

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 851**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/56** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/416** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2015 PCT/EP2015/001570**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2016 WO16026549**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2015 E 15744882 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 3183239**

54 Título: **Indazoles**

30 Prioridad:

**22.08.2014 EP 14002929**

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

**12.03.2019**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (50.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE y  
CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LTD.  
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**SCHIEMANN, KAI y  
MALLINGER, AURÉLIE**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 703 851 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

Indazoles

**Campo de la invención**

- 5 La invención se refiere a una serie de compuestos de indazol sustituidos novedosos que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer, así como enfermedades inflamatorias o degenerativas, en mamíferos. También quedan abarcados por la presente invención tales compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, inflamatorias o degenerativas en mamíferos, especialmente seres humanos y composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

**Sumario de la técnica relacionada**

- 10 CDK8, junto con su isoforma estrechamente relacionada CDK19, es una quinasa reguladora de la transcripción oncogénica. En contraste a miembros mejor conocidos de la familia de la CDK (tales como CDK1, CDK2 y CDK4/6), CDK8 no juega un papel directo en la progresión del ciclo celular. La CDK8 desactivada en células madre embrionarias evita el desarrollo embrionario, debido a su papel esencial en el fenotipo de célula madre pluripotente pero el agotamiento de CDK8 no inhibe el crecimiento de células normales.

- 15 El papel de la CDK8 en el cáncer se debe a su función única como regulador de varios programas transcripcionales implicados en la carcinogénesis. La CDK8 se ha identificado como un oncogén en cáncer de melanoma y de colon, amplificándose el gen de la CDK8 en aproximadamente el 50 % de los últimos cánceres. Se ha asociado una expresión superior de CDK8 con una peor prognosis en cáncer de colon, de mama y de ovario. Las actividades relevantes de cáncer conocidas de la CDK8 incluyen regulación positiva de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina, transcripción inducida por el factor de crecimiento y señalización de TGF $\alpha$ . La CDK8 también demostró mantener el fenotipo pluripotente de las células madre embrionarias y se ha asociado con el fenotipo de célula madre cancerosa. Los fármacos quimioterapéuticos que dañan el ADN inducen TNF $\alpha$ , un activador del factor de transcripción de NF $\kappa$ B, en células endoteliales y en otros elementos estromales asociados con cáncer. La TNF $\alpha$  derivado del estroma actúa sobre células tumorales, en las que induce una producción mediada por NF $\kappa$ B de citoquinas relacionadas promotoras de tumores CXCL1 y CXCL2. CXCL1/2 atraen células mieloides al tumor, uniéndose al receptor CXCR2 sobre la superficie de células mieloides. Las células mieloides secretan entonces pequeñas proteínas de unión de calcio 5100A8 y A9 que se asocian con inflamación crónica y cáncer. 5100A8/9 actúa sobre células tumorales, estimulando tanto su metástasis como su supervivencia de quimioterapia.

- 30 CDK8 es una quinasa dependiente de ciclina que tiene una función conservada en la transcripción como parte del complejo Mediador. Taatjes, D. J., Trends Biochem Sci 35, 315-322 (2010); Conaway, R. C. y Conaway, J. W., Curr Opin Genet Dev 21, 225-230 (2011). Más recientemente, Se ha dado a conocer que la CDK8 como un oncogén en tanto cáncer de colon (Firestein R. y col., Nature 455:547-51 (2008); Morris E. J. y col., Nature 455:552-6 (2008); Starr T. K. y col., Science 323:1747-50 (2009)) como de melanoma (Kapoor A. y col., Nature 468:1105-9 (2010)). CDK8 se regula positivamente y amplifica en un subconjunto de tumores de colon de seres humanos. La CDK8 transforma células inmortalizadas y se requiere para la proliferación de cáncer de colon *in vitro* (Firestein, R. y col., Nature 455, 547-551 (2008)). También se ha encontrado que la CDK8 está sobreexpresada y es esencial para la proliferación en melanoma (Kapoor, A. y col., Nature 468, 1105-1109 (2010)). La CDK8 ha demostrado regular varias vías de señalización que son reguladores clave de tanto pluripotencia de ES como cáncer. La CDK8 activa la vía de Wnt estimulando la expresión de genes diana de  $\beta$ -Catenina (Firestein, R. y col., Nature 455, 547-551 (2008)) o inhibiendo E2F1, un potente inhibidor de la actividad transcripcional de la  $\beta$ -Catenina (Morris, E. J. y col., Nature 455, 552-556 (2008)). La CDK8 estimula la expresión del gen diana de Notch mediante la fosforilación del dominio intracelular de Notch, activando los complejos potenciadores de Notch en genes diana (Fryer C. J. et al., Mol Cell 16:509-20 (2004)). Por último, la fosforilación de CDK8 de proteínas SMAD lleva a la activación de genes diana TGF $\beta$ /BMP seguido por la degradación de las proteínas SMAD para limitar la expresión del gen diana (Alarcon, C. y col., Cell 139, 757-769 (2009)).

Otros compuestos que se centran en la vía de Wnt se desvelan en, es decir, los documentos WO 2010/041054, WO 2013/110433, WO 2014/063778 o WO 2014/086453.

Los documentos US 2011/0034441 y US 6.107.305 desvelan inhibidores de la CDK.

