio, OH), 10,08 (1H, s amplio, OH), 7,90 (1H, d, CH_{arom}), 7,13 (1H, dd, CH_{arom}), 6,90 (1H, d, CH_{arom}), 4,40 (1H, m, CH), 4,10 (2H, m, CH), 3,70-3,90 (2H, m, CH), 3,59-3,62 (4H, m, CH), 3,30-3,32 (4H, m, CH), 2,87 (3H, s, CH₃), 1,87-1,98 (1H, m, CH), 1,59-1,60 (1H, m, CH), 1,00-1,54 (2H, m, CH).

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

Este compuesto fue descrito anteriormente en los documentos WO 2009/13126 y WO 2008/74749.

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

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

Este compuesto fue obtenido reproduciendo el ejemplo 16d usando (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo.

5

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

Son añadidos 19,7 ml (25 eq) de ácido trifluoroacético a una disolución de 4,72 g (10,23 mmol) de (S)-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzoato de terc-butilo en 100 ml de diclorometano. El medio de reacción es agitado a temperatura ambiente durante 30 horas. Los disolventes son evaporados y el residuo es redisoluto en dietil éter y triturado hasta ser obtenido un sólido. El sólido formado es filtrado y secado bajo vacío para proporcionar 4,3 g (100%) de un polvo amarillo de ácido (S)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzoico en forma de una sal de ácido trifluoroacético.

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

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

20 Son añadidos 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 mmol) de ácido (S)-4-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-(tetrahidro-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 es agitado a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añade agua (10 ml) gota a gota y entonces la fase orgánica es lavada con disolución saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (96:4 diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar 250 mg (14%) de ácido (S)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)-4-(3-(2,2,2-trifluoroacetamido)pirrolidin-1-il)benzoico en forma de un polvo amarillo.

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

30

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

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

Ejemplo 18a: 4-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)benzoato de terc-butil**Ejemplo 18b: 2-(2-fluoroetoxi)-4-(4-metilpiperacín-1-il)benzoato de terc-butilo**

El siguiente compuesto también fue obtenido por este procedimiento:

40

Acido 2-(2-fluoroetoxi)-4-(4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacín-1-il)benzoico.

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

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

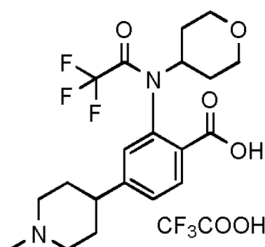
Ejemplo 19a: 4-fluoro-2-(2-fluoroetilamino)benzoato de terc-butilo**Ejemplo 19b: 4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-N-(2-fluoroetil)acetamido)benzoato de terc-butilo**

50

Ejemplo 19c: 4-(4-metilpiperacín-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(2-fluoroetil)acetamido)benzoato de terc-butilo

El siguiente compuesto también fue obtenido por este procedimiento:

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

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

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

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

10 Son añadidos 1,67 g de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (2,38 mmol) y 15,8 g de carbonato de sodio (149 mmol) a una disolución de 18 g de 4-bromo-2-nitrobenzoato de terc-butilo (59,6 mmol) y 10,98 g de ácido piridin-4-ilborónico (89 mmol) en una mezcla de 200 ml de dimetoxi etano y 100 ml de agua. El medio de reacción es calentado a 100°C durante 24 horas y entonces concentrado bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/AcOEt: 100:0 a 70:30, 30 min). El producto es aislado en forma de un aceite el cual cristaliza para proporcionar 14,64 g (82%) de cristales.

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

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

20

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

25 Son añadidos 7,55 ml de yodometano (121 mmol) a una disolución de 16,2 g de 2-nitro-4-(piridin-4-il)benzoato de terc-butilo (60,6 mmol) en 20 ml de acetona. El medio de reacción es calentado a 60°C durante 4 horas y entonces a temperatura ambiente durante la noche. Después de concentrar secando, son aislados 27 g de cristales anaranjados (100%).

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

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

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

35 Son añadidos 0,48 g de óxido platino (IV) (2,12 mmol) a una disolución de 26,8 g de yoduro de 4-(4-(terc-butoxicarbonil)-3-nitrofenil)-1-metilpiridinio (60,6 mmol) en 200 ml de metanol colocado en un reactor realizado en acero inoxidable. El medio de reacción es puesto bajo 5 bar de hidrógeno durante 24h. El catalizador es filtrado y el filtrado es concentrado bajo presión reducida para proporcionar 24,8 g (98%) de cristales blancos.

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

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

45

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

50 Son sucesivamente añadidos 7,18 ml de ácido 2,2,2- trifluoroacético (93 mmol), 4,11 mg de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (44,5 mmol) y entonces 14,5 g de triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (53,8 mmol) a una disolución de 15 g de 2-amino-4-(1-metilpiperidin-4-il)benzoato de terc-butilo en 200 ml de diclorometano bajo agitación. El medio de reacción es agitado a temperatura ambiente durante 2 h y entonces tomado con una disolución de sosa 1N. La fase orgánica es aislada, secada sobre sulfato de magnesio y entonces concentrada hasta sequedad. El residuo siempre contiene HI. Este es tomado de este modo en diclorometano y lavado con 100 ml de una disolución de sosa 1H. La fase orgánica es decantada, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada hasta sequedad para

proporcionar 14,6 g de un sólido amarillo (rendimiento cuantitativo).

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

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

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 Son añadidos 6,35 ml de trietilamina y 5,50 ml de anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (39,6 mmol) 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 mmol) en 240 ml de diclorometano bajo agitación. El medio de reacción es agitado a temperatura ambiente durante 1h y entonces son añadidos por goteo 100 ml de agua. La fase orgánica es decantada, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada hasta sequedad. El residuo es tomado en una mezcla de etanol/dietil éter para proporcionar un sólido que es filtrado sobre un disco fritado y 12,06 g de cristales blancos son aislados. El filtrado es concentrado (4,5 g) y entonces purificado por cromatografía instantánea sobre sílice (CH₂Cl₂/meOH: 95:5 a 90:10, 20 min). El producto obtenido es recristalizado en dietil éter para proporcionar 1,04 g adicionales de cristales blancos (rendimiento global = 74%).

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

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

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 Son añadidos 6,33 ml de ácido 2,2,2- trifluoroacético (82 mmol) 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 mmol) (en forma de una sal de ácido trifluoroacético) en 30 ml de diclorometano. El medio de reacción es agitado a temperatura ambiente durante 16h, y entonces evaporado bajo presión reducida. El residuo es tomado en etanol, y el sólido blanco formado es filtrado sobre un disco fritado para proporcionar 1,61 g (53%) de cristales blancos.

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

40 ¹H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,39 (1H, s amplio, COOH), 9,46 (1H, s amplio, COOH del TFA), 7,99 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,49 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,30 (1H, s, CH_{arom}), 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-metilpiperacina**

Este compuesto fue preparado adaptando el procedimiento descrito en el documento EP 1215208.

El siguiente compuesto también fue obtenido por este procedimiento:

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

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

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

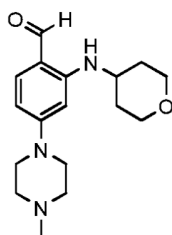
55

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

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

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

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



Ejemplo 23a: (4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)fenil)metanol

5 500 mg de ácido (1,060 mmol) de 4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoico disueltos en 5 ml de tetrahidrofurano son añadidos a 0°C a una suspensión de 201 mg (5,30 mmol) de LiAlH₄ en 9 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción es agitada a 0°C durante 1 hora y entonces a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción es enfriada a 0°C y entonces son añadidos, gota a gota, 200 µl agua, y entonces 200 µl de disolución de sosa (15% en peso) y finalmente 1 ml de agua. La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 2 horas y entonces filtrada y enjuagada con tetrahidrofurano. El filtrado es concentrado para proporcionar 250 mg (rendimiento=77%) de (4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil)-metanol en forma de un sólido blanco.

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

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

20

Ejemplo 23: 4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)benzaldehído

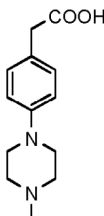
25 Son añadidos 85 mg (0,982 mmol) de dióxido de manganeso a temperatura ambiente a una disolución de (4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil)-metanol (100 mg, 0,327 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (10 ml) y diclorometano (9 ml). La mezcla de reacción es colocada en un baño ultrasónico durante 5 horas. La mezcla de reacción es filtrada, el disolvente es evaporado y el producto crudo purificado por cromatografía para proporcionar 50,0 mg (rendimiento=50,3%) de (4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzaldehído en forma de un sólido blanco.

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

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

35

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



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

40 Son añadidos 1,0 ml (10,00 mmol) de ácido tricloroacético y, en pequeñas porciones, 1,854 g (10 mmol) de 2,2,2-tricloroacetato de sodio a temperatura ambiente a una disolución de 1,362 g (6,67 mmol) de 4-(4-metilpiperacina-1-il)benzaldehído en 13,5 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción es agitada durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente es concentrado y el producto de reacción crudo extraído con acetato de etilo. La fase orgánica es lavada usando disolución saturada de bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas son combinadas, secadas sobre sulfato de magnesio y entonces concentradas para proporcionar 1,760 g (rendimiento=82%) de 2,2,2-

tricloro-1-(4-(4-metilpiperacín-1-il)fenil)etanol en forma de un sólido blanco.

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

- 5 ^1H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 7,41 (2H, d, CH_{arom}), 7,02 (1H, s amplio, OH), 6,90 (2H, d, CH_{arom}), 5,08 (1H, s amplio, CH), 3,14-3,16 (4H, m, CH), 2,42-2,47 (4H, m, CH), 2,21 (3H, s, CH_3).

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

- 10 Son añadidos 0,559 g (14,77 mmol) de borohidruro de sodio rápidamente a 2,294 g (7,35 mmol) de diseleniuro de dibencilo en 28 ml de etanol. La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Son añadidos entonces 2,266 g (7 mmol) de 2,2,2-tricloro-1-(4-(4-metilpiperacín-1-il)fenil)etanol y 1,680 g (42,0 mmol) de hidróxido de sodio. La mezcla de reacción es agitada a 35°C durante 24 horas. El disolvente es concentrado y el producto crudo extraído con acetato de etilo después de añadir una fase acuosa a pH 5. Las fases orgánicas son combinadas, secadas sobre sulfato de magnesio y entonces concentradas para proporcionar ácido 2-(4-(4-metilpiperacín-1-il)fenil)acético que es utilizado sin purificación adicional.

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

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

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

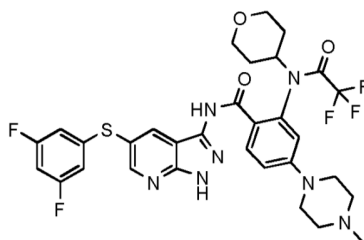
Ejemplo 25a: 2-(4-fluoro-2-nitrofenil)malonato de dietilo

25

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

Ejemplo del procedimiento E1:

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

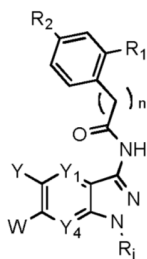


- 35 Son añadidos 0,95 ml (11,21 mmol) de cloruro de oxalilo y 2 gotas de dimetilformamida anhidra a 2,97 g (5,61 mmol) de una disolución de ácido 4-(4-metilpiperacín-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)-benzoico en 95 ml de diclorometano. La mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente es evaporado, el sólido formado es tomado en tolueno y el disolvente evaporado. Esta operación es repetida tres veces hasta ser obtenido un sólido blanco. El cloruro de ácido es disuelto en 35 ml de tetrahidrofurano anhidro a -20°C y entonces la disolución formada se añade a una disolución que contiene 1,56 g (5,61 mmol) de 5-(3,5-difluorofenil)tio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-amina y 3,71 ml (21,30 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-il)acetamido)benzamida en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla de reacción es agitada durante 3 horas a -20°C y entonces durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado obtenido es filtrado y enjuagado con tetrahidrofurano y agua y entonces secado para proporcionar 2 g (53%) de N-(5-(3,5-difluorofenil)tio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacín-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida.

