

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 691 923**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.06.2014 PCT/EP2014/062456**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2014 WO14198942**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2014 E 14761286 (5)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 3007694**

(54) Título: **Derivados de pirazolopiridina para uso en el tratamiento del cáncer de vejiga**

(30) Prioridad:

14.06.2013 FR 1355578

(73) Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

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

29.11.2018

(72) Inventor/es:

ALCOUFFE, CHANTAL

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 691 923 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 pirazolopiridina para uso en el tratamiento del cáncer de vejiga

La presente invención se refiere a derivados de pirazolopiridina que son inhibidores del receptor de FGF (Factor de Crecimiento de Fibroblastos), para uso como un medicamento para el tratamiento del cáncer de vejiga.

5 Los FGF son una familia de polipéptidos sintetizados por un gran número de células durante el desarrollo embrionario y por células de los tejidos adultos en varias afecciones patológicas.

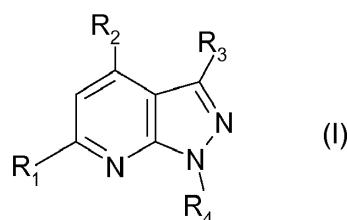
10 El cáncer de vejiga es el sexto cáncer más común en los países industrializados y el cuarto en los Estados Unidos de América, representando, en el último país, más de 63.000 casos diagnosticados cada año y más de 13.000 muertes (Gwynn et al., 2006; Knowles et al., 2008; Jemal et al., 2005). Estos cánceres afectan principalmente a individuos mayores de 50 años, cuya población se está incrementando en gran medida. A lo largo del mundo, se detectan al menos 300.000 casos cada año, y este número está creciendo. Se clasifican en 2 grupos principales; i) formas superficiales, papilares y no invasivas que no penetran en el epitelio de la membrana basal o el músculo subyacente (estadios de papiloma Ta y T1; Knowles et al., 2008) y representan entre el 70% y 80% de los casos diagnosticados, y ii) formas invasivas (estadios T2, T3 y T4; Knowles et al., 2008).

15 Aunque los pacientes que padecen cáncer de vejiga superficial y no invasivo tienen un buen pronóstico vital, esta enfermedad presenta frecuentemente carcinomas multifocales, que tienen una proporción muy alta de recurrencia (70%). El tratamiento actual requiere procedimientos repetidos e invasivos (resección transuretral combinada con instilación intravesical de quimioterapia, tal como mitomicina B, o una infusión intravesical de una disolución de bacilo de Calmette-Guerin (BCG) atenuado), requiriendo cada vez varios días de hospitalización (http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/bladder/Patient/page1). Todas estas características hacen que esta enfermedad sea extremadamente costosa debido al seguimiento médico que requiere. Además, los tratamientos actuales son sólo curativos para una minoría de casos (menos del 30%) y causan numerosos efectos secundarios, tales como dolor durante la micción, náusea, fiebre, una disminución considerable en el intervalo de tiempo entre micciones, irritación de la vejiga, etc. (Oosterlink et al., 2002). Consecuentemente, todavía es necesario un tratamiento curativo para los cánceres de vejiga que a la vez evite los numerosos efectos secundarios de las medicaciones actuales.

30 Recientemente, se ha demostrado un vínculo entre estos cánceres uroteliales (UC) superficiales de la vejiga y la expresión de una forma mutada del receptor 3 de FGF (FGF-R3). En este contexto, se ha establecido una correlación muy fuerte entre la expresión de formas mutadas de FGF-R3 y los UC de vejiga de bajo grado/estadio. Estas mutaciones también se han identificado en papilomas uroteliales, y se ha propuesto que son responsables de las lesiones que son una advertencia de UC papilares (Knowles et al., 2008; Wu et al., 2005). Las mutaciones principales están en el dominio extracelular de FGF-R3 (75% de los casos) en las posiciones Arg248 y Ser249, en el dominio transmembránico (25% de los casos) en las posiciones Gly372 y 382, Ser373, Tyr375 y Ala393, o también en el dominio de tirosina cinasa (2,5% de los casos) en la posición Lys652 (Knowles et al., 2008; Dodurga et al., 2011). Las dos mutaciones más comunes son la sustitución de Ser249 o de Tyr375 por una cisteína, dando lugar a una dimerización constitutiva del receptor independiente de ligando gracias a un puente de disulfuro entre cadenas que da como resultado la activación permanente del receptor y de las rutas de señalización intracelulares subyacentes (di Martino et al., 2005; Qing et al., 2009). Estas mutaciones de "ganancia de función" contribuyen a la proliferación de las células tumorales, y a su capacidad para crecer más allá de la confluencia y resistir la apoptosis (Tomlinson et al., 2007b; di Martino et al., 2009; Lamont et al., British Journal of Cancer, 2011 104; 75-82). Además, parece que la expresión de la proteína FGF-R3 se correlaciona fuertemente con la presencia de estas mutaciones, con expresión incrementada en la mayoría de los tumores superficiales que portan estas mutaciones de FGF-R3 (Tomlinson et al., 2007a), mientras estas formas mutadas no se detectan en el urotelio sano (Otto et al., 2009).

45 La mutación Ser249Cys es la mutación más común en los UC de vejiga. Está presente en más del 70% de las formas superficiales de UC. La reducción de la expresión de esta forma mutada de FGF-R3 usando un enfoque con ARNpi ha hecho posible mostrar que este receptor mutado controla la proliferación y crecimiento de las células tumorales de cáncer de vejiga independiente de la unión a un sustrato (Tomlinson et al., 2007b). Esta forma mutada de FGF-R3 parece ser, por lo tanto, una diana terapéutica de elección para el tratamiento de cánceres de vejiga superficiales y no invasivos. La línea celular TCC97-7 descrita en la bibliografía es una línea relevante para estudiar el efecto de compuestos para tratar los cánceres de vejiga dependientes de la mutación Ser249Cys en el receptor 3 de FGF y la sobreexpresión de este receptor mutado (Qing et al., 2009; Lamont et al., 2011). Esta línea se ha usado, por lo tanto, para evaluar la capacidad de los antagonistas de FGF-R de la presente invención para contrarrestar los efectos pro-tumorales de la mutación Ser249Cys del receptor 3 de FGF.

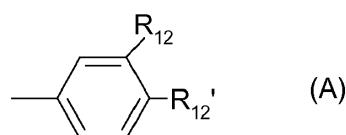
50 Así, un objeto de la presente invención es un compuesto, que es un derivado de pirazolopiridina correspondiente a la fórmula (I):



en la que:

➤ **R₁** representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos de:

- 5 ◦ un átomo de halógeno,
- un grupo ciano,
- un grupo -NR₅R_{5'}, en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo,
- un grupo -NR₇R₈, tal que R₇ y R₈ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,
- 10 ◦ un grupo -COR₁₀, en el que R₁₀ representa un grupo hidroxilo, o un grupo -NR₅R_{5'}, en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo,
- un grupo -CONR₆R_{6'}, en el que R₆ y R_{6'} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,
- 15 ◦ un grupo -NHSO₂CH₃,
- un grupo -OR₉, en el que R₉ representa un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, o R₁ representa un grupo bicíclico de fórmula A siguiente:



20 en la que R₁₁ y R_{11'} forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno, tal que el grupo (A) forma ventajosamente un grupo dihidrobencimidazolonilo,

➤ **R₂** representa un grupo haloalquilo,

➤ **R₃** representa:

- 25 ◦ un grupo arilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi,

◦

- un grupo heteroarilo,

➤ **R₄** representa:

- un átomo de hidrógeno,

30 ◦ un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo -NR₅R_{5'} en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo, o un grupo -NR₆R_{6'} tal que R₆ y R_{6'} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

35 ➤ **R₅ y R_{5'}**, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal,

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea diferente de (3-metoxifenil)-6-(4-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)pirazolo[3,4-b]piridina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de bases o salificados con ácidos o bases, en particular ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. Tales sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos, que son de uso, por ejemplo, para purificar o aislar los compuestos de fórmula (I), también forman parte de la invención.

En el contexto de la presente invención, y salvo que se mencione lo contrario en el texto, se entenderá lo siguiente:

- 10 - un átomo de halógeno: un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo;
- un grupo alquilo: un grupo a base de hidrocarburo alifático, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos que se pueden mencionar incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, etc.;
- 15 - un grupo cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico, salvo que se indique lo contrario, que tiene 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos que se pueden mencionar incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.;
- un grupo alcoxi: un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. Ejemplos que se pueden mencionar incluyen los grupos -O-alquilo (C_1-C_4) o -alcoxi (C_1-C_4), y en particular como (i) grupo -O-alquilo de C_1 , el grupo metoxi, como (ii) grupo -O-alquilo de C_2 , el grupo etoxi, como (iii) grupo -O-alquilo de C_3 , el grupo propiloxi o -O-isopropilo, y como (iv) grupo -O-alquilo de C_4 , el grupo butoxi, -O-isobutilo o -O-terc-butilo;
- 20 - un grupo haloalquilo: un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que todos o algunos de los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno, ventajosamente átomos de flúor;
- un grupo arilo: un grupo aromático cíclico que comprende entre 6 y 8 átomos de carbono, por ejemplo un grupo fenilo;
- 25 - heteroarilo: un grupo aromático cíclico que comprende entre 3 y 10 átomos, incluyendo 1 o más heteroátomos, por ejemplo entre 1 y 4 heteroátomos, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre, comprendiendo este grupo un anillo. A título de ejemplos, se puede hacer mención de grupos tienilo, piridinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo y triazolilo;
- 30 - un heterocicloalquilo: un grupo alquilo monocíclico que comprende de 5 a 8 átomos, de los cuales 1 o 2 son heteroátomos, tal como oxígeno o nitrógeno. Se puede hacer mención en particular de grupos pirrolodinilo, morfolinilo y piperidinilo.

En la presente solicitud, las expresiones "uso de los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de" se puede entender que es sinónimo de "compuesto of formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de".

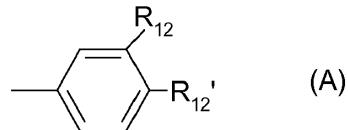
Un primer subgrupo que es un objeto de la invención es el compuesto que corresponde a la fórmula (I), en la que:

- R_1 representa un grupo arilo o heteroarilo, ventajosamente un grupo fenilo o piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos de:
- 40 ◦ un átomo de halógeno, ventajosamente un átomo de flúor,
- un grupo ciano,
- un grupo $-NR_5R_5'$, en el que R_5 y R_5' son como se definen más abajo,
- un grupo $-NR_7R_8$, tal que R_7 y R_8 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,
- 45 ◦ un grupo $-COR_{10}$, en el que R_{10} representa un grupo hidroxilo, o un grupo $-NR_5R_5'$, en el que R_5 y R_5' son como se definen más abajo,

◦ un grupo $\text{-CONR}_6\text{R}_6'$, en el que R_6 y R_6' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

◦ un grupo $\text{-NHSO}_2\text{CH}_3$,

5 ◦ un grupo -OR_9 , en el que R_9 representa un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) lineal, o R_1 representa un grupo bicíclico de fórmula A siguiente:



en la que R_{11} y R_{11}' forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno, tal que el grupo (A) forma ventajosamente un grupo dihidrobencimidazolonilo,

10 ➤ R_2 representa un grupo haloalquilo, escogido ventajosamente de:

◦ un grupo -CF_3 , o

◦ un grupo -CHF_2 ,

➤ R_3 representa:

15 ◦ un grupo arilo, ventajosamente un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi, ventajosamente un grupo metoxi,

o

◦ un grupo heteroarilo, ventajosamente un grupo piridinilo,

➤ R_4 representa:

20 ◦ un átomo de hidrógeno,

◦ un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo $\text{-NR}_5\text{R}_5'$ en el que R_5 y R_5' son como se definen más abajo, o un grupo $\text{-NR}_6\text{R}_6'$ tal que R_6 y R_6' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

25 ➤ R_5 y R_5' , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal,

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea diferente de (3-metoxifenil)-6-(4-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)pirazolo[3,4-b]piridina,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga.