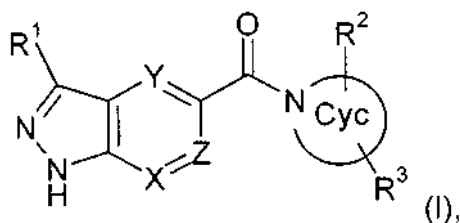
- 50 Sin embargo, como un terapéutico dirigido a la vía de Wnt y, en particular, a CDK8/19, aún se tiene que comercializar, aún existe una necesidad médica insatisfecha significativa, de modo que deben identificarse y desarrollarse más inhibidores de la vía de Wnt prometedores.

**Descripción de la invención**

Es, por lo tanto, el objeto de la presente invención proporcionar inhibidores de CDK8/19 novedosos útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o proliferativas, tales como cáncer en mamíferos, con propiedades farmacológicas superiores tanto con respecto a sus actividades como a su solubilidad, eliminación metabólica y características de biodisponibilidad.

Como resultado, la presente invención proporciona compuestos de indazol sustituidos novedosos o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables, que son inhibidores de CDK8/19 y útiles como medicamentos, especialmente en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente y a continuación.

Los compuestos se definen mediante la Fórmula (I):



10

en la que:

- |                |  |
|----------------|--|
| X, Y           | son independientemente CH o N,   |
| Z              | es CH, C(Hal) o N,   |
| R <sup>1</sup> | es H, LA, CA, NH <sub>2</sub> , NH(LA) o (LA)NH(LA), Hal, -S(LA), -SO <sub>2</sub> (LA), O(LA),  |
| 15 Cyc         | es un heterociclo alifático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que tiene 1 o 2 átomos de N, o 1 átomo de N y 1 átomo de O,   |
| R <sup>2</sup> | es -LA-Ar o Ar, que está en la posición 2 o 3 con respecto al átomo de N de Cyc,   |
| R <sup>3</sup> | es H, OH, NH <sub>2</sub> , COO(LA), CONH <sub>2</sub> , CONH(LA), NHCO(LA), (LA)OH, NH(LA) o LA, que está en cualquier posición de Cyc,   |
| 20 Ar          | es un homo o heterociclo, mono o binuclear, alifático o aromático de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros, que tiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de N, O y/o S, que puede estar sin sustituir o mono o disustituido independientemente con Hal, OH, CN, LA, O(LA), S(LA), |
| LA             | es alquilo sin ramificar o ramificado, que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, que puede estar saturado o parcialmente insaturado, en el que 1, 2 o 3 átomos de H están reemplazados por Hal,  |
| 25 CA          | es cicloalquilo que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, o cicloalquil alquilo que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en el anillo y 1 o 2 átomos de carbono no anulares,   |
| Hal            | es F, Cl, Br o I.  |

En general, todos los residuos que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir, son independientes unos de otros. Anteriormente y más adelante, los restos y parámetros tienen los significados indicados para la Fórmula (I), a menos que se indique expresamente lo contrario.

30

Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de la Fórmula (I) en la que al menos uno dichos restos tiene uno de los significados preferidos indicados más adelante.

Hal representa flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor o cloro, y preferiblemente cloro.

"LA" representa por ejemplo metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o *terc*-butilo, isopropenilo, etenilo, etinilo o prop-1-inilo.

35

"CA" representa por ejemplo ciclopropilo, (ciclopropil)metilo, ciclobutilo o (ciclopentil)etilo.

"Cyc" representa, por ejemplo aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, preferiblemente aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, azepan-1-ilo.

"Ar" representa, por ejemplo, fenilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 2-, 3-, 5-, o 6-pirazin-1- o 4-ilo, más preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4- triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o

40

- 5 -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3- tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2-, 3-, 4- o 5-iso-indolilo, 2-, 6-, - u 8-purinilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzoimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, quinoxalin-2-, 3-, 4- o 5-ilo, 4-, 5- o 6-ftalazinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo. Preferiblemente, "Ar" representa 2-, 3- o -4-piridilo, fenilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 2- o 3-pirazinilo. "LA-Ar" representa, por ejemplo, 2-, 3- o 4-fenilmetilo, 2-, 3- o 4-feniletilo, 2-, 3- o 4-piridilmetilo, 2-, 3- o 4-piridiletilo,

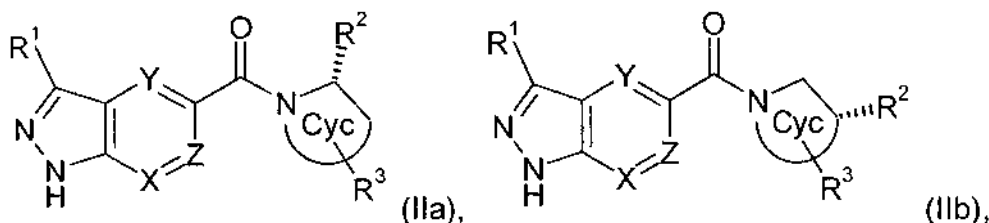
En una realización preferida los compuestos de la invención están de acuerdo con la Fórmula (I) como se ha mostrado anteriormente, en la que:

- 10 X, Y, Z son independientemente CH o N,  
 $R^1$  es H, LA, CA,  $NH_2$ ,  $NH(LA)$  o  $(LA)NH(LA)$ ,  
 Cyc es un heterociclo alifático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que tiene 1 átomo de N,  
 $R^2$  es -LA-Ar o Ar, que está en la posición 2 o 3 con respecto al átomo de N de Cyc,  
 $R^3$  es H, OH,  $NH_2$ ,  $COO(LA)$ ,  $CONH_2$ ,  $CONH(LA)$  o LA, que está en cualquier posición de Cyc,  
 15 Ar es un homo o heterociclo, mono o binuclear, alifático o aromático de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros, que tiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de N, O y/o S, que puede estar sin sustituir o mono o disustituido independientemente con Hal, OH, CN, LA, O(LA), S(LA),  
 LA es alquilo sin ramificar o ramificado, que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, que puede estar saturado o parcialmente insaturado, en el que 1, 2 o 3 átomos de H están reemplazados por Hal,  
 20 CA es cicloalquilo que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, o cicloalquil alquilo que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en el anillo y 1 o 2 átomos de carbono no anulares,  
 Hal es F, Cl, Br o I.

En otra realización preferida, los compuestos de la invención están de acuerdo con la Fórmula (I) como se ha mostrado anteriormente, en la que:

- 25 X, Y son independientemente CH o N,  
 Z es CH,  
 $R^1$  es H, LA, CA,  $NH_2$ ,  $NH(LA)$  o  $(LA)NH(LA)$ ,  
 Cyc es un heterociclo alifático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que tiene 1 átomo de N,  
 $R^2$  es -LA-Ar o Ar, que está en la posición 2 o 3 con respecto al átomo de N de Cyc,  
 30  $R^3$  es H,  $NH_2$  o LA, que está en cualquier posición de Cyc,  
 Ar es un homo o heterociclo mononuclear, aromático, de 6 miembros, que tiene 0, 1 o 2 átomos de N, que puede estar sin sustituir o mono o disustituido independientemente con Hal, OH, CN, LA, O(LA), S(LA), LA es un alquilo sin ramificar o ramificado, que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, que puede estar saturado o parcialmente insaturado, en el que 1, 2 o 3 átomos de H están reemplazados por Hal,  
 35 CA es cicloalquilo que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, o cicloalquil alquilo que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en el anillo y 1 o 2 átomos de carbono no anulares,  
 Hal es F, Cl, Br o I.

En una realización más preferida, los compuestos de la invención están de acuerdo con las Fórmulas (IIa) o (IIb),



- 40 en las que todos los sustituyentes tienen los significados según se han indicado para la Fórmula (I).

En una realización preferida adicional, los compuestos de la invención están de acuerdo con las Subfórmulas 1 a 26 de la Fórmula (I) (IIa) o (IIb), en la que

en la Subfórmula 1

- 45 Ar es un homo o heterociclo mononuclear, aromático, de 6 miembros, que tiene 0, 1 o 2 átomos de N, que está sin sustituir o monosustituido con Hal, LA u O(LA),

- en la Subfórmula 2  
X es N,
- en la Subfórmula 3  
X es CH,
- 5 en la Subfórmula 4  
Y es CH,
- en la Subfórmula 5  
Y es N,
- 10 en la Subfórmula 6  
Z es CH,
- en la Subfórmula 7  
X es CH,  
Y es N,  
Z es CH,
- 15 en la Subfórmula 8  
X es N,  
Y es CH,  
Z es CH,
- 20 en la Subfórmula 9  
Ar es un homo o heterociclo mononuclear, aromático, de 6 miembros, que tiene 0, 1 o 2 átomos de N, que puede estar sin sustituir o mono o disustituido independientemente con Hal, OH, CN, LA, O(LA), S(LA),  
X es CH,  
Y es N,  
Z es CH,
- 25 en la Subfórmula 10  
Ar es un homo o heterociclo mononuclear, aromático, de 6 miembros, que tiene 0, 1 o 2 átomos de N, que puede estar sin sustituir o mono o disustituido independientemente con Hal, OH, CN, LA, O(LA), S(LA),  
X es N,  
Y es CH,
- 30 Z es CH,
- en la Subfórmula 11  
R<sup>1</sup> es LA o NH<sub>2</sub>, NHLA
- en la Subfórmula 12  
Cyc tiene 4, 5 o 6 átomos en el anillo,
- 35 en la Subfórmula 13  
R<sup>3</sup> es H, OH, NH<sub>2</sub> o metilo,
- en la Subfórmula 14  
R<sup>3</sup> es H,
- 40 en la Subfórmula 15  
R<sup>2</sup> es bencilo,  
R<sup>3</sup> es H, NH<sub>2</sub> o metilo,  
Cyc tiene 6 átomos en el anillo,
- 45 en la Subfórmula 16  
Cyc tiene 5 o 6 átomos en el anillo,  
R<sup>2</sup> es fenilo, que está sin sustituir, o mono o disustituido independientemente con Hal o LA,
- en la Subfórmula 17  
Z es CH,  
R<sup>2</sup> es bencilo o fenilo, fenilo que está sin sustituir, o mono o disustituido independientemente con Hal o LA,

en la Subfórmula 18

X es N o CH,

Y es CH,

Z es CH,

5 R<sup>1</sup> es metilo, n-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, NH<sub>2</sub>, NHLA

en la Subfórmula 19

Z es CH,

Cyc tiene 5 átomos en el anillo,

en la Subfórmula 20

10 Z es CH,

R<sup>2</sup> es fenilo, que está sin sustituir o monosustituido con Br, Cl, metilo o CF<sub>3</sub>,