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

- 50 ^1H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,66 (1H, s amplio, NH), 11,08 (1H, s amplio, NH), 8,61 (1H, s, CH_{arom}), 8,46 (1H, s, CH_{arom}), 7,83 (1H, d, CH_{arom}), 7,05-7,10 (2H, m, CH_{arom}), 6,83-6,89 (3H, m, CH_{arom}), 4,39-4,44 (1H, m, CH), 3,83-3,85 (1H, m, CH), 3,69-3,72 (1H, m, CH), 3,59-3,62 (1H, m, CH), 3,30-3,32 (4H, m, CH_2), 2,30-2,44 (4H, m, CH_2), 2,27 (3H, s, CH_3), 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 fueron obtenidos de acuerdo con el mismo procedimiento:

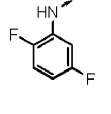
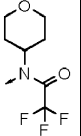
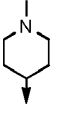
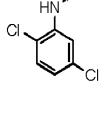
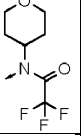
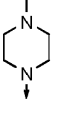
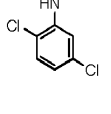
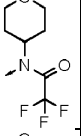
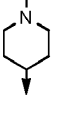
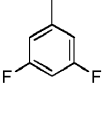
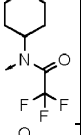
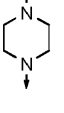
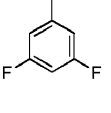
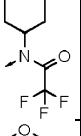
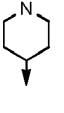
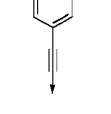
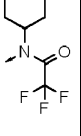
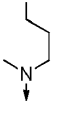
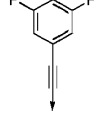
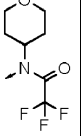
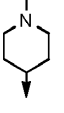
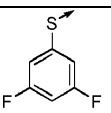
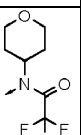
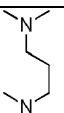
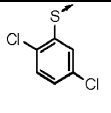
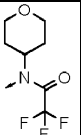
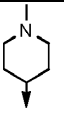
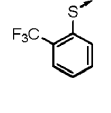
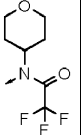
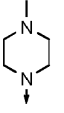


Ej.**	I	R ₁	R ₂	n	W	R _j	I ₁ , I ₄	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa MH ⁺
26-1				0	H	H	C, N	N-(5-(2-carbamoylfeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-2				0	H	H	C, N	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	ND	ND
26-3*	I			0	H	H	C, N	N-(5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-4*		H	NO ₂	1	H	H	C, N	N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-2-(4-nitrofenil)acetamida	ND	442,21
26-5				0	H	H	C, N	N-(5-(3,5-difluorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-6				0	H	H	C, 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-metilpiperacin-1-il)benzamida	ND	ND
26-7				0	H	H	C, N	N-(5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	22%	676,2
26-8*		H		1	H	H	C, N	N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-2-(4-(4-metilpiperacin-1-il)fenil)acetamida	ND	495,17
26-9*	I			0	OMe	H	C, N	N-(5-yodo-6-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	688,18

Ej.**	I	R ₁	R ₂	n	W	R _j	I ₁ , I ₄	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa MH ⁺
26-10*				0	NH ₂	H	C, N	N-(6-amino-5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)acetamido)benzamida	ND	673,06
26-11*				1	H	H	C, N	(S)-N-(5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)acetamido)-4-(3-(2,2,2-trifluoroacetamido)pirrolidina-1-il)benzamida	ND	ND
26-12		H		0	H	H	C, N	N-(5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)benzamida	46%	481,38
26-13				0	H	H	N, C	N-(5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)acetamido)benzamida	35%	658,1
26-14				0	H	H	N, C	N-(5-(3,5-difluorobenciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)acetamido)benzamida	63%	674,1
26-15				0	H	H	N, C	N-(5-(3,5-difluorobenciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidina-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)acetamido)benzamida	ND	673,1
26-16				0	H	H	N, C	N-(5-(2,5-difluorobenciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)acetamido)benzamida	62%	674,2
26-17*				0	H	H	N, C	N-(5-(2,5-difluorobenciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidina-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)acetamido)benzamida	ND	673,3
26-18				0	H	H	N, C	N-(5-(2,5-diclorobenciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-19*				0	H	H	N, C	N-(5-(2,5-diclorobenciloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidina-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-20				0	H	H	N, C	N-(5-(5-cloro-2-(trifluorometil)benzoyloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)acetamido)benzamida	55%	740,2

Ej.**	I	R ₁	R ₂	n	W	R _j	I ₁ , I ₄	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa MH ⁺
26-21*				0	H	H	N, C	N-(5-(5-cloro-2-(trifluorometil)enciloxi)-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	739,3
26-22				0	H	H	N, C	4-(4-metilpiperacina-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)benzamida	90%	639,2
26-23*				0	H	H	N, C	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)benzamida	ND	638,2
26-24				0	H	H	N, C	N-(5-(3,5-difluorofenil-1-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-25*				0	H	H	N, C	N-(5-(3,5-difluorofenil-1-il)-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
26-26				0	H	H	N, C	N-(5-(2,5-difluorofenil-1-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-27*				0	H	H	N, C	N-(5-(2,5-difluorofenil-1-il)-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
26-28				0	H	H	N, C	N-(5-(3,5-diclorofenil-1-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-29*				0	H	H	N, C	N-(5-(3,5-diclorofenil-1-il)-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
26-30				0	H	H	N, C	N-(5-(2,5-diclorofenil-1-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-31*				0	H	H	N, C	N-(5-(2,5-diclorofenil-1-il)-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.**	I	R ₁	R ₂	n	W	R _j	I ₁ , I ₄	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa MH ⁺
26-32				0	H	H	N, C	4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)-N-(5-(2-(trifluorometil)feniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)benzamida	ND	ND
26-33*				0	H	H	N, C	4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)-N-(5-(2-(trifluorometil)feniltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)benzamida	ND	ND
26-34				0	H	H	N, C	N-(5-(3,5-difluorobenciltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-35*				0	H	H	N, C	N-(5-(3,5-difluorobenciltio)-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, C	N-(5-(2,5-difluorobenciltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-37*				0	H	H	N, C	N-(5-(2,5-difluorobenciltio)-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, C	N-(5-(2,5-diclorobenciltio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-39*				0	H	H	N, C	N-(5-(2,5-diclorobenciltio)-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
26-40				0	H	H	N, C	N-(5-(3,5-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	79%	659,2
26-41*				0	H	H	N, C	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)benzamida	ND	658,2
26-42				0	H	H	N, C	N-(5-(2,5-difluorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	659,2

Ej.**	I	R ₁	R ₂	n	W	R _j	I ₁ , I ₄	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa MH ⁺
26-43*				0	H	H	N, C	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)benzamida	ND	658,2
26-44				0	H	H	N, C	N-(5-(2,5-diclorofenilamino)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	26%	691,2
26-45*				0	H	H	N, C	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)benzamida	98%	692,2
26-46				0	H	H	N, N	N-(5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piracina-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-47*				0	H	H	N, N	N-(5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piracina-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-48				0	H	H	N, N	N-(5-((3,5-difluorofenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piracina-3-il)-4-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-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]piracina-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]piracina-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]piracina-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-52				0	H	H	N, C	4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)-N-(5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piracina-3-il)benzamida	66%	709,1

Ej.**	I	R ₁	R ₂	n	W	R _j	I ₁ , I ₄	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa MH ⁺
26-53				0	H	H	N, C	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacín-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	28%	708,2
26-54*				0	H	H	N, C	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidín-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	74%	707,2
26-55				0	H	H	N, C	N-(5-(2,5-difluorofenilsulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacín-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-56*				0	H	H	N, C	N-(5-(2,5-difluorofenilsulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidín-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-57				0	H	H	N, C	N-(5-(3,5-diclorofenilsulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacín-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-58*				0	H	H	N, C	N-(5-(3,5-diclorofenilsulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidín-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-59				0	H	H	N, C	N-(5-(2,5-diclorofenilsulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacín-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-60*				0	H	H	N, C	N-(5-(2,5-diclorofenilsulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidín-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	ND	ND
26-61				0	H	H	N, C	N-(5-(3,5-difluorobencilsulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacín-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	94%	ND
26-62*				0	H	H	N, C	N-(5-(3,5-difluorobencilsulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidín-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	99%	ND
26-63				0	H	H	N, C	N-(5-(2,5-difluorobencilsulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacín-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	60%	ND

Ej.**	I	R ₁	R ₂	n	W	R _j	I ₁ , I ₄	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa MH ⁺
26-64*				0	H	H	N, C	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, C	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, C	N-(5-(2,5-diclorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	52%	ND
26-67*				0	H	H	N, C	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, C	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(Ph) ₃	C, N	N-(5-yodo-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	67%	900,23
26-70				0	H	H	C, N	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonamido)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida	11%	ND

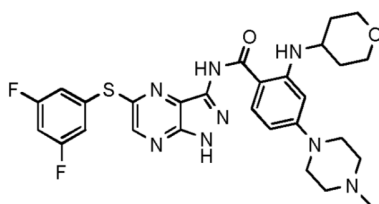
* Compuestos de referencia

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

(1H, s, NH), 7,97 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,90-7,78 (3H, m, CH_{arom}), 7,68-7,64 (1H, m, CH_{arom}), 7,12-7,08 (1H, m, CH_{arom}), 6,97 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,85 (1H, s, CH_{arom}), 5,43 (2H, s), 4,45-4,40 (1H, m), 3,86-3,70 (2H, m), 3,46-3,42 (1H, m), 3,30-3,28 (5H, m), 2,46 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,90 (1H, d, J=11,2Hz), 1,77 (1H, d, J=11,2Hz), 1,58-1,50 (1H, m), 1,30-1,20 (1H, m).

5 En ciertos casos, el producto principal de esas reacciones corresponde al producto distribuido caracterizado por la funcionalización adicional del anillo de pirazol. En estos casos, este producto es aislado y transformado en un producto monosustituido por tratamiento con una base como se describe a continuación.

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



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

20 Son añadidos 1,51 ml (17,90 mmol) de cloruro de oxalilo y 2 gotas de dimetilformamida anhidra a 4,74 g (8,95 mmol) de una disolución de ácido 4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)-benzoico en 60 ml de diclorometano. La mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. Los disolventes son evaporados, el sólido formado es tomado en tolueno y el disolvente es evaporado; esta operación es repetida tres veces hasta ser obtenido un sólido blanco.

25 El cloruro de ácido es añadido a 0°C en pequeñas fracciones a 1 g (3,58 mmol) de 5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piracin-3-amina disuelta en 15 ml de piridina. La mezcla de reacción es agitada a 25°C durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (90:10 diclorometano/metanol y entonces 90:9:1 y entonces 90:5:5 diclorometano/metanol/amoniaco como eluyente) para proporcionar N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1-(4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoil)-1H-pirazolo[3,4-b]piracin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzamida.

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

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

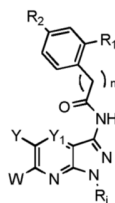
40 Son añadidos 0,27 ml (1,95 mmol) de trietilamina a 0,21 g (0,19 mmol) de una disolución de N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1-(4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)benzoil)-1H-pirazolo[3,4-b]piracin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido) benzamida en 5 ml de metanol. El medio de reacción es calentado a 65°C durante 4 horas, y entonces durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el producto es extraído varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas son combinadas, lavadas con disolución saturada de bicarbonato de sodio, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (95:4:1 diclorometano/metanol/amoniaco como eluyente) para proporcionar 0,065 g (57%) de N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1-H-pirazolo[3,4-b]piracin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida en forma de un sólido amarillo.

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

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

55

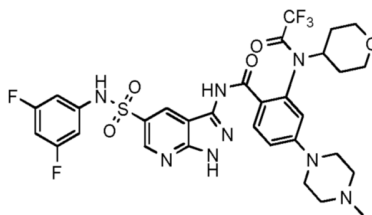
Los siguientes compuestos fueron obtenidos por el mismo procedimiento:



Ej.**	Y	R ₁	R ₁	Y ₁	n	W	R _j	Nombre del Compuesto	Rendimiento	Masa
27-1				CH	0	H	H	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacín-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	18,6%	(M+H) 612,13
27-2				N	0	H	H	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piracín-3-il)-4-(4-metilpiperacín-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	ND	(M+Na) 619,6
27-3				N	0	H	H	N-(5-(3,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piracín-3-il)-4-(4-metilpiperacín-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-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-metilpiperacín-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-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-metilpiperacín-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	ND	(M-H) 275,1

5 Las reacciones llevadas a cabo en piridina con frecuencia posibilitan modificar la distribución regioisomérica de los productos. El siguiente ejemplo es característico de una reacción de este tipo.

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

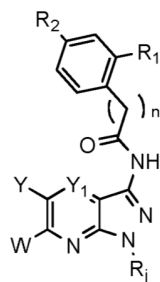


15 Son añadidos 0,224 ml (2,63 mmol) de cloruro de oxalilo y 2 gotas de dimetilformamida anhidra a 0,697 g (1,316 mmol) de una disolución de ácido 4-(4-metilpiperacín-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetamido)benzoico en 20 ml de diclorometano. La mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a temperatura

ambiente. Los disolventes son evaporados, el sólido formado es redisolto en tolueno y el disolvente es evaporado. Esta operación es repetida tres veces hasta ser obtenido un sólido blanco.