30 Un segundo subgrupo que es un objeto de la invención es el compuesto que corresponde a la fórmula (I), en la que:

➤ R_1 representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos de:

◦ un átomo de halógeno,

◦ un grupo ciano,

35 ◦ un grupo $\text{-NR}_5\text{R}_5'$, en el que R_5 y R_5' son como se definen más abajo,

◦ un grupo $\text{-NR}_7\text{R}_8$, tal que R_7 y R_8 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

◦ un grupo $\text{-CONR}_5\text{R}_5'$, en el que R_5 y R_5' son como se definen más abajo,

- un grupo $-\text{CONR}_6\text{R}_6'$, en el que R_6 y R_6' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,
 - un grupo $-\text{OR}_9$, en el que R_9 representa un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$) lineal,
- 5 ➤ R_2 representa un grupo haloalquilo,
- R_3 representa:
- un grupo arilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi,
 - un grupo heteroarilo,
- 10 ➤ R_4 representa:
- un átomo de hidrógeno,
 - un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo $-\text{NR}_5\text{R}_5'$ en el que R_5 y R_5' son como se definen más abajo, o un grupo $-\text{NR}_6\text{R}_6'$ tal que R_6 y R_6' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,
- 15 ➤ R_5 y R_5' , que pueden ser idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal,
- con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea diferente de 3-(3-metoxifenil)-6-(4-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)pirazolo[3,4-b]piridina,
- 20 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga.
- Un tercer subgrupo que es un objeto de la invención es el compuesto que corresponde a la fórmula (I), en la que:
- R_1 representa un grupo arilo o heteroarilo, ventajosamente un grupo fenilo o piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos de:
- un átomo de halógeno, ventajosamente un átomo de flúor,
 - un grupo ciano,
 - un grupo $-\text{NR}_5\text{R}_5'$, en el que R_5 y R_5' son como se definen más abajo,
 - un grupo $-\text{NR}_7\text{R}_8$, tal que R_7 y R_8 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,
- 25 30 ◦ un grupo $-\text{CONR}_5\text{R}_5'$, en el que R_5 y R_5' son como se definen más abajo,
- un grupo $-\text{CONR}_6\text{R}_6'$, en el que R_6 y R_6' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,
 - un grupo $-\text{OR}_9$, en el que R_9 representa un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$) lineal,
- 35 ➤ R_2 representa un grupo haloalquilo, seleccionado ventajosamente de:
- un grupo $-\text{CF}_3$, o
 - un grupo $-\text{CHF}_2$,
- R_3 representa:
- un grupo arilo, ventajosamente un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi,
- 40 40 ◦ un grupo heteroarilo, ventajosamente un grupo piridinilo,

➤ **R₄** representa:

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo -NR₅R_{5'} en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo, o un grupo -NR₆R_{6'} tal que R₆ y R_{6'} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

➤ **R₅ y R_{5'}**, que pueden ser idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal,

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea diferente de 3-(3-metoxifenil)-6-(4-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)pirazolo[3,4-b]piridina,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga.

Un cuarto subgrupo que es un objeto de la invención es el compuesto que corresponde a la fórmula (I), en la que:

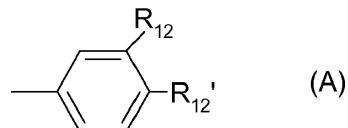
➤ **R₂** representa un grupo haloalquilo, seleccionado ventajosamente de:

- un grupo -CF₃, o
- un grupo -CHF₂,
- con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea diferente de 3-(3-metoxifenil)-6-(4-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)pirazolo[3,4-b]piridina,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga.

Un quinto subgrupo que es un objeto de la invención es el compuesto que corresponde a la fórmula (I), en la que:

➤ **R₁** representa un grupo fenilo o piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos de:

- un átomo de flúor,
 - un grupo ciano,
 - un grupo -NR₅R_{5'}, en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo,
 - un grupo -NR₇R₈, tal que R₇ y R₈ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,
 - un grupo -COR₁₀, en el que R₁₀ representa un grupo hidroxilo, o un grupo -NR₅R_{5'}, en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo,
 - un grupo -CONR₆R_{6'}, en el que R₆ y R_{6'} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,
 - un grupo -NHSO₂CH₃,
 - un grupo -OR₉, en el que R₉ representa un grupo metilo,
- o R₁ representa un grupo bicíclico de fórmula A siguiente:



en la que R₁₁ y R_{11'} forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno, tal que el grupo (A) forma ventajosamente un grupo dihidrobencimidazolonilo,

➤ **R₂** representa un grupo:

◦ -CF₃, o

◦ -CHF₂,

➤ R₃ representa:

◦ un grupo arilo, opcionalmente sustituido con un grupo metoxi,

5 ◦ o

◦ un grupo piridinilo,

➤ R₄ representa:

◦ un átomo de hidrógeno,

10 ◦ un grupo alquilo (C₁-C₂) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo -NR₅R_{5'} en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo, o un grupo -NR₆R_{6'} tal que R₆ y R_{6'} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

➤ R₅ y R_{5'}, que pueden ser idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal,

15 con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea diferente de 3-(3-metoxifenil)-6-(4-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)pirazolo[3,4-b]piridina,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga.

Un sexto subgrupo que es un objeto de la invención es el compuesto que corresponde a la fórmula (I), en la que:

20 ➤ R₁ representa un grupo fenilo o piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos de:

◦ un átomo de flúor,

◦ un grupo ciano,

◦ un grupo -NR₅R_{5'}, en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo,

25 ◦ un grupo -NR₇R₈, tal que R₇ y R₈ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

◦ un grupo -CONR₅R_{5'}, en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo,

30 ◦ un grupo -CONR₆R_{6'}, en el que R₆ y R_{6'} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

◦ un grupo -OR₉, en el que R₉ representa un grupo metilo,

➤ R₂ representa un grupo:

◦ -CF₃, o

◦ -CHF₂,

35 ➤ R₃ representa:

◦ un grupo arilo, opcionalmente sustituido con un grupo metoxi, o

◦ un grupo piridinilo,

➤ R₄ representa:

◦ un átomo de hidrógeno,

◦ un grupo alquilo (C₁-C₂) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo -NR₅R_{5'} en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo, o un grupo -NR₆R_{6'} tal que R₆ y R_{6'} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

- 5 ➤ R₅ y R_{5'}, que pueden ser idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal,

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea diferente de 3-(3-metoxifenil)-6-(4-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)pirazolo[3,4-b]piridina,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga.

- 10 Un séptimo subgroupo que es un objeto de la invención es el compuesto que corresponde a la fórmula (I), en la que:

➤ R₁ representa un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos de:

◦ un átomo de halógeno, ventajosamente un átomo de flúor,

◦ un grupo ciano,

◦ un grupo -NR₅R_{5'}, en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo,

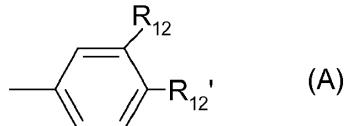
- 15 ◦ un grupo -NR₇R₈, tal que R₇ y R₈ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, a heterocicloalquilo,

◦ un grupo -COR₁₀, en el que R₁₀ representa un grupo hidroxilo, o un grupo -NR₅R_{5'}, en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo;

- 20 ◦ un grupo -CONR₆R_{6'}, en el que R₆ y R_{6'} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

◦ un grupo -NHSO₂CH₃,

◦ un grupo -OR₉, en el que R₉ representa un grupo metilo, o R₁ representa un grupo bicíclico de fórmula A siguiente:



- 25 en la que R₁₁ y R_{11'} forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno, tal que el grupo (A) forma ventajosamente un grupo dihidrobencimidazonilo,

30 ➤ R₅ y R_{5'}, que pueden ser idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal,

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea diferente de 3-(3-metoxifenil)-6-(4-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)pirazolo[3,4-b]piridina,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga.

Un octavo subgroupo que es un objeto de la invención es el compuesto que corresponde a la fórmula (I), en la que:

- 35 ➤ R₁ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos de:

◦ un átomo de halógeno, ventajosamente un átomo de flúor,

◦ un grupo ciano,

◦ un grupo -NR₅R_{5'}, en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo,

- 40 ◦ un grupo -NR₇R₈, tal que R₇ y R₈ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

- un grupo $\text{-CONR}_5\text{R}'_5$, en el que R_5 y R'_5 son como se definen más abajo,
- un grupo $\text{-CONR}_6\text{R}'_6$, en el que R_6 y R'_6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

5 ◦ un grupo -OR_9 , en el que R_9 representa un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) lineal,

- **R_5 y R'_5** , que pueden ser idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) lineal,

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea diferente de 3-(3-metoxifenil)-6-(4-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)pirazolo[3,4-b]piridina,

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga.

Un noveno subgrupo que es un objeto de la invención es el compuesto que corresponde a la fórmula (I), en la que:

- **R_1** representa un grupo piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos de:

- un grupo ciano,

- un grupo -OR_9 , en el que R_9 representa un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) lineal, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga.

15 Un décimo subgrupo que es un objeto de la invención es el compuesto que corresponde a la fórmula (I), en la que **R_4** representa un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga.

20 Un undécimo subgrupo que es un objeto de la invención es el compuesto que corresponde a la fórmula (I), en la que:

- **R_4** representa:

- un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo $\text{-NR}_5\text{R}'_5$ en el que R_5 y R'_5 son como se definen más abajo, o un grupo $\text{-NR}_6\text{R}'_6$ tal que R_6 y R'_6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

- **R_5 y R'_5** , que pueden ser idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga.