R<sup>3</sup> es H,

en la Subfórmula 21

Z es CH,

15 R<sup>2</sup> es fenilo, que está sin sustituir o monosustituido con Br, Cl, metilo o CF<sub>3</sub>,

R<sup>3</sup> es H,

en la Subfórmula 22

Z es CH,

20 R<sup>2</sup> es fenilo, que está sin sustituir o para-sustituido con Br, Cl, metilo o CF<sub>3</sub>,

R<sup>3</sup> es H,

en la Subfórmula 23

Y es CH,

Z es CH,

R<sup>1</sup> es metilo, n-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo o NH<sub>2</sub>,

25 en la Subfórmula 24

X es N o CH,

Y es CH,

Z es CH,

R<sup>1</sup> es metilo, n-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo o NH<sub>2</sub>,

30 Cyc tiene 4, 5 o 6 átomos en el anillo,

en la Subfórmula 25

X es N o CH,

Y es CH,

Z es CH,

35 R<sup>1</sup> es metilo, n-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo o NH<sub>2</sub>,

Cyc tiene 4, 5 o 6 átomos en el anillo,

R<sup>2</sup> es fenilo, que está sin sustituir o para-sustituido con Br, Cl, metilo o CF<sub>3</sub>,

R<sup>3</sup> es H,

en la Subfórmula 26

40 X es N o CH,

Y es CH,

Z es CH,

R<sup>1</sup> es metilo, n-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo o NH<sub>2</sub>,

Cyc tiene 5 átomos en el anillo,

45 R<sup>2</sup> es fenilo, que está sin sustituir o para-sustituido con Br, Cl, metilo o CF<sub>3</sub>,

R<sup>3</sup> es H,

en la Subfórmula 27

R<sup>1</sup> es metilo, n-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, metilsulfanilo, metanosulfonilo, metoxi, F o NH<sub>2</sub>,

en la Subfórmula 28

50 R<sup>3</sup> es H, OH, NH<sub>2</sub>, metilo, acetamido, 2-hidroxietilo o metilamino.

en la Subfórmula 29

Z es CH o C(Hal),

Cyc tiene 4, 5 o 6 átomos en el anillo, de los cuales 1 átomo es N los otros átomos son C,

R<sup>2</sup> es fenilo, que está sin sustituir o para-sustituido con Br, Cl, F, metilo, metoxi, isopropilo o CF<sub>3</sub>, o están independientemente meta- / para-disustituidos con Cl y F,  
R<sup>3</sup> es H.

en la Subfórmula 30

5 Z es CH o C(Hal),

Cyc tiene 4 o 5 átomos en el anillo, de los cuales 1 átomo es N los otros átomos son C,

R<sup>2</sup> es fenilo, que está sin sustituir o para-sustituido con Br, Cl, F, metilo, metoxi, isopropilo o CF<sub>3</sub>, o meta-sustituido con F y para-sustituido con Cl,

R<sup>3</sup> es H.

10 y los restos restantes tienen el significado según se ha indicado para la Fórmula (I).

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden tener uno o más centros de quiralidad. En consecuencia, pueden aparecer en diversas formas enantioméricas y estar en forma racémica u ópticamente activa. La invención, por lo tanto, también se refiere a las formas ópticamente activas, enantiómeros, racematos, diastereómeros, en conjunto: estereoisómeros, de estos compuestos.

15 Puesto que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención puede diferir, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los intermedios pueden separarse en compuestos enantioméricos por medidas químicas o físicas conocidas para la persona experta en la materia o incluso emplearse como tales en las síntesis.

20 En el caso de aminoracémicas, se forman diastereómeros de la mezcla por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Son ejemplos de agentes de resolución adecuados, ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, adecuadamente aminoácidos N-protectados (por ejemplo N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina), o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa la resolución de enantiómeros cromatográfica con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo dinitrobenzoilfenilglicina,

25 celulosa triacetato u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato derivatizados quiralmemente inmovilizados sobre gel de sílice). Los eluyentes adecuados para este propósito son mezclas de disolventes acuosos o alcohólicos, tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/ acetonitrilo, por ejemplo en la proporción 82:15:3.

Un procedimiento elegante para la resolución de racematos que contienen grupos éster (por ejemplo acetil ésteres) es el uso de enzimas, en particular estererasas.

30 Es bien conocido que algunos los átomos pueden tener masas atómicas o números másicos que difieren de las masas atómicas o números másicos de los átomos que normalmente aparecen en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que están fácilmente disponibles en el mercado y que pueden incorporarse en un compuesto de la presente invención por métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F y <sup>36</sup>Cl, respectivamente. La incorporación de isótopos más

35 pesados, especialmente deuterio (<sup>2</sup>H), en un compuesto de la invención tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopo. Una estabilidad metabólica mayor se traduce directamente en una semivida *in vivo* aumentada o dosificaciones menores. Por lo tanto, estos isótopos están incluidos en la definición de átomos H, C, N etc., según se usan en los compuestos químicos de esta invención.

También se desvela que los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de un compuesto profármaco.