- 5 El cloruro de ácido es disuelto en 5 ml de piridina anhidra y entonces la disolución formada se añade a una disolución de 0,214 g (0,658 mmol) 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 es agitada durante 3 horas a 0°C, y entonces durante la noche a temperatura ambiente. La piridina es evaporada y el producto de reacción crudo es redisolto en tolueno y entonces concentrado hasta sequedad. La mezcla de reacción es diluida con disolución saturada de NaHCO₃ y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica es secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada y el producto crudo es usado directamente en la
- 10 reacción de desprotección sin purificación o caracterización.

Los siguientes compuestos fueron obtenidos por el mismo procedimiento:

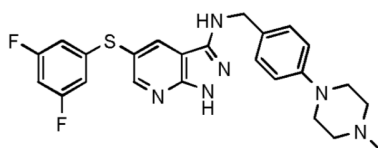


15

Ej.**	Y	R ₁	R ₂	Y ₁	n	W	R _j	Nombre del Compuesto	Rendimiento	Masa
27bis-1	H			CH	0		H	N-(6-(2,4-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida)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-metilpiperacin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida)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-metilpiperacin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida)benzamida	ND	671,05 ((M-H)

Ejemplo del procedimiento E2:

- 20 Ejemplo de referencia 28: 5-(3,5-difluorofeniltio)-N-(4-(4-metilpiperacin-1-il)bencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina



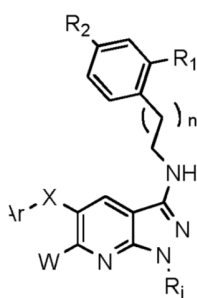
- 25 Son añadidos 41,5 µl de ácido trifluoroacético (0,539 mmol) y, en pequeñas fracciones, 129 mg (0,611 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio a una disolución de 100 mg (0,35 mmol) de 5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-

b]piridin-3-amina y 81 mg (0,395 mmol) de 4-(4-metilpiperacina-1-il)benzaldehído en 20 ml de una mezcla 1:1 de diclorometano y tetrahidrofurano. El medio de reacción es agitado durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añade una fracción adicional de 125 µl de ácido trifluoroacético y 388 mg de triacetoxiborohidruro de sodio y el medio de reacción es agitado durante 24 horas adicionales. El disolvente es entonces concentrado y el medio de reacción extraído con acetato de etilo y lavado usando disolución saturada de bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas son combinadas, secadas sobre sulfato de magnesio y entonces concentradas para proporcionar un aceite amarillo. La trituración de este aceite en metanol conduce al aislamiento de 135 mg de un sólido amarillo.

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

¹H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,43 (1H, s amplio, NH), 8,49 (1H, d, CH_{arom}), 8,47 (1H, d, CH_{arom}), 7,25 (2H, d, CH_{arom}), 7,03-7,08 (1H, m, CH_{arom}), 6,89 (2H, d, CH_{arom}), 6,76-6,77 (3H, m, NH y CH_{arom}), 4,34 (2H, d, CH), 3,08 (4H, m, CH), 2,44 (4H, m, CH), 2,21 (3H, s, CH₃).

Los siguientes derivados fueron obtenidos de acuerdo con el mismo procedimiento:



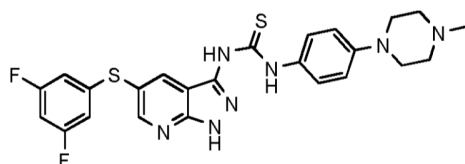
Ej.**	ArX	R ₁	R ₂	n	W	R _j	Nombre del Compuesto	Rendimiento	Masa MH+
28-1*		NO ₂		0	H	H	5-(3,5-difluorofeniltio)-N-(4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-nitrobenzil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	91%	512,16

* Compuesto de referencia

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

Ejemplo del procedimiento E3

Ejemplo de referencia 29: 1-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-3-(4-(4-metilpiperacina-1-il)fenil)tiourea

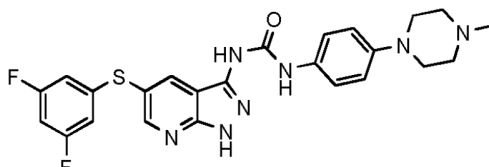


Son añadidos 0,507 g (2,17 mmol) de 1-(4-isotiocianatofenil)-4-metilpiperacina a 25°C a 0,540 g (2,17 mmol) de 3,5-difluorofeniltio-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina disuelta en 12 ml de dimetilacetamida anhidra. La mezcla se deja bajo agitación durante 15 horas a 85°C. La reacción es tratada añadiendo 20 ml de agua y entonces es extraída con acetato de etilo. La fase orgánica es secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada. El producto es purificado por cromatografía sobre sílice (15:1 diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar 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-metilpiperacina-1-il)fenil)tiourea en forma de un sólido marrón claro.

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

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

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



Son añadidos 0,048 g (1,19 mmol) de hidruro de sodio a 0°C a 0,200 g (0,598 mmol) de 1-terc-butil-5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina disuelta en 10 ml de dimetilacetamida anhidro. La reacción se deja bajo agitación durante 10 minutos. Entonces son añadidos 0,130 g (0,598 mmol) de 1-(4-isocianatofenil)-4-metilpiperacina a 0°C. La mezcla se deja bajo agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción es tratada añadiendo 20 ml de agua gota a gota a 0°C y entonces es extraído con acetato de etilo. La fase orgánica es secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentradas. El producto es purificado por cromatografía en sílice para proporcionar 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-metilpiperacina-1-il)fenil)urea en forma de un sólido marrón claro.

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

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

Una disolución de 0,150 g (0,272 mmol) de 1-(1-terc-butil-5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-3-(4-(4-metilpiperacina-1-il)fenil)urea disuelta en 20 ml de TFA (ácido trifluoroacético) es sometida a reflujo durante 3 horas. El disolvente es evaporado y el producto de reacción crudo es diluido con disolución saturada de NaHCO₃ y extraído con acetato de etilo. La fase orgánica es secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada. Los sólidos obtenidos son triturados en metanol, filtrados y secados. Son obtenidos 110 mg (82%) de 1-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-3-(4-(4-metilpiperacina-1-il)fenil)urea en forma de un sólido beis.

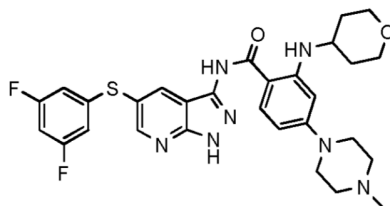
LCMS (EI, m/z): (M+1): 496,06.

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

Ejemplos del procedimiento F

Ejemplos del procedimiento F1: desprotección

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



Son añadidos 9,08 ml (65,1 mmol) de trietilamina a 2 g (2,96 mmol) de una disolución de N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-

5 il)acetamido)benzamida en 65 ml de metanol. El medio de reacción es calentado a 65°C durante 2 horas, y entonces durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado formado es filtrado, enjuagado con pentano, con agua y entonces con dietil éter, y entonces es secado bajo vacío para proporcionar 0,73 g (43%) de (N-(5-(3,5-difluorofenil)-1-H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida en forma de un sólido blanco.

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

10 ¹H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,59 (1H, s amplio, NH), 10,56 (1H, s amplio, NH), 8,61 (1H, s, CH_{arom}), 8,50 (1H, s, CH_{arom}), 8,17 (1H, d, NH), 7,80 (1H, d, CH_{arom}), 7,07 (1H, m, CH_{arom}), 6,86 (2H, m, CH_{arom}), 6,23 (1H, d, CH_{arom}), 6,13 (1H, d, CH_{arom}), 3,79-3,82 (2H, dt, CH), 3,60 (1H, m, CH), 3,45-3,50 (2H, m, CH), 3,21-3,33 (4H, m, CH), 2,42-2,46 (4H, m, CH), 2,22 (3H, s, CH₃), 1,91-1,94 (2H, m, CH), 1,35-1,38 (2H, m, CH).

15 Los siguientes derivados fueron obtenidos de acuerdo con el mismo procedimiento:

Ej,**	ArX	R ₁	R ₂	(U) _n	V	Y ₁ ,Y ₂ ,Y ₃ ,Y ₄	R ₃	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-metilpiperacina-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-metilpiperacina-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-difluorobencil sulfonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-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-metilpiperacina-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-metilpiperacina-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-metilpiperacina-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino) benzamida	ND	592,12
30-7*	I			n=0	CO	CH,CXAr,CNH ₂ N	H	N-(6-amino-5-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-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) sulfamoyl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-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-metilpiperacina-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-metilpiperacina-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino) benzamida	20,6%	(M+1) 594,11

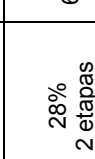
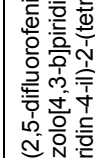
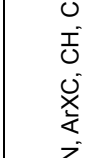
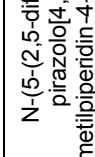
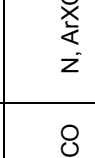
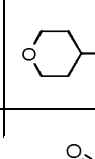

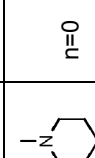
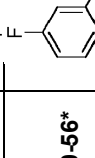
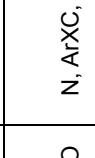
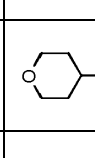

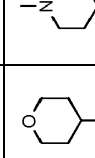
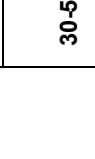

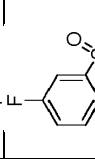



Ej,**	ArX	R ₁	R ₂	(U) _n	V	Y ₁ ,Y ₂ ,Y ₃ ,Y ₄	R ₃	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa
30-11*				n=0	CO	CH,CXAr,CH,N	H	N-(5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	59,4% (2 etapas)	(M+1) 579,11
30-12				n=0	CO	CH,CXAr,CCH ₃ ,N	H	N-(5-(3,5-difluorofenil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-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-metilpiperacin-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-metilpiperacin-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-metilpiperacin-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-metilpiperacin-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 ₁	R ₂	(U) _n	V	Y ₁ ,Y ₂ ,Y ₃ ,Y ₄	R ₃	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa
30-20				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(5-cloro-2-(trifluorometil)beniloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(tetrahidro-2H-pirana-4-ilamino)benzamida	64%	644,24
30-21*				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(5-cloro-2-(trifluorometil)beniloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperacina-1-il)-2-(tetrahidro-2H-pirana-4-ilamino)benzamida	39% 2 etapas	643,24
30-22				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	4-(4-metilpiperacina-1-il)-N-(5-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-pirana-4-ilamino)benzamida	30%	543,28
30-23*				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	4-(1-metilpiperacina-1-il)-N-(5-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-2-(tetrahidro-2H-pirana-4-ilamino)benzamida	67% 2 etapas	542,29
30-24				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(tetrahidro-2H-pirana-4-ilamino)benzamida	65% 2 etapas	580,23
30-25*				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperacina-1-il)-2-(tetrahidro-2H-pirana-4-ilamino)benzamida	56% 2 etapas	579,23
30-26				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(tetrahidro-2H-pirana-4-ilamino)benzamida	27% 2 etapas	580,23
30-27*				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperacina-1-il)-2-(tetrahidro-2H-pirana-4-ilamino)benzamida	54% 2 etapas	579,23
30-28				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(3,5-diclorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(tetrahidro-2H-pirana-4-ilamino)benzamida	31% 2 etapas	612,17

Ej,**	ArX	R ₁	R ₂	(U) _n	V	Y ₁ ,Y ₂ ,Y ₃ ,Y ₄	R ₃	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-metilpiperacin-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-metilpiperacin-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-difluorobencilto)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-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-difluorobencilto)-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	N-(5-(2,5-difluorobencilto)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino) benzamida 2,2,2-trifluoroacetato	86% 2 etapas	594,25

Ej,**	ArX	R ₁	R ₂	(U) _n	V	Y ₁ ,Y ₂ ,Y ₃ ,Y ₄	R ₃	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa
30-37*				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorobencilitio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-pirano-4-ilamino)benzamida	55% 2 etapas	593,25
30-38				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorobencilitio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperacin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-pirano-4-ilamino)benzamida	24% 2 etapas	626,19
30-39*				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorobencilitio)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-pirano-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-(1-metilpiperacin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-pirano-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-pirano-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-(1-metilpiperacin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-pirano-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-pirano-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-(1-metilpiperacin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-pirano-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-pirano-4-ilamino)benzamida	33%	594,21