25 Los subgrupos definidos anteriormente, tomados por separado o en combinación, también forman parte de la invención.

Como compuestos de fórmula general (I) para uso terapéutico, se puede hacer mención en particular de:

Compuesto 1. 3-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzamida,

Compuesto 2. 2-Fluoro-N-metil-5-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzamida,

Compuesto 3. Dimetil-[3-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]amina,

35 Compuesto 4. N,N-Dimetil-3-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzamida,

Compuesto 5. Hidrocloruro de [4-(4-fluorometil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]pirrolidin-1-ilmetanona,

Compuesto 6. Hidrocloruro de [3-(4-fluorometil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]pirrolidin-1-ilmetanona,

Compuesto 7. Hidrocloruro de 4-difluorometil-3-fenil-6-(3-piperidin-1-ilfenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina,

Compuesto 8. 2-Amino-5-[1-(2-dimetilamino-etil)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo,

40 Compuesto 9. 2-Metoxi-5-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)nicotinonitrilo,

Compuesto 10. 2-Amino-5-[3-fenil-1-(2-piperidin-1-iletil)-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo,

Compuesto 11. 2-Amino-5-(4-difluorometil-3-piridin-3-il-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo,

- Compuesto 12. 2-Amino-5-[4-difluorometil-3-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo,
Compuesto 13. Hidrocloruro de N-[3-(3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]metanosulfonamida,
Compuesto 14. 2-Amino-5-[4-difluorometil-1-(2-dimetilaminoetil)-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo,
Compuesto 15. 5-(3-Fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-1,3-dihidrobenzoimidazol-2-ona,
5 Compuesto 16. 4-(3-Fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenilamina,
Compuesto 17. Hidrocloruro de N-metil-3-(3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzamida,
Compuesto 18. 6-(4-Metoxifenil)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina,
Compuesto 19. Dimetil-[4-(3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]amina,
Compuesto 20. 2-Fluoro-5-(3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo,
10 Compuesto 21. N-[3-(1-Metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]metanosulfonamida,
Compuesto 22. Hidrocloruro de 2-amino-5-(4-difluorometil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo,
Compuesto 23. Ácido 4-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzoico,
Compuesto 24. Hidrocloruro de 6-(4-morfolin-4-ilfenil)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina,

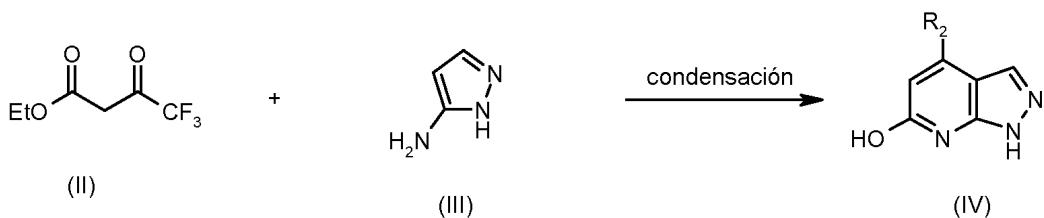
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga.

- 15 Debe indicarse que los compuestos anteriores se nombraron usando nomenclatura IUPAC mediante el software ACDLABS 10.0 ACD/name (Advanced Chemistry development) o AutoNom (Beilstein Informations system).

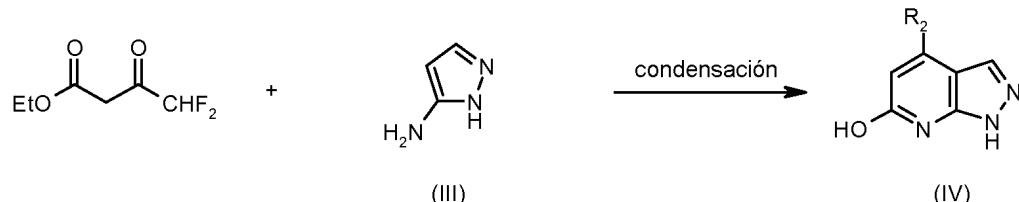
20 En el texto siguiente de la presente memoria, la expresión “grupo protector (P)” pretende significar un grupo que puede, en primer lugar, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis, y, en segundo lugar, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Los ejemplos de grupos protectores, y también de métodos de protección y desprotección, se proporcionan en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene et al., 3a Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse según los procedimientos siguientes de la presente memoria.

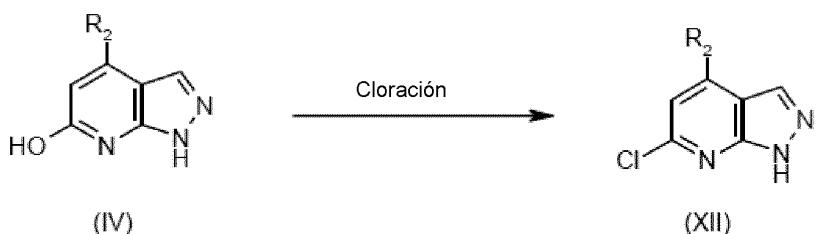
- El compuesto de fórmula (IV), cuando R_2 representa un grupo $-CF_3$, se obtiene mediante métodos conocidos en la bibliografía, partiendo a partir del 2-aminopirazol (III) y el 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (II), según el esquema de reacción siguiente, descrito en Polish Journal of Chemistry, 1983, 57, 789.



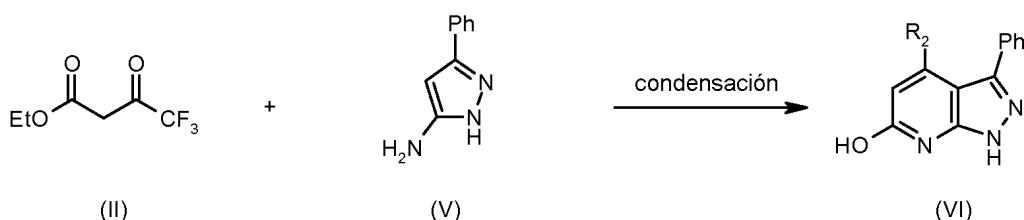
El compuesto de fórmula (IV), cuando R₂ representa un grupo -CHF₂, se obtiene mediante un método similar al descrito anteriormente, por condensación del 2-aminopirazol (III) y 4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo.



El compuesto de fórmula (XII), en el que R₂ representa un grupo -CHF₂ o -CF₃, se obtiene mediante cloración, en presencia de PCl₅, del compuesto de fórmula (III) o (IV). Por otra parte, R₂ puede ser un grupo -CHF₂ o -CF₃.



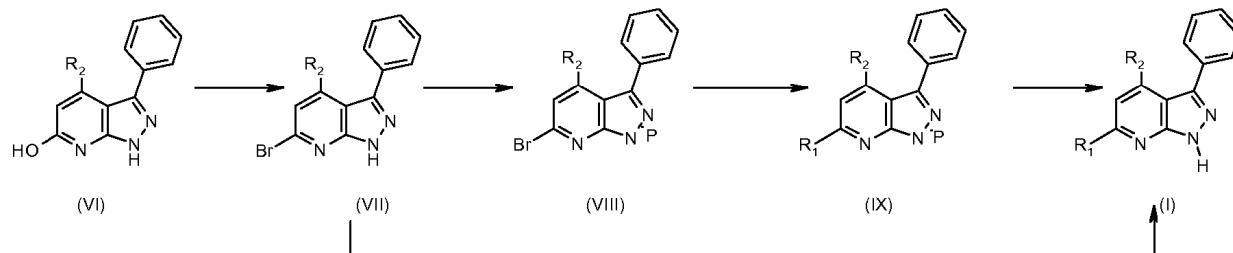
El compuesto de fórmula (VI), en el que R₂ representa un grupo -CF₃ y R₃ un fenilo, se obtiene mediante métodos conocidos en la bibliografía, partiendo de la 3-fenil-1H-pirazol-5-amina (V) y 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, según el esquema de reacción siguiente, descrito en Polish Journal of Chemistry, 1983, 57, 789.



El compuesto de fórmula (VI), en el que R₂ representa un grupo -CHF₂, se obtiene mediante un método similar al descrito anteriormente, partiendo de la 3-fenil-1H-pirazol-5-amina (V) y 4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo.

El Esquema 1 presenta una ruta para obtener los compuestos de fórmula (I) en la que R₁ es como se ha definido anteriormente, y R₂ representa un grupo -CF₃ o -CHF₂.

10 Esquema 1 (Método 1):

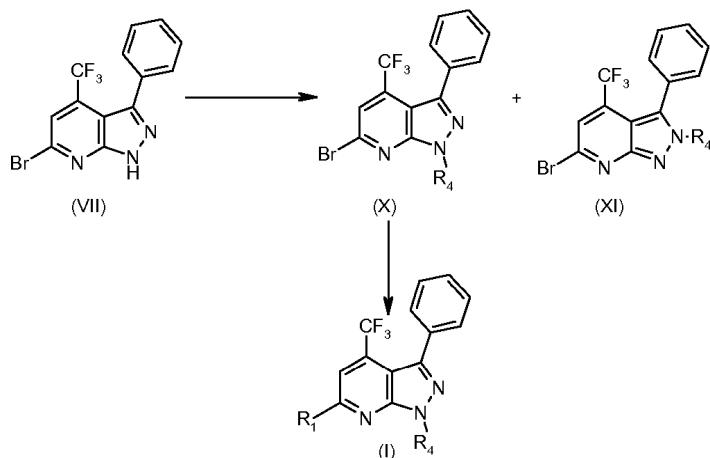


El compuesto de fórmula (VI) se somete a una reacción de bromación en presencia de POBr₃ a fin de obtener el compuesto de fórmula (VII). El compuesto de fórmula (VII) se somete a una reacción de alquilación en presencia de un grupo protector P (tal como tetrahidropirano) a fin de obtener el compuesto de fórmula (VIII). El compuesto de fórmula (VIII) se somete, en presencia de un catalizador de paladio (tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio), de un ligando (tal como trifenilfosfina) y de una base (tal como fosfato de potasio dihidratado), a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarylborónicos o ésteres de fenilboronato o ésteres de heteroarylboronato según un acoplamiento de Suzuki, a fin de obtener el compuesto de fórmula (IX). El compuesto de fórmula (IX) se somete a una reacción de desprotección en un medio ácido (tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético) a fin de obtener los compuestos de fórmula (I) en la que R₁ es como se ha definido anteriormente, y R₂ representa un grupo -CF₃ o -CHF₂.

El compuesto de fórmula (VII) puede someterse opcionalmente, en presencia de un catalizador de paladio (tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio), de un ligando (tal como trifenilfosfina) y de una base (tal como fosfato de potasio dihidratado), a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarylborónicos o ésteres de fenilboronato o ésteres de heteroarylboronato según un acoplamiento de Suzuki, a fin de obtener el compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es como se ha definido anteriormente, y R₂ representa un grupo -CF₃ o -CHF₂.

El Esquema 2 presenta una ruta para obtener los compuestos de fórmula (I) en la que R₁ y R₄ son como se han definido anteriormente, excepto por un átomo de hidrógeno.