40 "Compuesto profármaco" significa un derivado que se convierte en un compuesto biológicamente activo de acuerdo con la presente invención en condiciones fisiológicas el organismo vivo, por ejemplo, por oxidación, reducción, hidrólisis o similares, cada uno de los cuales se realiza enzimáticamente o sin implicación enzimática. Son ejemplos de profármacos, compuestos, en los que el grupo amino en un compuesto de la presente invención se acila, alquila o fosforila, por ejemplo, eicosanoilamino, alanilamino, pivaloiloximetilamino o en el que el grupo hidroxilo se acila, alquila,

45 fosforila o convierte en el borato, por ejemplo acetiloxi, palmitoiloxi, pivaloiloxi, succiniloxi, fumariloxi, alaniloxi o en el que el grupo carboxilo se esterifica o amida, o en el que un grupo sulfhidrilo forma un puente disulfuro con una molécula portadora, por ejemplo un péptido, que libera el fármaco selectivamente a una diana y/o al citosol de una célula. Estos compuestos pueden producirse a partir de compuestos de la presente invención de acuerdo con procedimientos bien conocidos. Otros ejemplos de profármacos son compuestos, en los que el carboxilato en un compuesto de la presente

50 invención se convierte, por ejemplo, en un alquil-, aril-, colina-, amino, aciloximetiléster, linoleoil-éster.

Donde puede suceder tautomerismo, por ejemplo, tautomerismo ceto-enol, de compuestos de la presente invención o sus profármacos, las formas individuales, por ejemplo, la forma ceto o la enol, se reivindican por separado y junto como mezclas en cualquier proporción. Lo mismo se aplica para estereoisómeros, por ejemplo, enantiómeros, isómeros cis/trans, confómeros y similares.

55 Si se desea, los isómeros pueden separarse por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo por cromatografía líquida. Lo mismo se aplica para enantiómeros, por ejemplo, usando fases quirales estacionarias. Además, los enantiómeros pueden aislarse convirtiéndolos en diastereómeros, es decir, acoplado con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, separación posterior de los diastereómeros resultantes y escisión del residuo auxiliar. Como alternativa, cualquier enantiómero de un compuesto de la presente invención puede obtenerse a partir

60 de síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato farmacéuticamente aceptable de una sal farmacéuticamente aceptable.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. En casos donde los compuestos de la presente invención contienen uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus sales farmacéuticamente aceptables correspondientes. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos pueden estar presentes en forma de sal, y pueden usarse de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sales de metal alcalino, sales de metal alcalinotérreo o sales de amonio. Algunos ejemplos más precisos de dichas sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoniaco o aminas orgánicas, tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la presente invención que contienen uno o más grupos básicos, es decir grupos que pueden estar protonados, pueden estar presentes en forma de sal, y pueden usarse de acuerdo con la invención en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalenodisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfámínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico y otros ácidos conocidos para la persona experta en la materia. Si los compuestos de la presente invención contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales internas o betainas (zwitteriones). Las sales respectivas pueden obtenerse por procedimientos que son conocidos para una persona experta en la materia, por ejemplo poniendo en contacto estos con un ácido o base orgánica o inorgánica en un disolvente o dispersante, o mediante intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la presente invención que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos, pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

La expresión "solvatos farmacéuticamente aceptables" significa formas de adición con disolventes farmacéuticamente aceptables que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando de este modo un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, por ejemplo un mono- o dihidrato. Si el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato, por ejemplo, un metanolato o etanolato. Si el disolvente es un éter, el solvato formado es un eterato, por ejemplo, dietil eterato.

Por lo tanto, los siguientes artículos también están de acuerdo con la invención:

- a) todos los estereoisómeros o tautómeros de los compuestos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones,
- b) sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y del artículo mencionado bajo (a),
- c) solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos y de los artículos mencionados bajo (a) y (b).

Debe entenderse que todas las referencias a compuestos anteriores y más adelante están destinadas a incluir estos artículos, en particular solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos, o solvatos farmacéuticamente aceptables de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Asimismo, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, como principio activo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

"Composición farmacéutica" se refiere a uno o más principios activos y a uno o más ingredientes inertes que conforman el portador, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de dos o más ingredientes cualesquiera, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada premezclando un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente uno o más otros compuestos como ingredientes activos, tales como una o más compuestos adicionales de la presente invención u otros inhibidores de la vía de Wnt.

Las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal) o nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y gravedad de las afecciones que se estén tratando y de la naturaleza del principio activo. Pueden presentarse convenientemente en forma monodosis y prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.