Ej,**	ArX	R ₁	R ₂	(U) _n	V	Y ₁ ,Y ₂ ,Y ₃ ,Y ₄	R ₃	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa
30-46				n=0	CO	N, ArXC, CH, N	H	N-(5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piracin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	12% 2 etapas	563,07
30-47*				n=0	CO	N, ArXC, CH, N	H	N-(5-(3,5-difluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piracin-3-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	15% 2 etapas	562,04
30-48				n=0	CO	N, ArXC, CH, N	H	N-(5-((3,5-difluorofenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piracin-3-il)-4-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	12% 2 etapas	589,24
30-49*				n=0	CO	N, ArXC, CH, N	H	N-(5-((3,5-difluorofenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piracin-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]piracin-3-il)-4-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-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]piracin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-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-metilpiperacin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-N-(5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piracin-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-metilpiperacin-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

Ej,**	ArX	R ₁	R ₂	(U) _n	V	Y ₁ ,Y ₂ ,Y ₃ ,Y ₄	R ₃	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa
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-metilpiperacín-1-il)-2-(tetrahidro-2H-pirán-4-ilamino)benzamida	50% 2 etapas	612,22
30-56*				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorofenilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidín-4-il)-2-(tetrahidro-2H-pirán-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-metilpiperacín-1-il)-2-(tetrahidro-2H-pirán-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-metilpiperidín-4-il)-2-(tetrahidro-2H-pirán-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-metilpiperacín-1-il)-2-(tetrahidro-2H-pirán-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-metilpiperacín-1-il)-2-(tetrahidro-2H-pirán-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-metilpiperacín-1-il)-2-(tetrahidro-2H-pirán-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-metilpiperidín-4-il)-2-(tetrahidro-2H-pirán-4-ilamino)benzamida	67%	625,24

Ej,**	ArX	R ₁	R ₂	(U) _n	V	Y ₁ ,Y ₂ ,Y ₃ ,Y ₄	R ₃	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa
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-metilpiperacín-1-il)-2-(tetrahidro-2H-pirán-4-ilamino)benzamida	74%	626,24
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-metilpiperidín-4-il)-2-(tetrahidro-2H-pirán-4-ilamino)benzamida	58%	625,24
30-65*				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-difluorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(1-metilpiperidín-4-il)-2-(tetrahidro-2H-pirán-4-ilamino) benzamida 2,2,2-trifluoroacetato	31% 2 etapas	629,24
30-66				n=0	CO	N, ArXC, CH, CH	H	N-(5-(2,5-diclorobencilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacín-1-il)-2-(tetrahidro-2H-pirán-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-metilpiperidín-4-il)-2-(tetrahidro-2H-pirán-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-metilpiperidín-4-il)-2-(tetrahidro-2H-pirán-4-ilamino)benzamida	20%	641,19
30-69				n=0	CO	CH, ArXC, CH, N	H	N-(5-(3,5-difluorofenilto)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-2-(tetrahidro-2H-pirán-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-metilpiperacín-1-il)-2-(tetrahidro-2H-pirán-4-ilamino)benzamida	33%	561,19 (M-1)
30-71				n=0	CO	CH, CH, ArXC, N	H	N-(6-(2,4-difluorofenil)(metil)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacín-1-il)-2-(tetrahidro-2H-pirán-4-ilamino)benzamida	ND	577,26 (M+1)

Ej,**	ArX	R ₁	R ₂	(U) _n	V	Y ₁ ,Y ₂ ,Y ₃ ,Y ₄	R ₃	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa
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-metilpiperacín-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	74%	627,19 (M+1)
30-73				n=0	CO	CH, CH, ArXC, N	H	N-(6-(2,4-difluorofenilitio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacín-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida	42 % 2 etapas	(M+1) 580,23