Esquema 2 (Método 2):



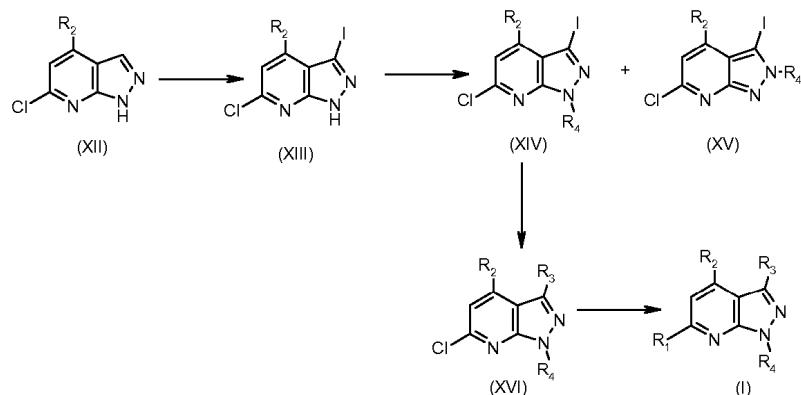
El compuesto de fórmula (VII) se somete a una reacción de alquilación en presencia de una base (tal como carbonato de cesio o carbonato de potasio) y de un derivado halogenado $R_4\text{-}X$ a fin de obtener los compuestos de fórmulas (X) y (XI). El compuesto de fórmula (X) se somete, en presencia de un catalizador de paladio (tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio), de un ligando (tal como trifenilfosfina) y de una base (tal como fosfato de potasio dihidratado), a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o ésteres de fenilboronato o ésteres de heteroarilboronato según un acoplamiento de Suzuki, a fin de obtener los compuestos de fórmula (I) en la que R_1 y R_4 son como se han definido anteriormente.

5

El Esquema 3 presenta una ruta para obtener los compuestos de fórmula (I) en la que R_2 representa un grupo $-\text{CHF}_2$ o $-\text{CF}_3$, y R_1 , R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente, con la excepción de un átomo de hidrógeno.

10

Esquema 3 (Método 3):



15

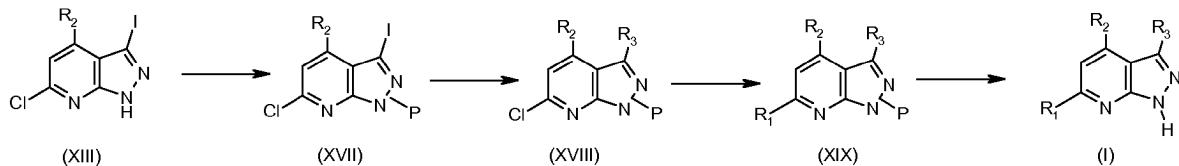
20

25

El compuesto de fórmula (XII) se somete a una reacción de iodación en presencia de N-yodosuccinimida a fin de obtener el compuesto de fórmula (XIII). El compuesto de fórmula (XIII) se somete entonces a una reacción de alquilación en presencia de un derivado halogenado $R_4\text{-}X$ y de una base (tal como carbonato de cesio o carbonato de potasio) a fin de obtener los compuestos de fórmulas (XIV) y (XV). El compuesto de fórmula (XIV) se somete, en presencia de un catalizador de paladio (tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio), de un ligando (tal como trifenilfosfina) y de una base (tal como fosfato de potasio dihidratado), a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o ésteres de fenilboronato o ésteres de heteroarilboronato según un acoplamiento de Suzuki, a fin de obtener los compuestos de fórmula (XVI). El compuesto de fórmula (XVI) se somete, en presencia de un catalizador de paladio (tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio), de un ligando (tal como trifenilfosfina) y de una base (tal como fosfato de potasio dihidratado), a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o ésteres de fenilboronato o ésteres de heteroarilboronato según un acoplamiento de Suzuki, a fin de obtener el compuesto de fórmula (I) en la que R_2 representa un grupo $-\text{CHF}_2$ o $-\text{CF}_3$, y R_1 , R_3 y R_4 son como se han definido anteriormente, con la excepción de un átomo de hidrógeno.

El Esquema 4 presenta una ruta para obtener los compuestos de fórmula (I) en la que R_2 representa un grupo $-\text{CHF}_2$ o $-\text{CF}_3$, y R_1 y R_3 son como se han definido anteriormente, con la excepción de un átomo de hidrógeno.

Esquema 4 (Método 4):



El compuesto de fórmula (XIII) se somete a una reacción de alquilación en presencia de un grupo protector P (tal como tetrahidropirano) a fin de obtener el compuesto de fórmula (XVII). El compuesto de fórmula (XVII) se somete, en presencia de un catalizador de paladio (tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio), de un ligando (tal como trifenilfosfina) y de una base (tal como fosfato de potasio dihidratado), a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o ésteres de fenilboronato o ésteres de heteroarilboronato según un acoplamiento de Suzuki, a fin de obtener el compuesto de fórmula (XVIII). El compuesto de fórmula (XVIII) se somete, en presencia de un catalizador de paladio (tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio), de un ligando y de una base (tal como fosfato de potasio dihidratado), a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o ésteres de fenilboronato o ésteres de heteroarilboronato según un acoplamiento de Suzuki, a fin de obtener el compuesto de fórmula (XIX). El compuesto de fórmula (XIX) se somete entonces a una reacción de desprotección en un medio ácido (tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético) a fin de obtener el compuesto de fórmula (I) en la que R₂ representa un grupo -CHF₂ o -CF₃, y R₁ y R₃ son como se han definido anteriormente, con la excepción de un átomo de hidrógeno.

- En los esquemas anteriores, los compuestos de partida, los agentes reaccionantes y los intermedios, cuando no se describe su método de preparación, están comercialmente disponibles o se describen en la bibliografía, o también se pueden preparar según métodos que se describen en ella o que son conocidos por los expertos en la técnica.

Según otro de sus aspectos, un objeto de la invención es también los compuestos de fórmulas (II) a (XIX) definidos anteriormente. Estos compuestos son útiles como intermedios para sintetizar los compuestos de fórmula (I).

Se usan las siguientes abreviaturas y fórmulas moleculares:

- AcOH: ácido acético
 PTSA: ácido para-toluenosulfónico
 DME: éter dimetílico de etilenglicol
 DMF: N,N-dimetilformamida
 DMSO: dimetil sulfóxido
 TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio
 TFA: ácido trifluoroacético
 THF: Tetrahidrofurano

En los ejemplos que siguen:

- Los análisis por RMN se llevaron a cabo en aparatos Bruker Avance 250 MHz, 300 MHz, 400 MHz y 600 MHz. Los espectros de resonancia magnética de protón (RMN ¹H), como se describen a continuación, se registran a 400 MHz o 600 MHz en DMSO-d₆, usando el pico de DMSO-d₆ como una referencia. Los desplazamientos químicos δ se expresan en partes por millón (ppm). Las señales observadas se expresan de la manera siguiente: s = singlete; d = doblete; t = triplete; bs = singlete ancho o pico no resuelto; H = protón (para los rotámeros, se usa H_M y H_m para indicar los isómeros mayor o menor M y m respectivamente).
- Los puntos de fusión se midieron en un aparato Buchi B-545.
- Los análisis de espectrometría de masa se llevaron a cabo en un aparato Alliance 2695 (UV: PDA 996, MS: ZQ (Cuad simple) ZQ2), Waters UPLC Acquity (UV: Acquity PDA, MS: SQD (Cuad simple) SQW).

Ejemplo 1: (compuesto 3)

N,N-dimetil-3-[1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il]anilina

- 3-fenil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-ol

Se añadieron 2 g (12,5 mmoles) de 3-fenil-1*H*-pirazol-5-amino a 2,1 g (11,4 mmoles) de 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo en 16 ml de una mezcla 1/1 de AcOH/H₂O. El medio de reacción se calentó a 90°C durante 18

horas y después se enfrió. El precipitado obtenido se separó por filtración, se lavó con una disolución acuosa de ácido acético al 20% y después se secó a presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtuvieron 2,5 g de un sólido.

MH₊: 280

5 6-bromo-3-fenil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina

Se añadieron 3,1 g (10,8 mmoles) de POBr₃ a 1 g (3,8 mmoles) de 3-fenil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-ol en 20 ml de tolueno. El medio de reacción se calentó a 90°C durante 18 horas. El medio de reacción se concentró a presión reducida y después se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla 4/1 de hexano/acetato de etilo. Se obtuvieron 338 mg de un sólido.

10 MH₊ = 306

6-bromo-1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina

Se añadieron 2,18 ml (35 mmoles) de yoduro de metilo y 4,8 g (35,08 mmoles) de carbonato de potasio, a temperatura ambiente, a 10 g (29 mmoles) de 6-bromo-3-fenil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina, en 200 ml de DMF anhidra, bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. El medio de reacción se agitó durante 2 horas y después se hidrolizó con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida. El aceite incoloro obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de heptano/diclorometano. Se obtuvieron 7,03 g de un aceite incoloro.

MH₊ = 356

20 *N,N*-dimetil-3-[1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il]anilina

Se añadieron 0,111 g (0,67 mmoles) de ácido [3-(dimetilamino)fenil]borónico, 0,418 g (1,68 mmoles) de fosfato de potasio dihidratado y 13 mg (0,01 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio a 200 mg (0,56 mmoles) de 6-bromo-1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 3 ml de una mezcla de DME/H₂O (1/1) bajo una atmósfera inerte de argón. El medio de reacción se calentó con microondas a 150°C durante 15 minutos y después se hidrolizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de heptano/diclorometano. Se obtuvieron 157 mg de un sólido blanco.

MH₊: 396

Punto de fusión: 95°C

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,10 (s, 1 H) 7,61 (d, J=2,3 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 7,46 - 7,55 (bs, 5 H) 7,39 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 6,93 (dd, J=8,2 Hz, 2,3 Hz, 1 H) 4,24 (s, 3 H) 3,03 (s, 6 H)

Ejemplo 2: (compuesto 5)

{4-[4-(difluorometil)-3-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il]fenil}(pirrolidin-1-il)metanona

6-cloro-4-(difluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina

35 Se añadieron 10 g (60,2 mmoles) de 4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo a 5 g (60,2 mmoles) de 3-aminopirazol en una mezcla de ácido acético/H₂O. El medio de reacción se calentó a 85°C durante 8 horas. Tras volver a la temperatura ambiente, el precipitado obtenido se separó por filtración, se lavó con agua, y después se secó a presión reducida. Se obtuvieron 7,2 g de un sólido, que se recogió en 28,7 g (187,1 mmoles) de POCl₃. El medio de reacción se calentó a 85°C durante 4 horas y después se concentró a presión reducida. Tras purificar mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de acetato de etilo/ciclohexano, se obtuvieron 2,56 g de un sólido blanco.

MH₊: 204

6-cloro-4-(difluorometil)-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina

45 Se añadieron 12,1 g (54,03 mmoles) de N-yodosuccinimida, a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, a 10 g (49,12 mmoles) de 6-cloro-4-(difluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 200 ml de dicloroetano. El medio de reacción se calentó a refluo durante 9 horas y después se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se

secó sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se recogió en una cantidad mínima de diclorometano, se filtró y después se secó a presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtuvieron 12,63 g de un sólido beige.