- En una realización, dichos compuestos y composición farmacéutica son para el tratamiento de cáncer tal como de cerebro, pulmón, colon, epidermoide, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mama, cabeza y cuello, renal, riñón, el hígado, ovárico, próstata, uterino, esofágico, testicular, ginecológico, cáncer de tiroides, melanoma, así como tumores hematológicos malignos tales como leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide aguda, sarcoma de Kaposi o cualquier otro tipo de tumores sólidos o líquidos. Preferentemente, el cáncer a tratar se escoge entre de colon, pulmón, mama y tipor de tumor hematológico.
- Además, dichos compuestos y composición farmacéutica son para el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus sistémico, enfermedades de intestinales inflamatorias o enfermedades degenerativas tales como osteoartritis y enfermedad de Alzheimer.
- El tratamiento anticanceroso definido anteriormente y a continuación puede aplicarse como monoterapia o puede implicar, además de los compuestos desvelados en el presente documento de Fórmula (I), terapia de cirugía convencional o radioterapia o medicinal. Tal terapia medicinal, por ejemplo, una quimioterapia o una terapia dirigida, puede incluir uno o más, pero preferentemente uno, de los siguientes agentes antitumorales:
- Agentes alquilantes, tales como altretamina, bendamustina, busulfán, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, tosilato de improsulfano, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfano, mecloretamina, carbocuoona, apaziquona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobromano, trofosfamida, uramustina;
  - Compuestos de platino, tales como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, hidrato de miriplatino, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;
  - Agentes alteradores de ADN, tales como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina, amsacrina, brostalicina, pixantrona, laromustina;
  - Inhibidores de topoisomerasas, tal como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán, amonafida, belotecan, acetato de eliptinio, voreloxin;
  - Modificadores de microtúbulos, tales como cabacitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina, fosbretabulina, tesetaxel;
  - Antimetabolitos, tales como asparaginasa, azacitidina, levofolionato de calcio, capecitabina, cladribina, citarabina, enocitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, pralatrexato, azatioprina, tioguanina, carmofur, doxifluridina, elacitarabina, raltitrexed, sapacitabina, tegafur, trimetrexato;
  - Antibióticos anticancerosos, tales como bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsin, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorrubicina, daunubicina, plicamicina, aclarubicina, peplomicina, pirarrubicina;
  - Hormonas/Antagonistas, tales como abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clorotrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, fluocortolona, fluoximasterona, flutamida, fulvestrant, goserelina, histrelina, leuprorelina, megestrol, mitotano, nafarelina, nandrolona, nilutamida, octreotida, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tirotrópina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilestilbestrol, acolbifeno, danazol, deslorelina, epitiostanol, orteronel, enzalutamida;
  - Inhibidores de la aromataasa, tales como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolactona, formestano;
  - Moléculas pequeñas inhibitoras de quinasa, tales como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib, afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurina, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurina, motesanib, neratinib, orantinib, perifosina, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasertib, alaninato de brivanib, cediranib, apatinib, S-malato de cabozantinib, carfilzomib, ibrutinib, icotinib;
  - Fotosensibilizadores, tales como metoxsaleno, porfimer sódico, talaporfina, temoporfina;
  - Anticuerpos, tales como alemtuzumab, besilesomab, brentuximab vedotina, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, bevacizumab, catumaxomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, necitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, oregovomab, ramucirumab, rilotumumab, siltuximab, tocilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab, onartuzumab, pertuzumab, racotumomab, tabalumab;
  - Citoquinas, tales como aldesleuquina, interferón alfa, interferón alfa2a, interferón alfa2b, tasonermina, teceleuquina, oprelvequina;
  - Conjugados de fármacos, tales como diftiox de denileuquina, ibritumomab tiuxetan, iobenguano I123, prednimustina, emtansina de trastuzumab, estramustina, gemtuzumab ozogamicina, aflibercept, besudotox de cintredequina, edotreotida, inotuzumab ozogamicina, naptumomab estafenatox, oportuzumab monatox, tecnecio (99mTc) arcitumomab, vintafolida;
  - Vacunas, tales como sipuleucel, vitespen, emepemimut-S, oncoVAX, rindopepimut, troVax, stimuvax;
  - Agentes miscelaneos, tales como alitretinoína, bexaroteno, bortezomib, everolimus, ácido ibandronico, imiquimod, lenalidomida, lentinan, metirosina, mifamurtida, ácido pamidrónico, pegaspargasa, pentostatina, sipuleucel, sizofiran, tamibaroteno, temsirolimus, talidomida, tretinoína, vismodegib, ácido zolendrónico, talidomida, vorinostat, celecoxib, cilengtida, entinostat, etanidazol, ganetespib, idronoxil, iniparib, ixazomib, lonidamina, nimorazol, panobinostat, peretinoína, plitidepsina, pomalidomida, procodazol, ridaforolimus, tasquinimod, telotristat, timalfasina, tirapazamina, tosedostat, trabedersen, ubenimex, valsopodar, gencicina, picibanil, reolisina, clorhidrato de retaspimicina, trebananib, virulizina.

También se desvela un método para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero o para tratar un trastorno hiperproliferativo que comprende la administración al mamífero de una cantidad de un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica, en combinación con radioterapia, en la que las cantidades del compuesto o composición farmacéutica, son en combinación con la terapia de radiación eficaces en la inhibición del crecimiento celular anormal o el tratamiento del trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Se conocen técnicas para la administración de terapia de radiación en la técnica y estas técnicas pueden usarse en la terapia de combinación que se describe en el presente documento. La administración de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica, en esta terapia de combinación puede determinarse tal como se describe en el presente documento. Se cree que los compuestos de la presente invención pueden volver a las células anormales más sensibles al tratamiento con radiación para los fines de destruir y/o inhibir el crecimiento de tales células.

En consecuencia, también se desvela un método para sensibilizar células anormales en un mamífero para su tratamiento con radiación que comprende la administración al mamífero de una cantidad de un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica, cuya cantidad es eficaz en la sensibilización de las células anormales para el tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto en este método puede determinarse de acuerdo con los medios para determinar cantidades eficaces de tales compuestos descritos en el presente documento.