* Compuestos de referencia

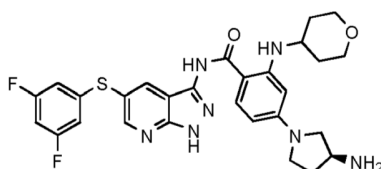
** ¹H RMN, DMSO-d₆, EJ.: 30-3: 13,86 (1H, s amplio, NH), 10,70 (1H, s amplio, NH), 8,67 (2H, s amplio, CH_{arom}), 8,10 (1H, d, NH), 7,77 (1H, d, CH_{arom}), 7,22 (1H, m, CH_{arom}), 6,95 (2H, d, CH_{arom}), 6,26 (1H, d, CH_{arom}), 6,16 (1H, s amplio, CH_{arom}), 4,85 (2H, s amplio, CH), 3,82-3,86 (2H, dt, CH), 3,70 (1H, m, CH), 3,47-3,53 (2H, m, CH), 3,28-3,32 (4H, m, CH), 2,42-2,46 (4H, m, CH), 2,20 (3H, s, CH₃), 1,94-1,98 (2H, m, CH), 1,34-1,41 (2H, m, CH); 30-5: 13,25 (1H, s amplio, NH), 10,48 (1H, s amplio, NH), 8,42 (1H, s, CH_{arom}), 8,11 (1H, d, NH), 7,76 (1H, d, CH_{arom}), 7,00-7,10 (1H, m, CH_{arom}), 6,79-6,87 (2H, m, CH_{arom}), 6,23 (1H, dd, CH_{arom}), 6,12 (1H, d, CH_{arom}), 3,94 (3H, s, CH₃), 3,75-3,83 (2H, m, CH), 3,63-3,71 (1H, m, CH), 3,42-3,52 (2H, m, CH), 3,22-3,32 (4H, m, 2*CH₂), 2,36-2,48 (4H, m, 2*CH₂), 2,22 (3H, s, CH₃), 1,88-1,97 (2H, m, CH), 1,32-1,42 (2H, m, CH), 30-6: 13,10 (1H, s amplio, NH), 10,38 (1H, s amplio, NH), 8,56 (1H, s, CH_{arom}), 8,12 (1H, d, NH), 7,75 (1H, d, CH_{arom}), 6,23 (1H, dd, CH_{arom}), 6,14 (1H, d, CH_{arom}), 3,97 (3H, s, CH₃), 3,80-3,86 (2H, m, CH), 3,62-3,74 (1H, m, CH), 3,40-3,55 (2H, m, CH), 3,22-3,32 (4H, m, 2*CH₂), 2,36-2,48 (4H, m, 2*CH₂), 2,23 (3H, s, CH₃), 1,90-1,99 (2H, m, CH), 1,32-1,45 (2H, m, CH), 30-7: 12,43 (1H, s amplio, NH), 10,22 (1H, s amplio, NH), 8,32 (1H, s, CH_{arom}), 8,13 (1H, d, NH), 7,73 (1H, d, CH_{arom}), 6,37 (2H, s amplio, NH₂), 6,22 (1H, dd, CH_{arom}), 6,13 (1H, d, CH_{arom}), 3,78-3,86 (2H, m, CH), 3,65-3,74 (1H, m, CH), 3,44-3,54 (2H, m, CH), 3,22-3,32 (4H, m, 2*CH₂), 2,36-2,48 (4H, m, 2*CH₂), 2,23 (3H, s, CH₃), 1,90-1,99 (2H, m, CH), 1,32-1,45 (2H, m, CH), 30-8: 13,79 (1H, s amplio, NH), 10,91 (1H, s amplio, NH), 10,69 (1H, s amplio, NH), 8,83 (1H, s, CH_{arom}), 8,76 (1H, s, CH_{arom}), 8,18 (1H, d, NH), 7,80 (1H, d, CH_{arom}), 6,82-6,75 (3H, m, CH_{arom}), 6,26 (1H, d, CH_{arom}), 6,15 (1H, d, CH_{arom}), 3,87-3,82 (2H, dt, CH), 3,72 (1H, m, CH), 3,54-3,47 (2H, m, CH), 3,32-3,29 (4H, m, CH), 2,42-2,46 (4H, m, CH), 2,28 (3H, s, CH₃), 1,97-1,95 (2H, m, CH), 1,43-1,36 (2H, m, CH), 30-13: 12,99 (1H, s, NH), 9,92 (1H, s, NH), 8,38 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,92 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,84 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,32 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,07-7,00 (3H, m, CH_{arom}), 6,26 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,14 (1H, s, CH_{arom}), 4,21 (2H, s), 3,82-3,76 (2H, m), 3,69-3,63 (1H, m), 3,48 (2H, t), 3,28 (4H, s), 2,46 (4H, s), 2,25 (3H, s), 2,00-1,90 (2H, m), 1,37-1,26 (2H, m), 30-14: 12,96 (1H, sl, NH), 9,84 (1H, s, NH), 8,34 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,96 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,81 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,25 (1H, s, CH_{arom}), 7,23 (1H, s, CH_{arom}), 7,17 (1H, t, CH_{arom}), 6,96 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 6,25 (1H, d, CH_{arom}, J=7,6Hz), 6,14 (1H, s, CH_{arom}), 5,35 (2H, s), 3,82-3,77 (2H, m), 3,67 (1H, sl), 3,46 (2H, t), 3,29 (4H, s), 2,50 (4H, s), 2,29 (3H, s), 1,93-1,88 (2H, m), 1,35-1,25 (2H, m), 30-15: 13,01 (1H, sl, NH), 10,11 (1H, sl, NH), 7,99 (1H, sl, NH), 7,97 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,84 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,25-7,14 (3H, m, CH_{arom}), 6,97 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,67 (1H, sl, CH_{arom}), 6,51 (1H, d, CH_{arom}, J=8,0Hz), 5,35 (2H, s, CH_{arom}), 3,83-3,78 (2H, m), 3,68-3,63 (1H, m), 3,47 (2H, t), 2,87 (2H, d, J=11,2Hz), 2,45-2,40 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,00-1,87 (4H, m), 1,75-1,65 (4H, m), 1,34-1,28 (2H, m), 30-16: 12,95 (1H, sl, NH), 9,85 (1H, s, NH), 8,33 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,95 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,81 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,48 (1H, q, CH_{arom}), 7,31-7,20 (2H, m, CH_{arom}), 6,93 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 6,25 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 6,14 (1H, s, CH_{arom}), 5,35 (2H, s), 3,81-3,76 (2H, m), 3,68 (1H, sl), 3,47 (2H, t), 3,26 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,29 (3H, s), 1,94-1,88 (2H, m), 1,36-1,27 (2H, m), 30-17: 13,06 (1H, sl, NH), 10,12 (1H, sl, NH), 7,93 (1H, sl, NH), 7,86 (2H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,51-7,44 (1H, m, CH_{arom}), 7,30-7,20 (2H, m, CH_{arom}), 6,90 (1H, sl, CH_{arom}), 6,64 (1H, sl, CH_{arom}), 6,49 (1H, sl, CH_{arom}), 5,37 (2H, s, CH_{arom}), 3,83-3,76 (2H, m), 3,68-3,63 (1H, m), 3,46 (2H, t), 2,86 (2H, d, J=10,4Hz), 2,44-2,38 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,99-1,90 (4H, m), 1,75-1,65 (4H, m), 1,40-1,30 (2H, m), 30-18: 12,94 (1H, sl, NH), 9,81 (1H, s, NH), 8,32 (1H, d, CH_{arom}, J=7,7Hz), 7,96 (1H, d, CH_{arom}, J=9Hz), 7,81 (1H, d, CH_{arom}, J=9Hz), 7,71 (1H, d, NH), 7,51 (1H, d, CH_{arom}, J=8,6Hz), 7,43 (1H, dd, CH_{arom}, J=8,6Hz), 6,97 (1H, d, CH_{arom}, J=8,6Hz), 6,24 (1H, d, CH_{arom}, J=8,9Hz), 6,13 (1H, s, CH_{arom}), 5,39 (2H, s), 3,82-3,74 (2H, m), 3,72-3,62 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,28-3,22 (4H, m), 2,46-2,40 (4H, m), 2,22 (3H, s), 1,95-1,87 (2H, m), 1,37-1,26 (2H, m), 30-19: 13,01 (1H, sl, NH), 10,09 (1H, s, NH), 7,97 (2H, d, CH_{arom}, J=9Hz), 7,83 (1H, d, CH_{arom}, J=8,2Hz), 7,71 (1H, dd, NH), 7,50 (1H, d, CH_{arom}, J=7,4Hz), 7,43 (1H, dd, CH_{arom}, J=8,6Hz), 6,98 (1H, d, CH_{arom}, J=9Hz), 6,67 (1H, s, CH_{arom}), 6,51 (1H, d, CH_{arom}, J=8,2Hz), 5,38 (2H, s), 3,84-3,75 (2H, m), 3,72-3,62 (1H, m), 3,46 (2H, t), 2,86 (2H, d), 2,43 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,99-1,88 (4H, m), 1,74-1,64 (4H, m), 1,38-1,26 (2H, m), 30-20: 12,97 (1H, sl, NH), 9,82 (1H, s, NH), 8,32 (1H, d, NH, J=8,0Hz), 7,97 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,87 (1H, s, CH_{arom}), 7,80-7,76 (2H, m, CH_{arom}), 7,64 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 6,96 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,24 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,13 (1H, s, CH_{arom}), 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_{arom}), 7,87-7,75 (3H, m, CH_{arom}), 7,63 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 6,97 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,67 (1H, s, CH_{arom}), 6,51 (1H, d, CH_{arom}, J=8,0Hz), 5,47 (2H, s, CH_{arom}), 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_{arom}), 8,51 (1H, dd, CH_{arom}, J=5,2Hz), 8,38 (1H, d, NH, J=8,0Hz), 7,96-7,90 (2H, m, CH_{arom}), 7,84 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,73-7,33 (1H, m, CH_{arom}), 6,91 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,27 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,15 (1H, s, CH_{arom}), 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_{arom}), 8,52 (1H, dd, CH_{arom}, J=4,8Hz), 8,06 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,96 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,94-7,88 (2H, m, CH_{arom}), 7,37-7,34 (1H, m, CH_{arom}), 6,93 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 6,69 (1H, s, CH_{arom}), 6,52 (1H, d, CH_{arom}, J=8,0Hz), 5,36 (2H, s, CH_{arom}), 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_{arom}, J=8,8Hz), 7,79 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,33 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,26-7,16 (3H, m, CH_{arom}), 6,24 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,13 (1H, s, CH_{arom}), 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_{arom}, J=8,8Hz), 7,97 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,83 (1H, d, CH_{arom}, J=8,0Hz), 7,34 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,27-7,17 (3H, m, CH_{arom}), 6,68 (1H, s, CH_{arom}), 6,51 (1H, d, CH_{arom}, 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, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,79 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,73 (1H, t, CH_{arom}), 7,52-7,40 (2H, m, CH_{arom}), 7,12 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,25 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,13 (1H, s, CH_{arom}), 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, CH_{arom} et NH), 7,81 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,77-7,70 (1H, m, CH_{arom}), 7,51-7,40 (2H, m, CH_{arom}), 7,13 (1H, dd, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,69 (1H, s, CH_{arom}), 6,51 (1H, d, CH_{arom}, 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, CH_{arom}, J=7,6Hz), 7,78 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,58-7,49 (3H, m, CH_{arom}), 7,31 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,24 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,10 (1H, s, CH_{arom}), 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, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,94 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,82 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,59-7,54 (3H, m, CH_{arom}), 7,32 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,67 (1H, s, CH_{arom}), 6,54 (1H, d, CH_{arom}, 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, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,79 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,62 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,52 (1H, s, CH_{arom}), 7,44 (1H, d, CH_{arom}, J=7,6Hz), 7,24 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 6,25 (1H, d, CH_{arom}, J=8,0Hz), 6,12 (1H, s, CH_{arom}), 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, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,95 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,81 (1H, d, CH_{arom}, J=8,0Hz), 7,61 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,56 (1H, s, CH_{arom}), 7,43 (1H, dd, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,25 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,68 (1H, s, CH_{arom}), 6,51 (1H, d, CH_{arom}, 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, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,89 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,79 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,70-7,63 (2H, m, CH_{arom}), 7,60 (1H, t, CH_{arom}), 6,97 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,25 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 6,14 (1H, s, CH_{arom}), 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, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,89 (1H, d, CH_{arom}, J=7,2Hz), 7,82 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,71-7,57 (3H, m, CH_{arom}), 6,98 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,69 (1H, s, CH_{arom}), 6,52 (1H, d, CH_{arom}, 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, CH_{arom}), 7,22 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,19 (1H, s, CH_{arom}), 7,17 (1H, s, CH_{arom}), 7,03 (1H, t, CH_{arom}), 6,30 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 6,19 (1H, s, CH_{arom}), 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, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,86 (1H, d, CH_{arom}, J=6,8Hz), 7,22 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,18 (1H, s, CH_{arom}), 7,17 (1H, s, CH_{arom}), 7,02 (1H, t, CH_{arom}), 6,66 (1H, s, CH_{arom}), 6,51 (1H, d, CH_{arom}, 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, CH_{arom}), 7,47-7,40 (1H, m, CH_{arom}), 7,23 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,20-7,13 (1H, m, CH_{arom}), 7,11-7,05 (1H, m, CH_{arom}), 6,31 (1H, dd, CH_{arom}, J=9,2Hz), 6,20 (1H, s, CH_{arom}), 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, CH_{arom}), 7,47-7,41 (1H, m, CH_{arom}), 7,23 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,19-7,13 (1H, m, CH_{arom}), 7,11-7,05 (1H, m, CH_{arom}), 6,67 (1H, s, CH_{arom}), 6,52 (1H, d, CH_{arom}, 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, CH_{arom}), 7,74 (1H, s, CH_{arom}), 7,43 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,29 (1H, dd, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,22 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,25 (1H, dd, CH_{arom}, J=9,2Hz), 6,12 (1H, s, CH_{arom}), 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, CH_{arom}), 7,74 (1H, s, CH_{arom}), 7,43 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,29 (1H, dd, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,25 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,67 (1H, s, CH_{arom}), 6,54 (1H, dd, CH_{arom}, 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, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,83 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,56 (2H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,93 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 6,55 (1H, t, CH_{arom}), 6,23 (1H, dd, CH_{arom}, J=9,2Hz), 6,13 (1H, s, CH_{arom}), 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, CH_{arom}), 7,57 (2H, dd, CH_{arom}, J=10,4Hz), 6,95 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,68 (1H, s, CH_{arom}), 6,60-6,50 (2H, m, CH_{arom}), 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, CH_{arom}), 8,41(1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,86 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,83 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,28 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,22-7,15 (1H, m, CH_{arom}), 6,63-6,57 (1H, m, CH_{arom}), 6,23 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,13 (1H, s, CH_{arom}), 3,83-3,75 (2H, m), 3,70-3,64 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,27 (4H, s), 2,44 (4H, s), 2,23 (3H, s), 1,95-1,88 (2H, m), 1,39-1,26 (2H, m), 30-43: 12,84 (1H, s, NH), 10,13 (1H, s, NH), 9,05 (1H, sl, NH), 8,81-8,74 (1H, m, CH_{arom}), 8,05 (1H, d, NH, J=7,2Hz), 7,89-7,84 (2H, m, CH_{arom}), 7,30 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,23-7,15 (1H, m, CH_{arom}), 6,67 (1H, s, CH_{arom}), 6,64-6,58 (1H, m, CH_{arom}), 6,51 (1H, d, CH_{arom}, 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, CH_{arom}), 8,52 (1H, s, NH), 8,34 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,89 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,81 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,41 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,35 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 6,89 (1H, dd, CH_{arom}, J=8,4Hz), 6,21 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 6,11 (1H, s, CH_{arom}), 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, CH_{arom}), 8,54 (1H, s, NH), 8,00 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,90 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,85 (1H, d, CH_{arom}, J=8,0Hz), 7,41 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,37 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 6,88 (1H, dd, CH_{arom}, J=8,4Hz), 6,64 (1H, s, CH_{arom}), 6,48 (1H, d, CH_{arom}, 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, CH_{arom}), 8,33 (1H, d, NH), 7,81 (1H, d, CH_{arom}, J=8,7Hz), 7,12-7,03 (3H, m, CH_{arom}), 6,26 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,13 (1H, s, CH_{arom}), 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, CH_{arom}), 8,02 (1H, d, NH), 7,85 (1H, d, CH_{arom}, J=8,1Hz), 7,12-7,03 (3H, m, CH_{arom}), 6,69 (1H, s, CH_{arom}), 6,52 (1H, d, CH_{arom}, 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, CH_{arom}), 8,29 (1H, dl, NH), 7,78 (1H, d, CH_{arom}, J=8,9Hz), 7,54-7,41 (3H, m, CH_{arom}), 6,07 (1H, d, CH_{arom}, J=8,9Hz), 5,87 (1H, s, CH_{arom}), 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, CH_{arom}), 7,97 (1H, sl, NH), 7,85 (1H, d, CH_{arom}, J=8,1Hz), 7,50-7,40 (3H, m, CH_{arom}), 6,71 (1H, s, CH_{arom}), 6,54 (1H, d, CH_{arom}, 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, CH_{arom}), 8,30 (1H, sl, NH), 7,76 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,27-7,13 (3H, m, CH_{arom}), 6,04 (1H, dd, CH_{arom}, J=9,2Hz), 5,85 (1H, s, CH_{arom}), 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, CH_{arom}), 8,28 (1H, sl, NH), 7,78 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,59 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,42-7,38 (2H, m, CH_{arom}), 6,23 (1H, d, CH_{arom}, J=8,0Hz), 6,11 (1H, s, CH_{arom}), 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, CH_{arom}), 8,27 (1H, d, NH), 7,88 (1H, d, CH_{arom}, J=7,2Hz), 7,78 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,66-7,55 (3H, m, CH_{arom}), 6,26 (1H, dd, CH_{arom}, J=9,2Hz), 6,13 (1H, s, CH_{arom}), 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, CH_{arom}, J=8,8Hz), 8,23 (1H, d, CH_{arom}, J=8,0Hz), 8,19 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,81 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,75-7,65 (3H, m, CH_{arom}), 6,28 (1H, dd, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,14 (1H, s, CH_{arom}), 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, CH_{arom}, J=8,8Hz), 8,19 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,91 (1H, sl, NH), 7,85 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,77-7,65 (3H, m, CH_{arom}), 6,71 (1H, s, CH_{arom}), 6,54 (1H, d, CH_{arom}, 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, CH_{arom}, J=8,8Hz), 8,24 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 8,17 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 8,09 (1H, t, CH_{arom}), 7,88-7,85 (1H, m, CH_{arom}), 7,81 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,67 (1H, q, CH_{arom}), 6,28 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,14 (1H, s, CH_{arom}), 3,83-3,75 (2H, m), 3,72-3,67 (1H, m), 3,48 (2H, t), 3,29 (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, CH_{arom}, J=8,8Hz), 8,18 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 8,13-8,05 (1H, m, CH_{arom}), 7,92 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,90-7,82 (2H, m, CH_{arom}), 7,66 (1H, q, CH_{arom}), 6,71 (1H, s, CH_{arom}), 6,54 (1H, d, CH_{arom}, 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, CH_{arom}, J=8,8Hz), 8,24-8,16 (2H, m, CH_{arom} et NH), 8,03-7,97 (3H, m, CH_{arom}), 7,81 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 6,28 (1H, d, CH_{arom}, J=7,2Hz), 6,14 (1H, s, CH_{arom}), 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, CH_{arom}, J=9,2Hz), 8,22 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 8,02-7,96 (3H, m, CH_{arom}), 7,86-7,81 (1H, m, NH), 7,83 (1H, d, CH_{arom}), 6,71 (1H, s, CH_{arom}), 6,54 (1H, d, CH_{arom}, 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, CH_{arom}), 7,81 (1H, dd, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,74 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,66 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 6,24 (1H, dd, CH_{arom}, J=9,2Hz), 6,10 (1H, s, CH_{arom}), 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, CH_{arom}, J=8,8Hz), 8,25 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 8,21 (1H, s, CH_{arom}), 7,85 (1H, d, NH, J=7,2Hz), 7,81 (1H, dd, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,76 (1H, d, CH_{arom},