MH₊: 330

5 Punto de fusión: 175°C

6-cloro-4-(difluorometil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina

Se añadieron 3,77 ml (41,34 mmoles) de dihidropirano y 0,655 g (3,44 mmoles) de PTSA, a 0°C, a 11,3 g (34,45 mmoles) de 6-cloro-4-(difluorometil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 150 ml de diclorometano anhídrico, bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. El medio de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y después se hidrolizó con agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica obtenida se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se recogió en una mezcla de diclorometano/pentano. El precipitado obtenido se separó por filtración, se aclaró con pentano y después se secó a presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtuvieron 11,93 g de un polvo beige.

MH₊ = 413

15 Punto de fusión: 157°C

6-cloro-4-(difluorometil)-3-fenil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina

Se añadieron 1,18 g (1,2 mmoles) de ácido fenilborónico, 14,40 g (58,03 mmoles) de fosfato de potasio dihidratado y 447 mg (0,39 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio a 8 g (19,34 mmoles) de 6-cloro-4-(difluorometil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 4 ml de una mezcla de DME/H₂O (1/1) bajo una atmósfera inerte de argón. El medio de reacción se calentó a 90°C bajo argón y después se hidrolizó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de heptano/diclorometano. Se obtuvieron 4,59 g de un sólido blanco.

MH₊ = 364

25 Punto de fusión = 122°C

{4-[4-(difluorometil)-3-fenil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il]fenil}(pirrolidin-1-il)metanona

Se añadieron 0,263 g (1,2 mmoles) de ácido [4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]borónico, 0,747 g (3,01 mmoles) de fosfato de potasio dihidratado y 23 mg (0,02 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio a 365 mg (1 mmol) de 6-cloro-4-(difluorometil)-3-fenil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 4 ml de una mezcla de DME/H₂O (1/1) bajo una atmósfera inerte de argón. El medio de reacción se calentó con microondas a 150°C durante 15 minutos y después se hidrolizó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol. Se obtuvieron 432 mg de una espuma blanca.

35 MH₊: 503

Punto de fusión: 82°C

{4-[4-(difluorometil)-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il]fenil}(pirrolidin-1-il)metanona

Se añadieron 1,07 ml de una disolución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano, a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, a 432 mg (0,86 mmoles) de {4-[4-(difluorometil)-3-fenil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il]fenil}(pirrolidin-1-il)metanona en 8 ml de metanol. El medio de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y después se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida. El sólido blanco obtenido se recogió en una mezcla de diclorometano/pentano, se filtró y después se secó a presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtuvieron 300 mg de un polvo blanco.

45 MH₊: 419

Punto de fusión: 248°C

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 14,27 (br. s, 1 H) 8,29 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 8,03 (s, 1 H) 7,71 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,65 - 7,69 (bs, 2 H) 7,47 - 7,56 (bs, 3 H) 7,33 (t, J=54,6 Hz, 1 H) 3,51 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 3,45 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 1,78 - 1,96 (m, 4 H)

Ejemplo 3: (compuesto 8)

5 2-amino-5-{3-fenil-1-[2-(piperidin-1-il)etil]-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il}benzonitrilo

6-bromo-3-fenil-1-[2-(piperidin-1-il)etil]-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina

Se añadieron 0,403 g (2,19 mmoles) de hidrocloruro de 1-(2-cloroethyl)piperidina y 0,606 g (4,38 mmoles) de carbonato de potasio, a temperatura ambiente, a 0,5 g (1,46 mmoles) de 6-bromo-3-fenil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 10 ml de DMF anhidra, bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. El medio de reacción se calentó a 50°C durante 6 horas y después se hidrolizó con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida. El aceite naranja obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla diclorometano/metanol. Se obtuvieron 0,440 g de un aceite amarillo.

MH₊ = 454

15 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

Se añadieron 6 g (23,6 mmoles) de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bis(1,3,2-dioxaborolano), 2,4 g (29,5 mmoles) de acetato de sodio, 540 mg (0,59 mmoles) de tris(dibencildenacetona)dipaladio y 386 mg (1,38 mmoles) de triciclohexilfosfina a 3 g (19,7 mmoles) de 2-amino-5-clorobenzonitrilo en 95 ml de dioxano, bajo una atmósfera inerte de argón. El medio de reacción se calentó a 90°C durante 30 horas y después se hidrolizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se recogió con éter de petróleo. El precipitado obtenido se separó por filtración y después se secó a presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtuvieron 2,81 g de un sólido blanco.

MH₊: 245

2-amino-5-{3-fenil-1-[2-(piperidin-1-il)etil]-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il}benzonitrilo

25 Se añadieron 0,142 g (0,58 mmoles) de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo, 0,361 g (1,46 mmoles) de fosfato de potasio dihidratado y 11 mg (0,01 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio a 220 mg (0,49 mmoles) de 6-bromo-3-fenil-1-[2-(piperidin-1-il)etil]-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 3 ml de una mezcla de DME/H₂O (1/1) bajo una atmósfera inerte de argón. El medio de reacción se calentó con microondas a 150°C durante 15 minutos y después se hidrolizó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol. El sólido beige obtenido se recogió en una mezcla de diclorometano/pentano, se filtró y después se secó a presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtuvieron 150 mg de un polvo beige.

MH₊: 491

35 Punto de fusión: 195°C

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,49 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 8,34 (dd, J=8,9 Hz, 2,2 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 7,49 (bs, 5 H) 6,95 (d, J=8,9 Hz, 1 H) 6,66 (s, 2 H) 4,72 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,83 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,41 - 2,48 (bs, 4 H) 1,28 - 1,41 (bs, 6 H)

Ejemplo 4: (compuesto 9)

40 2-metoxi-5-[1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il]piridina-3-carbonitrilo

2-metoxi-5-[1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il]piridina-3-carbonitrilo

Se añadieron 0,175 g (0,67 mmoles) de 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-3-carbonitrilo, 0,418 g (1,68 mmoles) de fosfato de potasio dihidratado y 13 mg (0,01 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio a 200 mg (0,56 mmoles) de 6-bromo-1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 3 ml de una mezcla de DME/H₂O (1/1) bajo una atmósfera inerte de argón. El medio de reacción se calentó con microondas a 150°C durante 15 minutos y después se hidrolizó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de heptano/diclorometano. El sólido blanco

obtenido se recogió en una mezcla de diclorometano/pentano, se filtró y después se secó a presión reducida a 50ºC durante 18 horas. Se obtuvieron 132 mg de un polvo beige.

MH₊: 410

Punto de fusión: 250ºC

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,46 (d, J=2,5 Hz, 1 H) 9,26 (d, J=2,5 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 7,47 - 7,55 (bs, 5 H) 4,27 (s, 3 H) 4,12 (s, 3 H)

Ejemplo 5: (compuesto 8)

2-amino-5-{4-(trifluorometil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il}benzonitrilo

2-[6-bromo-3-fenil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]-*N,N*-dimetiletanamina

- 10 Se añadieron 0,252 g (1,75 mmoles) de hidrocloruro de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina y 0,484 g (3,51 mmoles) de carbonato de potasio, a temperatura ambiente, a 0,5 g (1,46 mmoles) de 6-bromo-3-fenil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 10 ml de DMF anhidra, bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. El medio de reacción se calentó a 50ºC durante 6 horas y después se hidrolizó con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida.
- 15 El aceite naranja obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol. Se obtuvieron 0,271 g de un aceite incoloro.

MH₊ = 414

2-amino-5-{4-(trifluorometil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il}benzonitrilo

- 20 Se añadieron 0,240 g (0,98 mmoles) de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo, 0,488 g (1,97 mmoles) de fosfato de potasio dihidratado y 15 mg (0,01 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio a 271 mg (0,66 mmoles) de 2-[6-bromo-3-fenil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]-*N,N*-dimetiletanamina en 4 ml de una mezcla de DME/H₂O (1/1) bajo una atmósfera inerte de argón. El medio de reacción se calentó con microondas a 150ºC durante 15 minutos y después se hidrolizó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol. El sólido obtenido se recogió en una mezcla de metanol/H₂O, se filtró y después se secó a presión reducida a 50ºC durante 18 horas. Se obtuvieron 203 mg de un polvo beige.

MH₊: 451

Punto de fusión: 183ºC

- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,49 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 8,34 (dd, J=9,0 Hz, 2,2 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,46 - 7,52 (bs, 5 H) 6,96 (d, J=9,0 Hz, 1 H) 6,63 - 6,70 (bs, 2 H) 4,71 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,85 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,21 (s, 6 H)

Ejemplo 6: (compuesto 11)

2-amino-5-[4-(difluorometil)-3-(piridin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il]benzonitrilo

6-cloro-4-(difluorometil)-3-(piridin-3-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina

- 35 Se añadieron 0,238 g (1,93 mmoles) de ácido piridin-3-ilborónico, 1,44 g (5,80 mmoles) de fosfato de potasio dihidratado y 44 mg (0,04 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio a 800 mg (1,93 mmoles) de 6-cloro-4-(difluorometil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 10 ml de una mezcla de DME/H₂O (1/1) bajo una atmósfera inerte de argón. El medio de reacción se calentó a 90ºC bajo argón y después se hidrolizó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol. Se obtuvieron 517 mg de un polvo amarillo.

MH₊: 365

2-amino-5-[4-(difluorometil)-3-(piridin-3-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il]benzonitrilo

- 45 Se añadieron 0,160 g (0,67 mmoles) de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo, 0,408 g (1,64 mmoles) de fosfato de potasio dihidratado y 13 mg (0,01 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio a 200 mg (0,55 mmoles) de 6-cloro-4-(difluorometil)-3-(piridin-3-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 4 ml

de una mezcla de DME/H₂O (1/1) bajo una atmósfera inerte de argón. El medio de reacción se calentó con microondas a 150°C durante 15 minutos y después se hidrolizó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol. El sólido amarillo obtenido se recogió en una mezcla de diclorometano/pentano, se filtró y después se secó a presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtuvieron 204 mg de un polvo amarillo.

5 MH₊: 447

Punto de fusión: 150°C

2-amino-5-[4-(difluorometil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo

10 Se añadieron 0,57 ml de una disolución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano, a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, a 204 mg (0,46 mmoles) de 2-amino-5-[4-(difluorometil)-3-(piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo en 5 ml de una mezcla 8/2 de dioxano/acetona. El medio de reacción se agitó durante 24 horas, y después se añadieron metanol y 0,6 ml de una disolución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano. El medio de reacción se agitó durante 24 horas y después se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. El precipitado obtenido se separó por filtración, se aclaró con agua y después se secó a presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtuvieron 131 mg de un polvo amarillo.