En su uso práctico, los compuestos de la presente invención se pueden combinar como el principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de composición farmacéutica. El portador puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de las composiciones para formas orales de dosificación, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. En el caso de preparaciones líquidas orales, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. En el caso de preparaciones sólidas orales la composición puede tomar formas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y comprimidos, prefiriéndose las preparaciones sólidas orales sobre las preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma monodosis oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean, obviamente, portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas convencionales acuosas o no acuosas. Dichas composiciones y preparaciones deberían contener al menos un 0,1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede, por supuesto, variarse y puede ser de forma conveniente entre aproximadamente el 2 por ciento a aproximadamente el 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación eficaz. Los compuestos activos también pueden administrarse por vía intranasal, por ejemplo, gotas líquidas o aerosol. Los comprimidos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener un aglutinante tal como goma tragacanto, goma arábica, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio; un agente disgregante, tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico; un lubricante, tal como estearato de magnesio, y un agente edulcorante, tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma farmacéutica unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido, tal como un aceite graso.

Puede haber diversos otros materiales presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar recubiertos con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del principio activo, sacarosa como agente edulcorante, metilo y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante como sabor a cereza o naranja.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía parenteral. Se pueden preparar soluciones o suspensiones de estos compuestos activos en agua mezclada de forma adecuada con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estos preparados contienen un conservante para impedir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que pueda inyectarse fácilmente. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y ha de preservarse frente a la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales.

Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente un ser humano, una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, oral, rectal, tópica, administración parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares, se pueden emplear. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y similares. Preferentemente, los compuestos de la presente invención se administran por vía oral.

La dosificación eficaz del principio activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, la afección a tratar y la gravedad de la afección a tratar. Tal dosificación puede confirmarse fácilmente por un experto en la materia.

- 5 Cuando se tratan enfermedades inflamatorias, degenerativas o hiperproliferativas para las cuales se han indicado los compuestos de la presente invención, se obtienen resultados generalmente satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, preferentemente proporcionado como una dosificación diaria única. Para la mayoría de los grandes mamíferos, la dosificación diaria total es de aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos, preferentemente de aproximadamente 0,2 miligramos a 10 aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosificación diaria total será generalmente de aproximadamente 0,2 miligramos a aproximadamente 200 miligramos. Esta dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

La invención también se refiere a un conjunto (kit) que consiste en envases separados de

- 15 a) una cantidad eficaz de un compuesto según la invención o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas las mezclas de los mismos en todas las relaciones, y

b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.

El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas.

- 20 A modo de ejemplo, el conjunto puede comprender ampollas separadas, que contiene cada una, una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

### **Sección Experimental**

Algunas abreviaturas que pueden aparecer en la presente solicitud son como se indica a continuación:

#### **Abreviaturas**

<b>Designación</b>	
ATP	Adenosin trifosfato
b	Pico ancho
calc.	Calculado
d	Doblete
DIPEA, DIEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	Bis(difenilfosfino)ferroceno
EDCI	Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
EtOH	Etanol
h, hr	Hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Presión
CL/EM	Cromatografía Líquida acoplada a Espectrometría de Masas
LDA	Diisopropilamida de litio
m	Multiplete
mCPBA	Ácido 3-clor-perbenzoico
m/z	Proporción masa a carga
min	Minuto
EM	Espectrometría de masas
N	Normal (unidad de concentración)
nd	No determinado
RMN, 1H	Resonancia Magnética Nuclear, protón
c	Cuadruplete (o cuartete)
Fr	Factor de retención
TA	Temperatura ambiente
Tr	Tiempo de retención
s	Singlete
sat.	Saturado
t	Triplete
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio

<b>Designación</b>	
TBSCI	Cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
<i>tert</i>	Terciario
TFA	Ácido trifluoroacético
UV	Ultravioleta

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes Esquemas y Ejemplos, usando materiales adecuados y se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos.

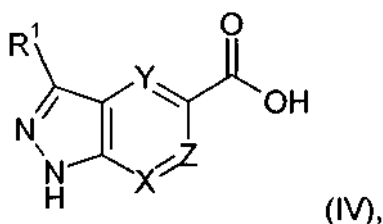
5 Además, utilizando los procedimientos descritos en el presente documento, junto con habilidades habituales en la técnica, pueden prepararse fácilmente compuestos adicionales de la presente invención reivindicada en el presente documento. Los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben, sin embargo, interpretarse como que forman el único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la materia entenderán rápidamente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos.

10 Los presentes compuestos generalmente se aíslan en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas anteriormente. Las de amina correspondientes a las sales aisladas pueden generarse mediante neutralización con una base adecuada, tal como hidrogenocarbonato sódico acuoso, carbonato sódico, hidróxido sódico e hidróxido potásico, y extracción de la base libre de amina liberada en un disolvente orgánico, seguido de evaporación. La base libre de amina, aislada de esta manera, puede convertirse adicionalmente en otra sal farmacéuticamente aceptable mediante disolución en un disolvente orgánico, seguido de la adición del ácido adecuado y posterior evaporación, precipitación o cristalización.