J=8,0Hz), 7,66 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 6,67 (1H, s, CH_{arom}), 6,50 (1H, d, CH_{arom}, 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, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,87 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,80 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,17 (1H, t, CH_{arom}), 7,05-7,02 (2H, m, CH_{arom}), 6,29 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 6,14 (1H, s, CH_{arom}), 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, CH_{arom}, J=8,8Hz), 8,10 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,92 (1H, d, CH_{arom}, J=8,0Hz), 7,82 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,17 (1H, t, CH_{arom}), 7,05-7,02 (2H, m, CH_{arom}), 6,71 (1H, s, CH_{arom}), 6,56 (1H, d, CH_{arom}, 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, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,88-7,82 (2H, m, CH_{arom}), 7,24-7,17 (3H, m, CH_{arom}), 6,29 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 6,14 (1H, s, CH_{arom}), 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, CH_{arom}, J=8,8Hz), 8,05 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,90 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,86 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,24-7,15 (3H, m, CH_{arom}), 6,70 (1H, s, CH_{arom}), 6,56 (1H, d, CH_{arom}, 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, CH_{arom}, J=8,8Hz), 8,06 (1H, sl, NH), 7,92 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,57 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,17-7,11 (2H, m, CH_{arom}), 6,96-6,91 (1H, m, CH_{arom}), 6,67 (1H, s, CH_{arom}), 6,53 (1H, d, CH_{arom}, 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, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,85 (1H, d, CH_{arom}, J=9,2Hz), 7,80 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,48 (1H, s, CH_{arom}), 7,45-7,37 (2H, m, CH_{arom}), 6,29 (1H, d, CH_{arom}, J=7,2Hz), 6,14 (1H, s, CH_{arom}), 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, CH_{arom}, J=8,8Hz), 8,02 (1H, d, NH, J=7,2Hz), 7,89 (1H, d, CH_{arom}, J=8,0Hz), 7,82 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,49 (1H, t, CH_{arom}), 7,45-7,35 (2H, m, CH_{arom}), 6,70 (1H, s, CH_{arom}), 6,56 (1H, d, CH_{arom}, 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, CH_{arom}, J=8,8Hz), 8,00 (1H, d, NH, J=7,6Hz), 7,86 (1H, d, CH_{arom}, J=8,4Hz), 7,59 (1H, d, CH_{arom}, J=8,8Hz), 7,43-7,33 (2H, m, CH_{arom}), 7,28 (1H, s, CH_{arom}), 6,69 (1H, s, CH_{arom}), 6,54 (1H, d, CH_{arom}, 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-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida



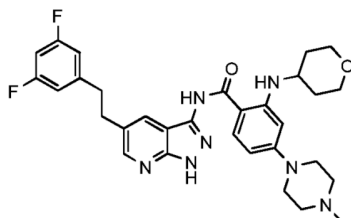
Son añadidos 876 µl (20 eq) de trietilamina a una disolución de 238 mg (0,314 mmol) de (S)-N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoro-N-tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)-4-(3-(2,2,2-trifluoroacetamido)pirrolidin-1-il)benzamida en 6 ml de metanol. El medio de reacción es agitado a 65°C durante 4 horas. Después de regresar a la temperatura ambiente, son añadidos 8 ml de n-butanol y 260 mg (6 eq) de carbonato de potasio. El medio de reacción es agitado a 80°C durante 24 horas. Después de regresar a la temperatura ambiente, los disolventes son evaporados, es añadida agua y el producto es extraído con dicloroetano.

Las fases orgánicas son lavadas con disolución saturada de cloruro de sodio, secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y evaporadas. El residuo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (8:2 diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar 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-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida en forma de un polvo marrón.

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

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

Ejemplos del procedimiento F2: reducción

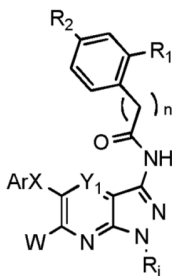
5 **Ejemplo 31: N-(5-(3,5-difluorofenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida**

10 Son añadidos 10 mg de 10% Pd/C a 100 mg (0,175 mmol) de N-(5-((3,5-difluorofenil)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(tetrahydro-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 es agitada durante 12 horas a temperatura ambiente y entonces filtrada sobre Celite y concentrada. Son aislados 62 mg (rendimiento=60%) de N-(5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacin-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)benzamida en forma de un sólido blanco.

15 LCMS (EI, m/z): (M+I) 576,23.

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

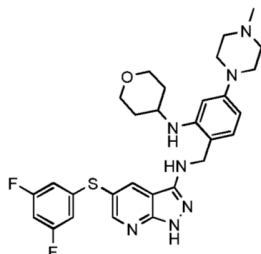
El siguiente derivado fue obtenido de acuerdo con el mismo procedimiento:



25

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

30 ** 1H RMN, dmsO-d₆, Ej.: 31-1: 13,68 (1H, s amplio, NH), 10,11 (1H, s, NH), 8,52 (1H, s, CH_{arom}), 8,35 (1H, dl, NH), 7,82 (1H, d, CH_{arom}, J=9Hz), 7,05-6,97 (3H, m, CH_{arom}), 6,27 (1H, dd, CH_{arom}), 6,14 (1H, s, CH_{arom}), 3,83-3,76 (2H, m), 3,74-3,64 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,32-3,20 (6H, m), 3,07 (2H, dd), 2,44 (4H, dd), 2,23 (3H, s), 1,91 (2H, d), 1,38-1,27 (2H, m).

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

5 Son añadidos 100 mg (0,173 mmol) de N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1-H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-benzamida, en pequeñas fracciones, a una disolución de 19,64 mg (0,518 mmol) de LiAlH₄ en 3 ml de tetrahydrofurano anhidro bajo argón a 0°C. La mezcla de reacción es calentada a 90°C durante 15 horas. Es añadida entonces una porción adicional de 20 mg de LiAlH₄ y el medio de reacción agitado a 90°C durante 5 horas. Son añadidos entonces 45 µl de agua a 0°C a la mezcla de reacción, seguido por 45 µl de hidróxido de sodio (15% en peso) y finalmente 120 µl de agua. La mezcla de reacción es agitada a 25°C durante 1 hora y entonces filtrada sobre Dicalite. Después de la evaporación de los disolventes, el producto crudo es purificado por cromatografía. Se obtienen 16,80 mg (17%) de 5-(3,5-difluorofeniltio)-N-(4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-encil) 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en forma de un sólido amarillo.

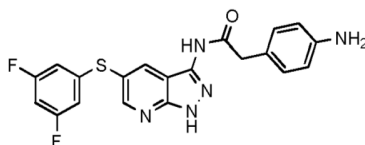
15 LCMS (EI, m/z): (M+I) 566,68.

1H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,57 (1H, s amplio, NH), 8,45 (2H, d, CH_{arom}), 6,97-7,06 (2H, m, CH_{arom}), 6,73-6,75 (2H, m, CH_{arom}), 6,65 (1H, t, NH), 6,13-6,19 (2H, m, CH_{arom}), 4,98 (1H, d, NH), 4,30 (2H, m, CH₂), 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, CH₃), 1,80-1,83 (2H, m, CH), 1,27-1,32 (2H, m, CH).

Los siguientes derivados fueron obtenidos de acuerdo con el mismo procedimiento:

Ej.**	ArX	R ₁	R ₂	(U) _n	V	Y ₁ ,Y ₂ Y ₃ ,Y ₄	R ₃	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa
32-1*				n=0	CH ₂	N,ArX C,CH, N	H	5-(3,5-difluorofeniltio)-N-(4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)encil)-1H-pirazolo[4,3-b]piracina-3-amina	1%	567,3

* Compuesto de referencia

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

30 Una disolución de 152 mg (2,72 mmol) de hierro y 70 mg (1,3 mmol) de cloruro de amonio en 100 µl de agua es añadida a una disolución de 0,24 g (0,544 mmol) de N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-2-(4-nitrofenil)acetamida en 10 ml de una mezcla etanol/agua 2:1. Son añadidas varias gotas de ácido acético a esta mezcla y es calentada a 60°C durante 4 horas. Después del enfriamiento y de la concentración de los disolventes, el producto de reacción crudo es extraído con acetato de etilo y es lavado con disolución saturada de bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas son combinadas, secadas sobre sulfato de magnesio y entonces concentradas. El producto crudo es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para proporcionar 11 mg (4%) de 2-

(4-aminofenil)-N-(5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)acetamida en forma de un sólido marrón.

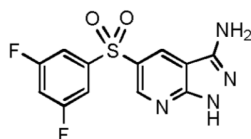
LCMS (EI, m/z): (M+1) 412,09.

- 5 ^1H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 13,60 (1H, s amplio, NH), 10,96 (1H, s amplio, NH), 8,68 (1H, d, CH_{arom}), 8,55 (1H, d, CH_{arom}), 7,06 (1H, m, CH_{arom}), 6,98 (2H, d, CH_{arom}), 6,79 (2H, m, CH_{arom}), 6,50 (2H, m, CH_{arom}), 4,92 (2H, s, NH), 3,51 (2H, m, CH_2).

Ejemplos del procedimiento F3: oxidación de sulfuro

10

Ejemplo de referencia 34: 5-(3,5-difluorofenilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina

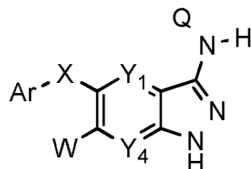


- 15 Una disolución de 663 mg (1,078 mmol) de oxona en 1,1 ml de agua es añadida a una disolución de 300 mg (1,078 mmol) de 5-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en 10 ml de una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano y metanol a 0°C. La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. Es añadida entonces una porción adicional de 663 mg de oxona a 0°C y el medio de reacción agitado a temperatura ambiente durante 24 horas. Los disolventes son evaporados y el medio de reacción es diluido con una disolución de bicarbonato de sodio, extraída con acetato de etilo, secada sobre MgSO_4 y entonces concentrada para proporcionar
- 20 340 mg (81%) de 5-(3,5-difluorofenilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en forma de un sólido amarillo.

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

- 25 ^1H RMN: δH ppm (400 MHz, DMSO): 12,72 (1H, s amplio, NH), 8,92 (1H, d, CH_{arom}), 8,84 (1H, d, CH_{arom}), 7,89-8,01 (1H, d, CH_{arom}), 7,62-7,80 (2H, m, CH_{arom}), 6,06 (2H, s amplio, NH).

Los siguientes compuestos también fueron obtenidos por este procedimiento:

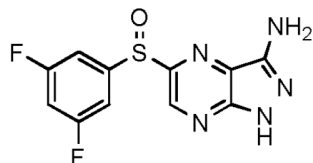


30

Ej.**	ArX	Q	Y ₁ , Y ₄	W	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa MH ⁺
34-2		H	CH, N	H	5-(3,5-difluorobencilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina	ND	(M+1) 325,07
34-3			N, CH	H	5-(3,5-diclorofenilsulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il carbamato de terc-butilo	ND	ND

** ^1H RMN, DMSO- d_6 . Ej.: 33-2: 12,64 (1H, s amplio, NH), 8,56 (1H, d, CH_{arom}), 8,49 (1H, d, CH_{arom}), 7,24 (1H, ddd, CH_{arom}), 6,94 (2H, d amplio, CH_{arom}), 6,03 (2H, s amplio, NH), 4,80 (2H, s, CH). (ND: no determinado).

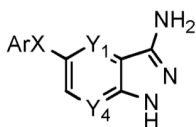
- 35 Alternativamente, puede ser llevada a cabo una etapa de protección antes de la reacción de oxidación, seguido por una etapa de desprotección que puede conducir a la preparación de las sulfonas y sulfoxidos correspondientes.

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

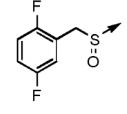
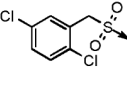
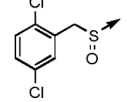
5 Son añadidos 0,55 ml de trietilamina y 22 mg de 4-dimetilaminopiridina bajo argón a una disolución de 500 mg (1,790 mmol) de 5-(3,5-difluorofeniltio)-1H-pirazolo[3,4-b]piracin-3-amina en 10 ml de tetrahidrofurano. La disolución es agitada a 0°C y son añadidos 0,915 ml de dicarbonato de di-terc-butilo y el medio de reacción es agitado durante la noche. Se añade una fracción acuosa al medio de reacción que es entonces extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas son secadas sobre MgSO₄ y concentradas al vacío para proporcionar un producto crudo que es utilizado en la etapa de oxidación sin purificación adicional. El producto crudo obtenido es disuelto en 10 ml de una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano y metanol a 0°C y entonces es añadida una disolución de 1,103 g (1,794 mmol) de oxona en 2 ml de agua. El medio de reacción es agitado a temperatura ambiente durante 16 horas. Es añadida entonces una porción adicional de 550 mg de oxona y el medio de reacción es agitado a temperatura ambiente durante 5 horas. Los disolventes son evaporados y el medio de reacción es diluido con una disolución de bicarbonato de sodio, extraídos con acetato de etilo, secados sobre sulfato de magnesio y concentrados para proporcionar una mezcla de la sulfona y el sulfóxido correspondientes, que son usados sin purificación adicional en la etapa de desprotección. Son añadidos 0,373 ml de TFA en 4 ml de THF anhidro a 0°C a una disolución de 600 mg de la mezcla previamente obtenida en 6 ml de diclorometano. La mezcla es agitada 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 es repetida y el medio de reacción es agitado durante un tiempo total de 3h45. Los disolventes son evaporados y el medio de reacción es diluido con una disolución de carbonato de potasio, extraído con acetato de etilo, secado sobre sulfato de magnesio y concentrada para proporcionar una mezcla 1:1 de 5-(3,5-difluorofenilsulfinil)-1H-pirazolo[3,4-b]piracin-3-amina y 5-(3,5-difluorofenilsulfinil)-1H-pirazolo[4,3-b]piracin-3-amina. Esta mezcla es usada en las etapas siguientes sin purificación adicional.