15 MH₊: 363

Punto de fusión: 296°C

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14,26 (br. s., 1 H) 8,82 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 8,68 (dd, J=4,8, 1,6 Hz, 1 H) 8,33 (d, J=2,1 Hz, 1 H) 8,24 (dd, J=8,9, 2,1 Hz, 1 H) 8,05 (dt, J=7,9, 1,8 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 7,54 (dd, J=7,9, 4,8 Hz, 1 H) 7,28 (t, J=54,7 Hz, 1 H) 6,95 (d, J=8,9 Hz, 1 H) 6,62 (s, 2 H)

Ejemplo 7: (compuesto 12)

2-amino-5-[4-(difluorometil)-3-(3-metoxifénil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo

6-cloro-4-(difluorometil)-3-(3-metoxifénil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

25 Se añadieron 0,294 g (1,93 mmoles) de ácido piridin-3-ilborónico, 1,44 g (5,80 mmoles) de fosfato de potasio dihidratado y 44 mg (0,04 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio a 800 mg (1,93 mmoles) de 6-cloro-4-(difluorometil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en 10 ml de una mezcla de DME/H₂O (1/1) bajo una atmósfera inerte de argón. El medio de reacción se calentó a 90°C bajo una atmósfera de argón y después se hidrolizó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de heptano/diclorometano. Se obtuvieron 655 mg de un sólido blanco.

30 MH₊: 394

Punto de fusión: 144°C

35 2-amino-5-[4-(difluorometil)-3-(3-metoxifénil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo

Se añadieron 0,149 g (0,61 mmoles) de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo, 0,478 g (1,52 mmoles) de fosfato de potasio dihidratado y 12 mg (0,01 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio a 200 mg (0,51 mmoles) de 6-cloro-4-(difluorometil)-3-(3-metoxifénil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en 3 ml de una mezcla de DME/H₂O (1/1) bajo una atmósfera inerte de argón. El medio de reacción se calentó con microondas a 150°C durante 15 minutos y después se hidrolizó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de heptano/diclorometano. El sólido beige obtenido se recogió en éter de petróleo, se filtró y después se secó a presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtuvieron 204 mg de un polvo amarillo.

40 45 MH₊: 476

Punto de fusión: 130°C

2-amino-5-[4-(difluorometil)-3-(3-metoxifénil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo

Se añadieron 0,57 ml de una disolución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano, a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, a 165 mg (0,35 mmoles) de 2-amino-5-[4-(difluorometil)-3-(3-metoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo en 5 ml de metanol. El medio de reacción se agitó durante 24 horas y después se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se recogió en éter de petróleo. El precipitado obtenido se separó por filtración, se aclaró con agua y después se secó a presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtuvieron 86 mg de un polvo amarillo.

5 MH₊: 392

10 Punto de fusión: 233°C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14,06 (br. s., 1 H) 8,33 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 8,23 (dd, J=8,9Hz, 1,6Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 7,42 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 7,25 (t, J=54,6 Hz, 1 H) 7,19 - 7,22 (bs, 2 H) 7,05 (d, J=8,0Hz, 1 H) 6,94 (d, J=8,9 Hz, 1 H) 6,60 (s, 2 H) 3,82 (s, 3 H)

Ejemplo 8: (compuesto nº 14)

15 *N,N*-dimetil-4-[3-fenil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il]anilina

6-bromo-3-fenil-4-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina

20 Se añaden 7,3 g (43,8 mmoles) de [2-(clorometoxi)etil(trimetil)silano y 6,11 ml (43,8 mmoles) de trietilamina, a temperatura ambiente, a 10 g (29 mmoles) de 6-bromo-3-fenil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 100 ml de DMF anhidra, bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. El medio de reacción se agita durante 2 horas y después se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y después se concentra a presión reducida. El aceite incoloro obtenido se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de heptano/acetato de etilo. Se obtienen 13,3 g de un aceite incoloro.

MH₊ = 472

25 *N,N*-dimetil-4-[3-fenil-4-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il]anilina

Se añaden 0,168 g (1,02 mmoles) de ácido [4-(dimetilamino)fenil]borónico, 0,63 g (2,54 mmoles) de fosfato de potasio dihidratado y 19,6 mg (0,02 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio a 0,4 g (0,85 mmoles) de 6-bromo-3-fenil-4-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 4 ml de una mezcla 1/1 de DME/H₂O bajo una atmósfera inerte de argón. El medio de reacción se calienta con microondas a 150°C durante 15 minutos.

30 El medio de reacción se hidroliza con agua y después se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y después se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de heptano/diclorometano. Se obtienen 380 mg de un sólido amarillo.

MH₊: 513

35 Punto de fusión: 98°C

N,N-dimetil-4-[3-fenil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il]anilina

40 Se añaden 3,56 ml (3,56 mmoles) de una disolución 1 N de TBAF en THF, a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte, a 0,38 g (0,74 mmoles) de *N,N*-dimetil-4-[3-fenil-4-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il]anilina. El medio de reacción se calienta a refljo durante 8 horas, y después se añade 1 ml de una disolución 1 N de TBAF en THF, y el calentamiento se continúa durante ocho horas. Esta etapa se repite 3 veces y después el medio de reacción se hidroliza con agua y se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en una mezcla de H₂O/metanol. El precipitado obtenido se filtra, se aclara con agua y se seca a 50°C a presión reducida durante 18 horas. Se obtienen 260 mg de un sólido amarillo.

MH₊: 383

45 Punto de fusión: 227°C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14,16 (br. s., 1 H) 8,14 (d, J=9,1 Hz, 2 H) 7,96 (s, 1 H) 7,44 - 7,54 (bs, 5 H) 6,85 (d, J=9,1 Hz, 2 H) 3,03 (s, 6 H)

Ejemplo 9: (compuesto nº 19)

2-amino-5-{4-(difluorometil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il}benzonitrilo

6-cloro-4-(difluorometil)-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina

Se añaden 12,1 g (54,03 mmoles) de N-yodosuccinimida, a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, a 10 g (49,12 mmoles) de 6-cloro-4-(difluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 200 ml de dicloroetano. El medio de reacción se calienta a reflujo durante 9 horas y después se hidroliza con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. El medio de reacción se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y después se concentra a presión reducida. El sólido obtenido se recoge en una cantidad mínima de diclorometano, se filtra y después se seca a presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtienen 12,63 g de un sólido beige.

10 MH₊: 330

Punto de fusión: 175°C

2-[6-cloro-4-(difluorometil)-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]-*N,N*-dimetiletanamina

Se añade 1 g (7,28 mmoles) de 2-cloro-*N,N*-dimetiletanamina hidrocloruro de y 4,74 g (14,57 mmoles) de carbonato de cesio, a temperatura ambiente, a 2 g (6,07 mmoles) de 6-cloro-4-(difluorometil)-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 30 ml de DMF anhidra, bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. El medio de reacción se agita durante 6 horas, y después se añaden 0,5 g de hidrocloruro de 2-cloro-*N,N*-dimetiletanamina y 2,4 g de carbonato de cesio. El medio de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente y después se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y después se concentra a presión reducida. El aceite marrón obtenido se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol. Se obtienen 1,51 g de un sólido beige.

20 MH₊ = 401

2-[6-cloro-4-(difluorometil)-3-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]-*N,N*-dimetiletanamina

Se añaden 0,06 g (0,5 mmoles) de ácido fenilborónico, 0,371 g (1,5 mmoles) de fosfato de potasio dihidratado y 11 mg (0,01 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio a 200 mg (0,5 mmoles) de 2-[6-cloro-4-(difluorometil)-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]-*N,N*-dimetiletanamina en 3 ml de una mezcla 1/1 de DME/H₂O bajo una atmósfera inerte de argón. El medio de reacción se calienta a 90°C en un tubo cerrado herméticamente durante 24 horas. El medio de reacción se hidroliza con agua y después se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y después se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol. Se obtienen 0,07 g de un aceite amarillo.

30 MH₊: 351

2-amino-5-{4-(difluorometil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il}benzonitrilo

Se añaden 0,178 g (0,73 mmoles) de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo, 0,452 g (1,82 mmoles) de fosfato de potasio dihidratado y 14 mg (0,01 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio a 213 mg (0,61 mmoles) de 2-[6-cloro-4-(difluorometil)-3-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]-*N,N*-dimetiletanamina en 3 ml de una mezcla 1/1 de DME/H₂O bajo una atmósfera inerte de argón. El medio de reacción se calienta con microondas a 150°C durante 15 minutos. El medio de reacción se hidroliza con agua y después se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y después se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, llevándose a cabo la elución con una mezcla de diclorometano/metanol. El residuo obtenido se recoge en una mezcla de diclorometano/pentano. El precipitado obtenido se separa por filtración y después se seca a presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtienen 0,161 g de un sólido blanco.

40 MH₊: 433

45 Punto de fusión: 163°C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 8,30 (dd, J=9,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,65 (dd, J=7,7, 1,7 Hz, 2 H), 7,46 - 7,55 (bs, 3 H), 7,28 (t, J=54,6Hz, 1 H), 6,96 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 6,62 (s, 2 H), 4,69 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 2,85 (t, J=6,3 Hz, 2 H), 2,21 (s, 6 H)

Tabla

Nº	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	(I')		
					Sai	p.f. (°C)	M+H⁺
1	CF ₃	Ph		Me	/	/	397
2	CF ₃	Ph		Me	/	/	429
3 Ej. 1	CF ₃	Ph		Me	/	/	397
4	CF ₃	Ph		Me	/	/	425
5 Ej. 2	CHF ₂	Ph		H	HCl	248	455
6	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	455
7	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	441
8 Ej. 5	CF ₃	Ph			/	183	451
9 Ej. 4	CF ₃	Ph		Me	/	250	410
10 Ej. 3	CF ₃	Ph			/	192	491
11 Ej. 6	CHF ₂	3-py		H	/	296	363
12 Ej. 7	CHF ₂	3MeO-Ph		Me	/	233	392
13	CF ₃	Ph		H	HCl	/	433

14 Ej. 8	CHF ₂	Ph			/	163	433
15	CF ₃	Ph		H	/	380	396
16	CF ₃	Ph		H	/	237	355
17	CF ₃	Ph		H	HCl	/	397
18	CF ₃	Ph		Me	/	181	384
19 Ej. 9	CF ₃	Ph		H	/	227	383
20	CF ₃	Ph		H	/	/	383
21	CF ₃	Ph		Me	/	/	447
22	CHF ₂	Ph		H	HCl	282	362
23	CF ₃	Ph		Me	/	/	398
24	CF ₃	Ph		H	HCl	/	425

Los compuestos según la invención se sometieron a ensayos farmacológicos para determinar su actividad para el tratamiento del cáncer de vejiga.