25

Los siguientes compuestos también fueron obtenidos por este procedimiento:



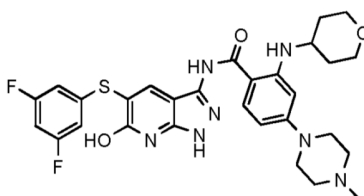
Ej.**	ArX	Y ₁ , Y ₄	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa MH ⁺
34bis-1		CH, N	5-(2,5-difluorofenilsulfinil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	58% 3 etapas	(M+1) 310,9
34bis-2		CH, N	5-(3,5-diclorofenilsulfinil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	38% 3 etapas	(M+1) 342,8
34bis-3		CH, N	5-(2,5-diclorofenilsulfinil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	41% 3 etapas	(M+1) 342,9
34bis-4		CH, N	5-(3,5-difluorobencilsulfinil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	58% 3 etapas	(M+1) 325,0
34bis-5		CH, N	5-(2,5-difluorobencilsulfinil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	45% 3 etapas	(M+1) 325,0

Ej.**	ArX	Y ₁ ,Y ₄	Nombre del compuesto	Rendimiento	Masa MH ⁺
34bis-6		CH, N	5-(2,5-difluorobencilsulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	5% 3 etapas	(M+1) 308,9
34bis-7		CH, N	5-(2,5-diclorobencilsulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	3% 3 etapas	ND
34bis-8		CH, N	5-(2,5-diclorobencilsulfonyl)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina	18% 3 etapas	ND

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

Ejemplo del procedimiento F4: desmetilación

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



Son añadidos 443 µl (3 eq) de una disolución de tribromuro de boro 1M en diclorometano a una disolución de 90 mg (0,148 mmol) de N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-6-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida (Ejemplo 18) en 4 ml de 1,2-diclorometano a 0°C. El medio de reacción es agitado a 60°C durante 3 horas y entonces enfriado en un baño de hielo antes de añadir metanol. Los disolventes son evaporados y el residuo es redisoluto en una mezcla de metanol y acetato de etilo. El sólido formado es filtrado, redisoluto en 3 ml de tetrahidrofurano y se añade una disolución de sosa 1N. El medio de reacción es agitado durante 18 horas a temperatura ambiente. El pH de la disolución es ajustado a 8-9 y la fase acuosa es extraída con acetato de etilo. Las fases orgánicas son secadas sobre sulfato de magnesio y el producto crudo purificado sobre una columna de gel de sílice (diclorometano/metanol como eluyente) para proporcionar 21 mg (24%) de N-(5-(3,5-difluorofeniltio)-6-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-4-(4-metilpiperacina-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzamida en forma de polvo amarillo.

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

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

II. Pruebas biológicas de los compuestos de acuerdo con la invención

- Prueba para medir la inhibición de cinasa ALK:

5 Se incubó una microplaca de ViewPlate (Packard) con 0,1 mg/ml de sustrato GST-PLC γ 1 (forma recombinante purificada) en amortiguador de fosfato (PBS, pH 7,4) (100 μ l/pocillo) durante una hora bajo agitación. La placa es entonces saturada con disolución de bloqueo que comprende 5% de albúmina de suero bovino (BSA) (Sigma) en amortiguador de PBS, pH 7,4.

10 Después de haber añadido un compuesto de acuerdo con la invención a la concentración final deseada (intervalo típico entre 30 μ M y 10 nM), la reacción es llevada a cabo añadiendo 180 ng/ml de ALK a un amortiguador de reacción que comprende 13 mM Tris, pH 7,5 (Sigma); 6,5 mM MgCl₂ (Merck); 0,65 mM ditioneitol (DTT) (Acros); 39 mM de β -glicerofosfato de sodio (TCI); 0,65 mM de ortovanadato de sodio (Sigma); y 250 μ M de ATP (Sigma). La incubación se lleva a cabo durante 30 minutos a 30°C bajo agitación.

15 Después de tres lavados bajo agitación en amortiguador de PBS/Tween-20 al 0,1% (Sigma), es incubado un anticuerpo antifosfotirosina, acoplado con HRP (UBI) diluido al 1/1000 en 5 mg/ml de amortiguador de PBS/BSA, durante una hora con agitación. Después de tres nuevos lavados en PBS/Tween-20 al 0,1%, los pocillos son incubados durante dos minutos con 100 μ l de mezcla SuperSignal ELISA (Pierce).

20 La señal es leída en el modo de luminiscencia usando un luminómetro (SpectraMax M5e, Molecular Devices).

Se determinan las CI₅₀ por regresión lineal sobre la base de un modelo de relación dosis/respuesta sigmoidal, donde el coeficiente de Hill se deja variable, llevada a cabo en el paquete de software GraphPad de acuerdo con el algoritmo proporcionado.

25

- Prueba para medir la inhibición de la proliferación celular (Karpas 299):

Las actividades antiproliferativas de los compuestos de acuerdo con la invención fueron medidas por la técnica ATPlite (Perkin Elmer).

30

Son inoculadas unas células de linfoma anaplásico de células grandes, humano, no adherentes (Karpas 299) en placas de 96-pocillos (300000 células/ml) el día 1, a una concentración compatible con el crecimiento logarítmico durante las 72 horas requeridas para la evaluación de los compuestos. Todas las células son tratadas el día 1 y entonces colocadas en una incubadora a 37°C bajo una atmósfera de 5% de CO₂. La viabilidad celular es evaluada el día 4 sometiendo a ensayo el ATP liberado, que es característico de células viables. Las CI₅₀ son determinadas por regresión no lineal sobre la base del modelo de relación dosis/respuesta sigmoidal, donde el coeficiente de Hill se deja variable, que se lleva a cabo en el paquete de software GraphPad de acuerdo con el algoritmo proporcionado.

35

40 Los resultados obtenidos de esas pruebas con los compuestos de la invención son indicados a continuación:

Molécula	Inhibición enzimática de ALK (CI ₅₀ , μ M)	Inhibición de la proliferación celular de Karpas 299 (CI ₅₀ , μ M)
30-1	0,020	2,2
30	0,001	0,16
30-9	0,001	ND
28*	0,036	ND
31	0,017	0,83
30-5	0,066	2,6

* Compuesto de referencia

45 (ND: no determinado)

- Actividad farmacológica *in vivo*

50 Las moléculas descritas y sometidas a prueba muestran una actividad antitumoral notable *in vivo* que es expresada, de forma inesperada, por un índice terapéutico particularmente amplio, sugiriendo esto que los compuestos son particularmente bien tolerados. Esto fue demostrado evaluando los efectos *in vivo* de los compuestos en un modelo de tumor de linfoma anaplásico de células grandes humanas (ALCL). Los compuestos fueron administrados oralmente a varias dosis en un programa diario a ratones con tumores ALCL injertados subcutáneamente. El tamaño del tumor fue medido regularmente durante el estudio y los animales fueron pesados varias veces durante la semana para identificar cualquier efecto adverso. Un compuesto es declarado activo si induce inhibición del crecimiento del

55

tumor de ALCL en por lo menos 58%. Varios compuestos de la presente invención, en particular las moléculas 30 y 30-9, indujeron una inhibición del 100% del crecimiento tumoral, sin efectos adversos, que corresponde a la regresión completa de los tumores.

- 5 Además las moléculas descritas y sometidas a prueba presentan unas propiedades farmacológicas generales que parecen ser muy favorables. Particularmente, se acumulan dentro de los tumores experimentales de forma duradera, después de su administración *in vivo*. Hasta ese punto, los tumores ALCL fueron injertados subcutáneamente en los ratones y entonces cuando los tumores alcanzaron un tamaño de aproximadamente 70-130 mm³ los compuestos fueron administrados oralmente en una dosis terapéuticamente activa. Los tumores fueron extraídos durante varios momentos después de la administración de los compuestos y entonces triturados. Entonces se investigó la presencia de compuestos dentro de los tumores ALCL muestreados por ensayos usando cromatografía con UV y de masas.

- Prueba para medir la inhibición de un panel de cinasas:

- 15 Esas cinasas son producidas por Millipore y son seleccionadas o tamizadas de acuerdo con los protocolos del fabricante.

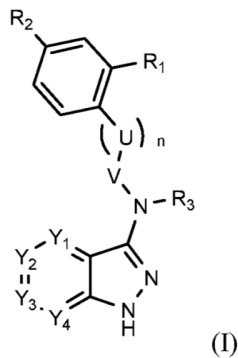
Los resultados se presentan en la siguiente tabla:

Cinasas	Inhibición enzimática (CI ₅₀ , nM)	
	30-9	30
ALK	15	7
Abl	38	18
c-Src	9	4

20

REIVINDICACIONES

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



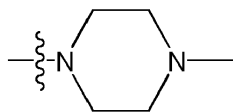
5 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, tautómero del mismo, o estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo en cualquier proporción, tal como una mezcla de enantiómeros, particularmente una mezcla racémica,

10 en el que:

- Y₁ e Y₄ representan cada uno, independientemente entre sí, un grupo CH o un átomo de nitrógeno,
- Y₂ representa un grupo C-X-Ar e Y₃ representa un átomo de nitrógeno o un grupo C-W, o Y₂ representa un átomo de nitrógeno o un grupo CH e Y₃ representa un grupo C-X-Ar,

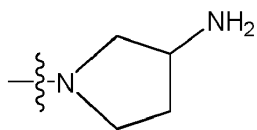
con la condición de que:

- por lo menos uno y a lo sumo dos grupos Y₁, Y₂, Y₃, e Y₄ representan un átomo de nitrógeno, y
- Y₂ e Y₄ no pueden representar un átomo de nitrógeno al mismo tiempo,
- Ar representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₁-C₆)haloalcoxi, (C₁-C₆)halotioalcoxi, CN, NO₂, OR₁₁, SR₁₂, NR₁₃R₁₄, CO₂R₁₅, CONR₁₆R₁₇, SO₂R₁₈, SO₂NR₁₉R₂₀, COR₂₁, NR₂₂COR₂₃, NR₂₄SO₂R₂₅ y R₂₆NR₂₇R₂₈ y/u opcionalmente fusionado a un heterociclo,
- X representa un grupo divalente seleccionado de entre O, S, S(O), S(O)₂, NR₄, S(NR₄), S(O)(NR₄), S(O)₂(NR₄), NR₄S, NR₄S(O), NR₄S(O)₂, CH₂, CH₂S, CH₂S(O), CH₂S(O)₂, SCH₂, S(O)CH₂, S(O)₂CH₂, CH₂CH₂, CH=CH, C≡C, CH₂O, OCH₂, NR₄CH₂ y CH₂NR₄,
- W representa un grupo R₅, SR₅, OR₅ o NR₅R₆,
- U representa un grupo CH₂ o NH,
- V representa C(O),
- n representa 0,
- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo NR₇R₈,
- R₂ representa uno de los grupos siguientes: NH₂, NH(CH₂)₃NMe₂, NMe(CH₂)₃NMe₂, NO₂,



45

o



- 5
- R₃ representa H,
 - R₄, R₁₁ a R₂₅ y R₂₇ a R₂₈ representan cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo (C₁-C₆)alquilo,
 - 10 - R₅ y R₆ representan cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo (C₁-C₆)alquilo, arilo opcionalmente sustituido o bencilo opcionalmente sustituido,
 - R₇ y R₈ representan cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo (C₁-C₆)alquilo o (C₃-C₁₂)cicloalquilo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido, y
 - 15 - R₂₆ representa un grupo (C₁-C₆)alquilo.

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

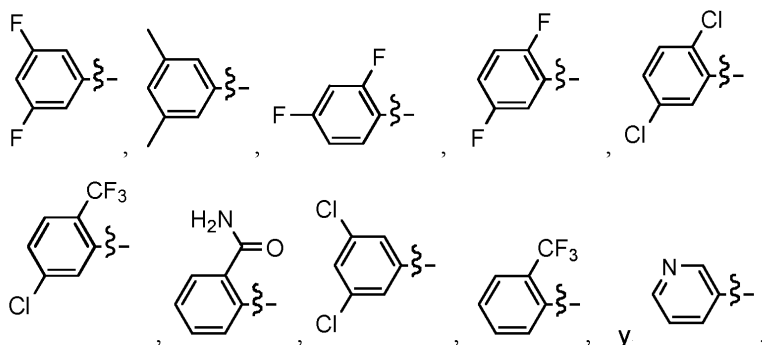
- 20
- Y₁ y/o Y₄ = N,
 - Y₂=CH o C-X-Ar, y
 - Y₃=C-W o C-X-Ar.