Ejemplo 10: Evaluación de la capacidad de los antagonistas de FGF-R para inhibir la proliferación inducida por suero de células tumorales de cáncer de vejiga de tipo TCC97-7 que portan la mutación Ser249Cys del receptor 3 de FGF

Para hacer esto, se siembran 2000 células por la mañana en 50 µl de medio completo (Ham-F12, 1% de FCS, 2 mM de glutamina, aminoácidos no esenciales, piruvato de sodio, 1% de insulina/transferrina/selenio, hidrocortisona). Por la tarde, se añaden 50 µl de los distintos compuestos a 2 o 20 µM tras la dilución en medio de cultivo completo, a fin de obtener concentraciones finales de 1 o 10 µM. Despues de 3 días, la proliferación celular se evalúa midiendo el área superficial cubierta por las células de un pocillo de una placa de 96 pocillos. Esta área superficial se mide usando un aparato Incucyte (Essen BioScience). El porcentaje de inhibición de la proliferación celular se calcula considerando el área superficial ocupada por las células TCC97-7 cultivadas en ausencia de antagonistas de FGF-R como el 0% de inhibición. El 100% de inhibición correspondería a un pocillo que ya no contiene células. Los compuestos de la presente invención se consideran como activos desde el momento en el que se observa una inhibición mayor o igual a 20% a la dosis de menos de o igual a 10 µM.

Así, los compuestos 1 a 24 son capaces de inhibir la proliferación de células TCC97-7 en más del 20% a la dosis de 1 o 10 µM. (Tabla No. 2).

Tabla nº 2: Evaluación de los compuestos con respecto a su capacidad para inhibir la proliferación de la línea celular TCC97-7 en presencia de suero

	Inhibición de la proliferación (%)	
	1 µM	10 µM
compuesto 1	8,0	91,6
compuesto 2	4,0	53,2
compuesto 3	-32,3	40,0
compuesto 4	5,0	64,4
compuesto 5	45,7	19,5
compuesto 6	16,2	83,9
compuesto 7	-50,3	52,2
compuesto 8	10,8	95,2
compuesto 9	27,6	79,7
compuesto 10	22,8	85,9
compuesto 11	50,4	19,2
compuesto 12	12,1	95,8
compuesto 13	0	57
compuesto 15	-3	29
compuesto 21	-3	61
compuesto 23	8	33

5 Ejemplo 11: Evaluación de la capacidad de los antagonistas de FGF-R para reducir el contenido de ATP de células
de cáncer de vejiga TCC97-7 que portan la mutación Ser249Cys de FGF-R3, cultivadas en un medio suplementado
con suero

10 Para hacer esto, se siembran 3000 células en 50 µl de medio completo (Ham-F12, 1% de FCS, 2 mM de glutamina,
aminoácidos no esenciales, piruvato de sodio, 1% de insulina/transferrina/selenio, hidrocortisona). 16 horas
después, se añaden 50 µl de los distintos compuestos a 2 y 20 µM tras la dilución en medio de cultivo completo a fin
15 de obtener concentraciones finales de 1 y 10 µM. Después de 3 días, el contenido de ATP de las células se mide
usando el kit del Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente Cell Titer-Glo® (Promega, Francia) según las
recomendaciones del proveedor. El porcentaje de inhibición de la cantidad de ATP intracelular se calcula
considerando el contenido de ATP de las células cultivadas en ausencia de antagonista como 0% de inhibición. El
100% de inhibición correspondería a un pocillo en el que el contenido de ATP es cero. Los compuestos de la
presente invención se consideran como activos desde el momento en el que se observa una inhibición mayor o igual
a 20% a la dosis de menos de o igual a 10 µM.

Así, los compuestos 1 a 24 son capaces de inhibir la cantidad de ATP intracelular en células TCC97-7 en más del
20% a la dosis de 1 o 10 µM (Tabla nº 3).

Tabla nº 3: medida de la inhibición de la cantidad de ATP intracelular en células TCC97-7 cultivadas en presencia de suero y puestas en contacto con varios compuestos

	Inhibición de la cantidad de ATP intracelular (%)	
	1 µM	10 µM
compuesto 1	10,9	41,1
compuesto 2	17,9	35,9
compuesto 3	21,3	47,7
compuesto 4	23,7	49,6
compuesto 5	37,1	40,8
compuesto 6	26,9	90,5
compuesto 7	20,4	78,0
compuesto 8	27,7	97,8
compuesto 9	12,3	69,3
compuesto 10	11,0	94,4
compuesto 11	21,5	25,5
compuesto 12	23,8	75,8
compuesto 13	56	63
compuesto 14	32	77
compuesto 15	-11	19
compuesto 16	24	38
compuesto 17	13	69
compuesto 18	16	44
compuesto 19	30	63
compuesto 20	11	26
compuesto 21	-1	25
compuesto 22	27	53
compuesto 23	17	40
compuesto 24	6	27

- 5 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, un compuesto de fórmula (I) para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, y también al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, usado para el tratamiento del cáncer de vejiga. Dichos excipientes se eligen, según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, a partir de los excipientes habituales que son conocidos para los expertos en la técnica.
- 10 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un compuesto como se ha descrito anteriormente para uso para el tratamiento de cánceres de vejiga, y particularmente en sus formas superficiales, que expresan el gen FGFR3 de tipo salvaje o mutante.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un compuesto como se ha descrito anteriormente para uso para el tratamiento de cánceres de vejiga, y particularmente en sus formas superficiales, que expresan la forma de tipo salvaje del gen TP53.

5 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un compuesto como se ha descrito anteriormente para uso para el tratamiento de cánceres de vejiga en el que los cánceres de vejiga no son invasivos del músculo.

En las composiciones farmacéuticas para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica, intravesical o rectal, el ingrediente activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, puede administrarse en forma de administración unitaria, como una mezcla con excipientes farmacéuticos convencionales, a animales y a seres humanos para la profilaxis o tratamiento de los trastornos o enfermedades mencionados anteriormente.

10 Las formas de administración unitarias apropiadas incluyen formas orales, tales como comprimidos, cápsulas de gelatina duras o blandas, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular e intranasal, formas de administración mediante inhalación, formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular, intravesical o intravenosa, formas de administración rectal, e implantes. Para aplicación tópica, los compuestos según la fórmula (I) pueden usarse en cremas, geles, pomadas o lociones.

15 Las composiciones farmacéuticas según el uso de la presente invención se administran preferiblemente de forma oral.

20 A modo de ejemplo, una forma de administración unitaria de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los siguientes constituyentes:

Compuesto inhibidor del receptor de FGF	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa de sodio	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropilmetylcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

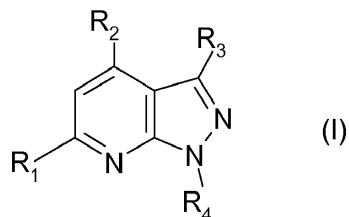
La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente, como un medicamento para el tratamiento de cáncer de vejiga.

25 Un compuesto de fórmula (I) según el uso de la presente invención puede administrarse solo o en combinación con uno o más compuesto(s) que tienen una actividad anti-angiogénica, o con uno o más compuesto(s) citotóxico(s) (quimioterapia), o también en combinación con un tratamiento de radiación. Así, un objeto de la presente invención es también el uso de un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente, en combinación con uno o más ingrediente(s) activo(s) anti-cánceroso(s) y/o con radioterapia.

30 Las composiciones según la invención, para administración oral, contienen dosis recomendadas de 0,01 a 700 mg. Pueden existir casos concretos en los que sean apropiadas unas dosificaciones más altas o más bajas; dichas dosificaciones no se apartan del contexto de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente la determina el médico según el modo de administración y la edad, peso y respuesta del paciente, y también según el grado de progresión de la enfermedad.

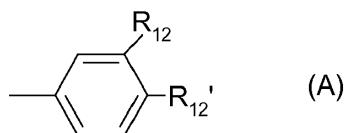
REIVINDICACIONES

1. Un derivado de pirazolopiridina, que corresponde a la fórmula (I):



en la que:

- 5 ➤ **R₁** representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos de:
- un átomo de halógeno,
 - un grupo ciano,
 - un grupo -NR₅R_{5'}, en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo,
- 10 ◦ un grupo -NR₇R₈, tal que R₇ y R₈ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,
- 15 ◦ un grupo -COR₁₀, en el que R₁₀ representa un grupo hidroxilo, o un grupo -NR₅R_{5'}, en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo,
- 20 ◦ un grupo -CONR₆R_{6'}, en el que R₆ y R_{6'} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,
- un grupo -NHSO₂CH₃,
- un grupo -OR₉, en el que R₉ representa un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, o R₁ representa un grupo bicíclico de fórmula A siguiente:



en la que R₁₂ y R_{12'} forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

- 25 ➤ **R₂** representa un grupo haloalquilo,
- **R₃** representa:
- un grupo arilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi,
 - o
 - un grupo heteroarilo,
- **R₄** representa:
- 30 ◦ un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo -NR₅R_{5'} en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo, o un grupo -NR₆R_{6'} tal que R₆ y R_{6'} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

➤ **R₅** y **R_{5'}**, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal,

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea diferente de 3-(3-metoxifenil)-6-(4-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)pirazolo[3,4-b]piridina,

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga.

2. El compuesto según la reivindicación 1 que corresponde a la fórmula (I), en la que:

➤ **R₁** representa un grupo arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos de:

10 ◦ un átomo de halógeno,

◦ un grupo ciano,

◦ un grupo -NR₅R_{5'}, en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo,

15 ◦ un grupo -NR₇R₈, tal que R₇ y R₈ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

◦ un grupo -CONR₅R_{5'}, en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo,

20 ◦ un grupo -CONR₆R_{6'}, en el que R₆ y R_{6'} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

◦ un grupo -OR₉, en el que R₉ representa un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal,

25 ➤ **R₂** representa un grupo haloalquilo,

➤ **R₃** representa:

◦ un grupo arilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi,

◦ o

◦ un grupo heteroarilo,

25 ➤ **R₄** representa:

◦ un átomo de hidrógeno,

30 ◦ un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo -NR₅R_{5'} en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo, o un grupo -NR₈R_{6'} tal que R₆ y R_{6'} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

➤ **R₅ y R_{5'}**, que pueden ser idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal,

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea diferente de 3-(3-metoxifenil)-6-(4-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)pirazolo[3,4-b]piridina,

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga.

3. El compuesto según la reivindicación 1 que corresponde a la fórmula (I), en la que:

➤ **R₁** representa un grupo arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos de:

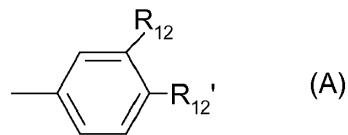
40 ◦ un átomo de halógeno,

◦ un grupo ciano,

◦ un grupo -NR₅R_{5'}, en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo,

- un grupo $-NR_7R_8$, tal que R_7 y R_8 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,
- 5 ◦ un grupo $-COR_{10}$, en el que R_{10} representa un grupo hidroxilo, o un grupo $-NR_5R_5'$, en el que R_5 y R_5' son como se definen más abajo,
- un grupo $-CONR_6R_6'$, en el que R_6 y R_6' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,
 - un grupo $-NHSO_2CH_3$,
- 10 ◦ un grupo $-OR_9$, en el que R_9 representa un grupo alquilo (C_1-C_3) lineal, o R_1 representa un grupo bicíclico de fórmula A siguiente:
- (A)
- en la que R_{12} y R_{12}' forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,
- 15 ➤ R_2 representa un grupo haloalquilo escogido de
- un grupo $-CF_3$,
 - un grupo $-CHF_2$,
- R_3 representa:
- un grupo arilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi,
- 20 ◦ un grupo heteroarilo,
- R_4 representa:
- un átomo de hidrógeno,
- 25 ◦ un grupo alquilo (C_1-C_3) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo $-NR_5R_5'$ en el que R_5 y R_5' son como se definen más abajo, o un grupo $-NR_6R_6'$ tal que R_6 y R_6' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,
- R_5 y R_5' , que pueden ser idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal,
- 30 con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea diferente de 3-(3-metoxifenil)-6-(4-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)pirazolo[3,4-b]piridina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga.
4. El compuesto según la reivindicación 2 que corresponde a la fórmula (I), en la que:
- 35 ➤ R_1 representa un grupo arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos de:
- un átomo de halógeno,
 - un grupo ciano,
 - un grupo $-NR_5R_5'$, en el que R_5 y R_5' son como se definen más abajo,
- 40 ◦ un grupo $-NR_7R_8$, tal que R_7 y R_8 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

- un grupo $\text{-CONR}_5\text{R}'_5$, en el que R_5 y R'_5 son como se definen más abajo,
 - un grupo $\text{-CONR}_6\text{R}'_6$, en el que R_6 y R'_6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,
- 5 ◦ un grupo -OR_9 , en el que R_9 representa un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) lineal,
- R_2 representa un grupo haloalquilo escogido de
- un grupo -CF_3 ,
 - un grupo -CHF_2 ,
- R_3 representa:
- un grupo arilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi,
 - un grupo heteroarilo,
- R_4 representa:
- un átomo de hidrógeno,
- 10 ◦ un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo $\text{-NR}_5\text{R}'_5$ en el que R_5 y R'_5 son como se definen más abajo, o un grupo $\text{-NR}_6\text{R}'_6$ tal que R_6 y R'_6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,
- 15 ➤ R_5 y R'_5 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal,
- 20 con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea diferente de 3-(3-metoxifenil)-6-(4-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)pirazolo[3,4-b]piridina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga.
- 25 5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 anteriores que corresponde a la fórmula (I), en la que:
- R_1 representa un grupo fenilo o piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos de:
- un átomo de flúor,
 - un grupo ciano,
- 30 ◦ un grupo $\text{-NR}_5\text{R}'_5$, en el que R_5 y R'_5 son como se definen más abajo,
- un grupo $\text{-NR}_7\text{R}_8$, tal que R_7 y R_8 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,
- 35 ◦ un grupo -COR_{10} , en el que R_{10} representa un grupo hidroxilo, o un grupo $\text{-NR}_5\text{R}'_5$, en el que R_5 y R'_5 son como se definen más abajo,
- un grupo $\text{-CONR}_6\text{R}'_6$, en el que R_6 y R'_6 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,
- 40 ◦ un grupo $\text{-NHSO}_2\text{CH}_3$,
- un grupo -OR_9 , en el que R_9 representa un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) lineal, o R_1 representa un grupo bicíclico de fórmula A siguiente:



en la que R₁₂ y R_{12'} forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

➤ R₂ representa un grupo haloalquilo escogido de

- 5 ◦ un grupo -CF₃,
◦ un grupo -CHF₂,

➤ R₃ representa:

- un grupo arilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcoxi,
o
10 ◦ un grupo heteroarilo,

➤ R₄ representa:

- un átomo de hidrógeno,
◦ un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo -NR₅R_{5'} en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo, o un grupo -NR₆R_{6'} tal que R₆ y R_{6'} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

➤ R₅ y R_{5'}, que pueden ser idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal,

20 con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea diferente de 3-(3-metoxifenil)-6-(4-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)pirazolo[3,4-b]piridina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga.

6. El compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 2 y 4, en la que:

➤ R₁ representa un grupo fenilo o piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos de:

- 25 ◦ un átomo de flúor,
◦ un grupo ciano,
◦ un grupo -NR₅R_{5'}, en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo,
◦ un grupo -NR₇R₈, tal que R₇ y R₈ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,
30 ◦ un grupo -CONR₅R_{5'}, en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo,
◦ un grupo -CONR₆R_{6'}, en el que R₆ y R_{6'} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

- 35 ◦ un grupo -OR₉, en el que R₉ representa un grupo metilo,

➤ R₂ representa un grupo:

- -CF₃, o
◦ -CHF₂,

➤ R₃ representa:

- un grupo arilo, opcionalmente sustituido con un grupo metoxi,

o

- un grupo piridinilo,

➤ **R₄** representa:

- 5 ◦ un átomo de hidrógeno,

- un grupo alquilo (C₁-C₂) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo -NR₅R_{5'} en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo, o un grupo -NR₆R_{6'} tal que R₆ y R_{6'} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

- 10 ➤ **R₅ y R_{5'}**, que pueden ser idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal,

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea diferente de 3-(3-metoxifenil)-6-(4-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)pirazolo[3,4-b]piridina,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga.

- 15 7. El compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3, en la que:

➤ **R₁** representa un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos de:

- un átomo de halógeno,

- un grupo ciano,

- un grupo -NR₅R_{5'}, en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo,

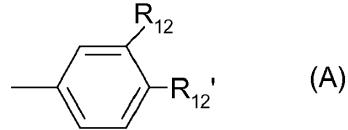
- 20 ◦ un grupo -NR₇R₈, tal que R₇ y R₈ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

- un grupo -COR₁₀, en el que R₁₀ representa un grupo hidroxilo, o un grupo -NR₅R_{5'}, en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo;

- 25 ◦ un grupo -CONR₆R_{6'}, en el que R₆ y R_{6'} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

- un grupo -NHSO₂CH₃,

- 30 ◦ un grupo -OR₉, en el que R₉ representa un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, o R₁ representa un grupo bicíclico de fórmula A siguiente:



en la que R₁₂ y R_{12'} forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

➤ **R₃** representa:

- 35 ◦ un grupo arilo, opcionalmente sustituido con un grupo metoxi, o

- un grupo piridinilo,

➤ **R₄** representa:

- un átomo de hidrógeno,

◦ un grupo alquilo (C_1-C_2) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo $-NR_5R_5'$ en el que R_5 y R_5' son como se definen más abajo, o un grupo $-NR_6R_6'$ tal que R_6 y R_6' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo,

5 ➤ R_5 y R_5' , que pueden ser idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_3) lineal,

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea diferente de 3-(3-metoxifenil)-6-(4-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)pirazolo[3,4-b]piridina,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga.

8. El compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 2 y 4, en la que:

10 ➤ R_1 representa un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos de:

- un átomo de halógeno,
- un grupo ciano,

◦ un grupo $-NR_5R_5'$, en el que R_5 y R_5' son como se definen más abajo,

15 ➤ un grupo $-NR_7R_8$, tal que R_7 y R_8 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

◦ un grupo $-CONR_5R_5'$, en el que R_5 y R_5' son como se definen más abajo,

20 ➤ un grupo $-CONR_6R_6'$, en el que R_6 y R_6' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

◦ un grupo $-OR_9$, en el que R_9 representa un grupo alquilo (C_1-C_3) lineal,

➤ R_3 representa:

◦ un grupo arilo, opcionalmente sustituido con un grupo metoxi,

◦

25 ◦ un grupo piridinilo,

➤ R_4 representa:

◦ un átomo de hidrógeno,

30 ➤ un grupo alquilo (C_1-C_2) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo $-NR_5R_5'$ en el que R_5 y R_5' son como se definen más abajo, o un grupo $-NR_6R_6'$ tal que R_6 y R_6' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,

➤ R_5 y R_5' , que pueden ser idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_3) lineal,

35 con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea diferente de 3-(3-metoxifenil)-6-(4-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)pirazolo[3,4-b]piridina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga.

9. El compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 anteriores, en la que:

➤ R_1 representa un grupo piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos de:

◦ un grupo ciano,

40 ◦ un grupo $-OR_9$, en el que R_9 representa un grupo alquilo (C_1-C_3) lineal, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga.

10. El compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 anteriores, en la que **R₄** representa un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga.

11. El compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 anteriores, en la que:

- 5 ➤ **R₄** representa:
- un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo -NR₅R_{5'} en el que R₅ y R_{5'} son como se definen más abajo, o un grupo -NR₆R_{6'} tal que R₆ y R_{6'} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos escogidos de un átomo de nitrógeno o de un átomo de oxígeno,
- 10 ➤ **R₅ y R_{5'}**, que pueden ser idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga.

12. Los compuestos de fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 11 anteriores:

- Compuesto 1. 3-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzamida,
 - 15 Compuesto 2. 2-Fluoro-N-metil-5-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzamida,
 - Compuesto 3. Dimetil-[3-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]amina,
 - Compuesto 4. N,N-Dimetil-3-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzamida,
 - Compuesto 5. [4-(4-Difluorometil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-fenil]pirrolidin-1-ilmetanona,
 - Compuesto 6. [3-(4-Difluorometil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]pirrolidin-1-ilmetanona,
 - 20 Compuesto 7. 4-Difluorometil-3-fenil-6-(3-piperidin-1-ilfenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina,
 - Compuesto 8. 2-Amino-5-[1-(2-dimetilamino-etil)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo,
 - Compuesto 9. 2-Metoxi-5-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)nicotinonitrilo,
 - Compuesto 10. 2-Amino-5-[3-fenil-1-(2-piperidin-1-iletil)-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo,
 - Compuesto 11. 2-Amino-5-(4-difluorometil-3-piridin-3-il-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo,
 - 25 Compuesto 12. 2-Amino-5-[4-difluorometil-3-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo,
 - Compuesto 13. Hidrocloruro de N-[3-(3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]metanosulfonamida,
 - Compuesto 14. 2-Amino-5-[4-difluorometil-1-(2-dimetilaminoetil)-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo,
 - Compuesto 15. 5-(3-Fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-1,3-dihidrobenzoimidazol-2-ona,
 - 30 Compuesto 16. 4-(3-Fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenilamina,
 - Compuesto 17. Hidrocloruro de N-metil-3-(3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzamida,
 - Compuesto 18. 6-(4-Metoxifenil)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina,
 - Compuesto 19. Dimetil-[4-(3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]amina,
 - Compuesto 20. 2-Fluoro-5-(3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo,
 - 35 Compuesto 21. N-[3-(1-Metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]metanosulfonamida,
 - Compuesto 22. Hidrocloruro de 2-amino-5-(4-difluorometil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo,
 - Compuesto 23. Ácido 4-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzoico,
 - Compuesto 24. Hidrocloruro de 6-(4-morfolin-4-ilfenil)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para el tratamiento de cáncer de vejiga.

13. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 12 anteriores para uso para el tratamiento de cánceres de vejiga en su forma superficial que expresa el gen FGFR3 de tipo salvaje o mutante.
14. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 13 anteriores para uso para el tratamiento de cánceres de vejiga en su forma superficial que expresa la forma de tipo salvaje del gen TP53.
- 5 15. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 14 anteriores para uso para el tratamiento de cánceres de vejiga en el que los cánceres de vejiga no son invasivos del músculo.