25 3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que X representa un grupo divalente seleccionado de entre S, S(O), S(O)₂, NR₄, CH₂, CH₂S, CH₂S(O), CH₂S(O)₂, CH₂O, CH₂NR₄, NHS(O)₂, SCH₂, S(O)CH₂, S(O)₂CH₂, S(O)₂NH, OCH₂, NR₄CH₂, CH₂CH₂, CH=CH, y C≡C; particularmente de entre S, S(O), S(O)₂, NR₄, CH₂, SCH₂, S(O)CH₂, S(O)₂CH₂, S(O)₂NH, CH₂CH₂, C≡C, OCH₂, y NR₄CH₂, en el que el primer átomo de estos grupos se une al átomo de C de la cadena C-X-Ar.

30 4. Compuesto según la reivindicación 3, caracterizado por que X representa un grupo divalente seleccionado de entre S, S(O)₂, CH₂, SCH₂, S(O)₂CH₂, S(O)₂NH, CH₂CH₂ y C≡C, en el que el primer átomo de estos grupos se une al átomo C de la cadena C-X-Ar.

35 5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que Ar representa un grupo arilo, tal como fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₁-C₆)haloalcoxi, (C₁-C₆)halotioalcoxi, CN, NO₂, OR₁₁, SR₁₂, NR₁₃R₁₄, CO₂R₁₅, CONR₁₆R₁₇, SO₂R₁₈, SO₂NR₁₉R₂₀, COR₂₁, NR₂₂COR₂₃ y NR₂₄SO₂R₂₅; o un grupo piridina.

40 6. Compuesto según la reivindicación 5, caracterizado por que Ar representa un grupo seleccionado de entre los grupos siguientes:

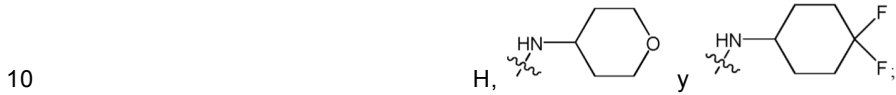


7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que W representa un grupo R₅, SR₅, OR₅ o NR₅R₆, con R₅ y R₆ representando, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo

(C₁-C₆)alquilo.

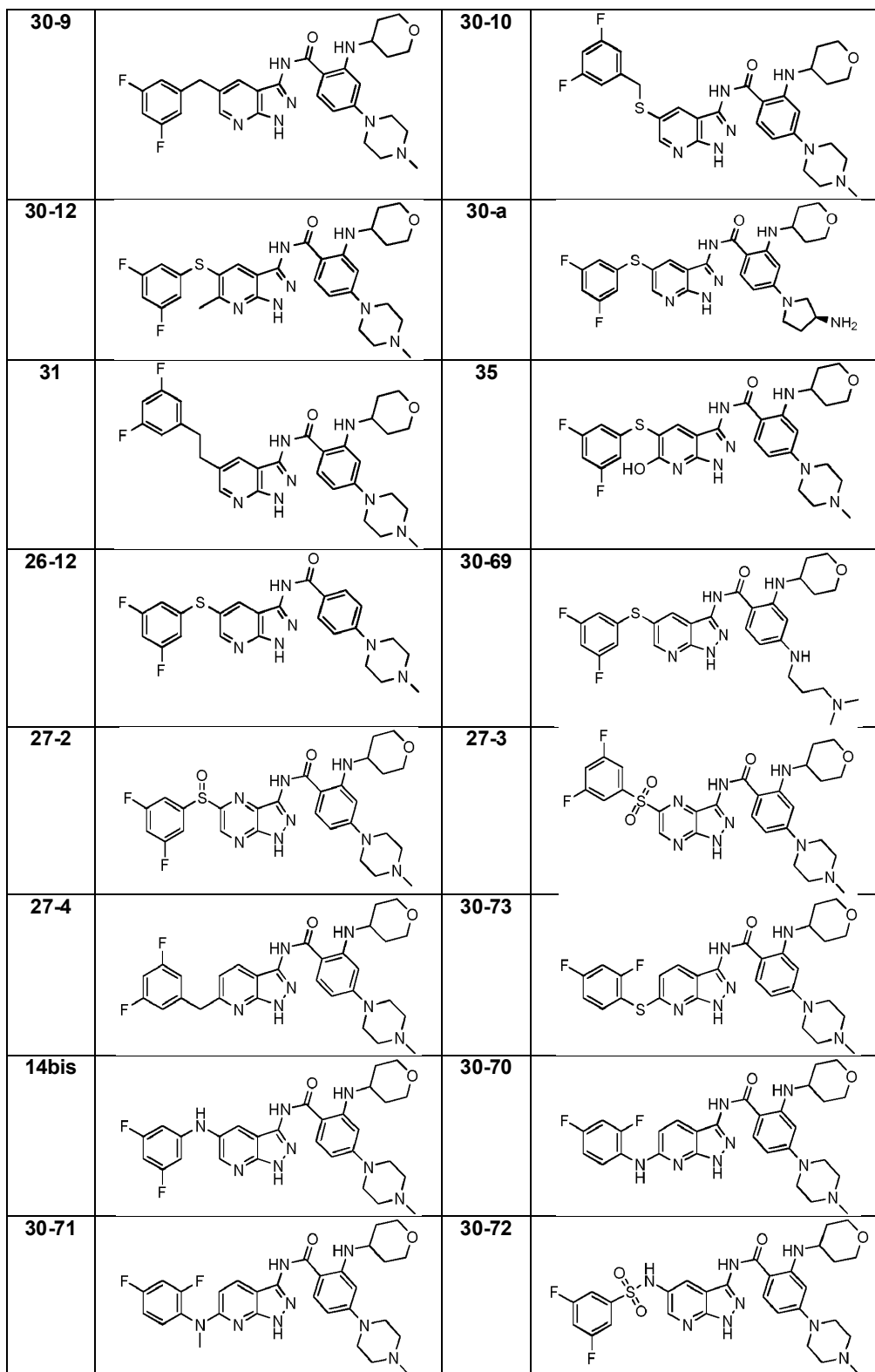
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que R₇ representa un átomo de hidrógeno y R₈ representa un grupo (C₃-C₁₂)cicloalquilo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido.

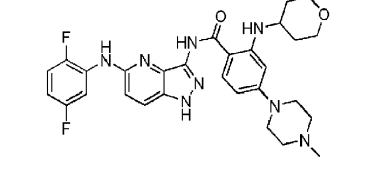
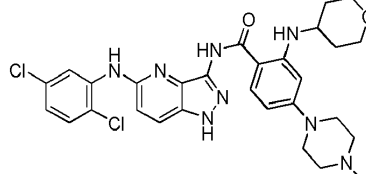
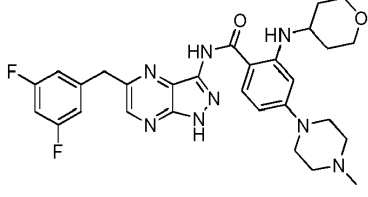
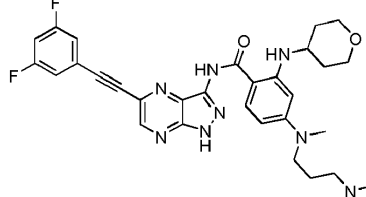
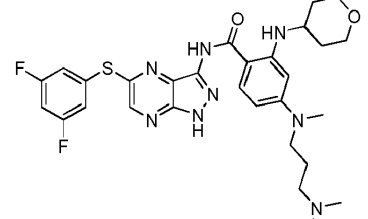
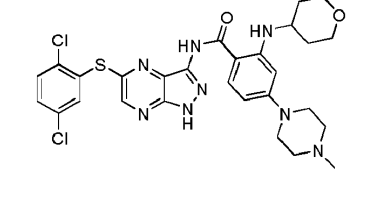
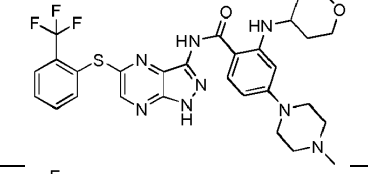
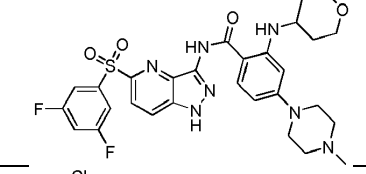
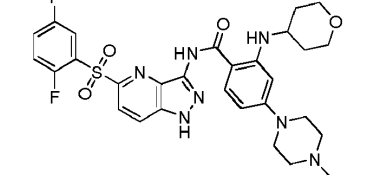
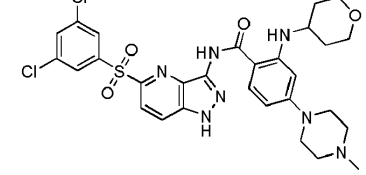
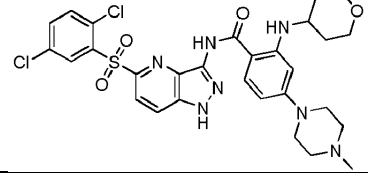
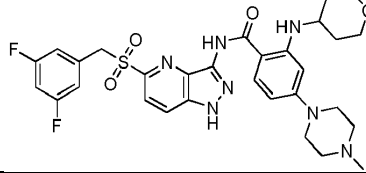
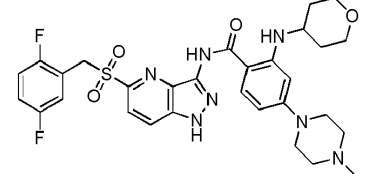
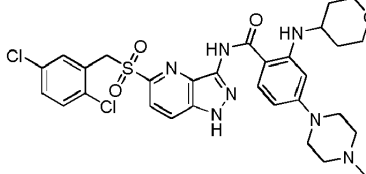
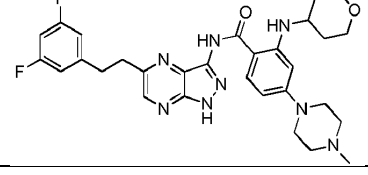
9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que R₁ representa uno de los grupos siguientes:



10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que es seleccionado de entre los compuestos siguientes:

14-2		14-10	
14-11		15	
27		27-1	
30		30-1	
30-3		30-4	
30-5		30-8	



<p>30-42</p>		<p>30-44</p>	
<p>30-46</p>		<p>30-48</p>	
<p>30-50</p>		<p>30-51</p>	
<p>30-52</p>		<p>30-53</p>	
<p>30-55</p>		<p>30-57</p>	
<p>30-59</p>		<p>30-61</p>	
<p>30-63</p>		<p>30-66</p>	
<p>31-1</p>			

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su utilización como un fármaco.

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su utilización como un fármaco destinado al tratamiento del cáncer, la inflamación y las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, en particular el cáncer.

5 13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su utilización como un inhibidor de cinasas tal como ALK, Abl y/o c-Src.

10 14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su utilización como un fármaco destinado al tratamiento de una enfermedad asociada a una cinasa tal como ALK, Abl y/o c-Src.

15. Composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

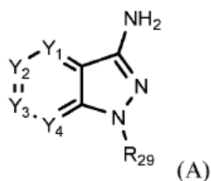
17. Composición farmacéutica que comprende:

- 20 (i) por lo menos un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y
 (ii) por lo menos otro principio activo, tal como un agente anticanceroso,

como un producto de combinación para la utilización simultánea, separada o secuencial.

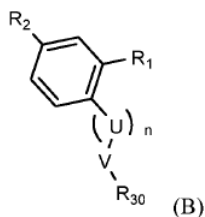
25 18. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende las etapas sucesivas siguientes:

(a1) acoplar un compuesto de la fórmula (A) siguiente:



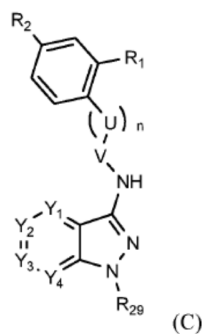
30 en el que Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ son como se definen en la reivindicación 1 y R₂₉ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de N,

35 con un compuesto de la fórmula (B) siguiente:



40 en el que R₁, R₂, U, V y n son como se definen en la reivindicación 1 y R₃₀=OH o un grupo saliente tal como Cl,

para proporcionar un compuesto de la fórmula (C) siguiente:



en el que Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , R_1 , R_2 , U , V y n son como se definen en la reivindicación 1, R_{29} es tal como se ha definido anteriormente,

5 (b1) desproteger opcionalmente el átomo de nitrógeno portador de un grupo R_{29} que representa un grupo protector de N para proporcionar un compuesto de fórmula (I),

(c1) formar opcionalmente una sal del compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa anterior para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.