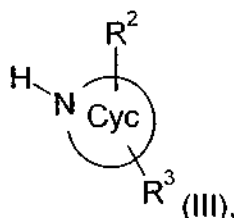
15 La invención se ilustrará, aunque sin limitación, por referencia a realizaciones específicas descritas en los siguientes ejemplos. A menos que se indique otra cosa en los esquemas, las variables tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

20 Salvo que se especifique otra cosa, todos los materiales de partida se obtienen de proveedores comerciales y se usan sin purificaciones adicionales. Salvo que se especifique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C y todas las reacciones se realizan a TA. Los compuestos se purificaron por cromatografía de gel de sílice o HPLC preparativa.

25 La presente invención también se refiere a un proceso para la fabricación de compuestos de Fórmula (I), en los que un compuesto de Fórmula (IV)



se hace reaccionar, opcionalmente en presencia de un agente de activación, con un compuesto de Fórmula (III),



para producir un compuesto de Fórmula (I).

30 Los expertos en la materia están al corriente de una diversidad de agentes de activación, usados normalmente en síntesis de péptidos para acelerar la reacción, tales como carbodiimidas y triazoles. Son ejemplos específicos de estos agentes: DCC, DIC, HBTU, HATU, HCTU, TBTU, DAPECI, PyBOP, HOBT o HOAt.

## Ejemplos

Los ejemplos funcionales presentados más adelante están destinados a ilustrar realizaciones particularmente preferidas de la invención, y no están destinados a limitar el ámbito de la memoria descriptiva o las reivindicaciones de ningún modo.

### 5 Procedimientos HPLC

Procedimiento A (Procedimiento de HPLC/EM, polar)

Disolvente A: agua + 0,05 % de ácido fórmico

Disolvente B: acetonitrilo + 0,04 % de ácido fórmico

Flujo: 2,4 ml/min, longitud de onda: 220 nm

10 Gradiente: 0,00 min 5 % de B  
2,80 min 100 % de B  
3,30 min 100 % de B  
3,40 min 5 % de B

Columna: Chromolith® Speed ROD RP18e 50-4,6 mm

15 Procedimiento B (procedimiento de HPLC/EM)

Disolvente A: aguas + 0,1 % de TFA

Disolvente B: acetonitrilo + 0,1 % de TFA

Flujo: 2 ml/min, longitud de onda: 220 nm

20 Gradiente: 0,00 min 1 % de B  
0,20 min 1 % de B  
3,80 min 100 % de B  
4,20 min 100 % de B  
4,30 min 1 % de B

Columna: Chromolith® Performance RP18e 100-3 mm

25 Procedimiento C (procedimiento de HPLC/EM)

Disolvente A: agua + 0,1 % de ácido fórmico

Disolvente B: acetonitrilo + 0,08 % de ácido fórmico

Flujo: 0,9 ml/min, longitud de onda: 220 nm

30 Gradiente: 0,00 min 5 % de B  
1,00 min 100 % de B  
1,2 min 100 % de B  
1,40 min 5 % de B

Columna: ACQUITY UPLC® BEH C18 1,7 µm

Procedimiento D (procedimiento de HPLC/EM)

35 Disolvente A: agua + 0,05 % de ácido fórmico

Disolvente B: acetonitrilo + 0,05 % de ácido fórmico

Flujo: 2,5 ml/min, longitud de onda: 220 nm

40 Gradiente: 0,00 min 0 % de B  
1,40 min 100 % de B  
2,00 min 100 % de B  
2,20 min 0 % de B

Columna: Chromolith® Performance RP18e 100-3 mm

Procedimiento E (procedimiento de HPLC/EM)

45 Disolvente A: agua + NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM

Disolvente B: acetonitrilo

Flujo: 1,5 ml/min, longitud de onda: 190-400 nm

50 Gradiente: 0,01 min 10 % de B  
4,20 min 70 % de B  
5,20 min 70 % de B  
5,30 min 10 % de B  
5,60 min, parada

Columna: XBridge BEH C18 3,5 µm 50-4,6 mm

Temp. de columna: 40 °C

Procedimiento F (procedimiento de HPLC/EM)

55 Disolvente A: agua + 0,05 % de TFA

Disolvente B: acetonitrilo + 0,05 % de TFA

- Flujo: 1 ml/min, longitud de onda: 220 nm;  
 Gradiente: 0,01 min 5 % de B  
 3,00 min 50 % de B  
 5,00 min 50 % de B  
 5,20 min 5 % de B  
 5,60 min, parada  
 5 Columna: Shim-pack VP-ODS 50-3 mm  
 Temp. de columna: 40 °C
- Procedimiento G (procedimiento de HPLC/EM)  
 10 Disolvente A: aguas + 0,05 % de TFA  
 Disolvente B: acetonitrilo + 0,05 % de TFA  
 Flujo: 1 ml/min, longitud de onda: 220 nm  
 Gradiente: 0,01 min 5 % de B  
 15 2,20 min 100 % de B  
 3,20 min 100 % de B  
 3,30 min 5 % de B  
 3,60 min, parada  
 Columna: Shim-pack VP-ODS 50-3 mm  
 Temp. de columna: 40 °C
- 20 Procedimiento H (procedimiento de HPLC/EM)  
 Disolvente A: agua + NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 5 mM  
 Disolvente B: acetonitrilo  
 Flujo: 1,5 ml/min, longitud de onda: 190-400 nm  
 Gradiente: 0,01 min 5 % de B  
 25 2,20 min 95 % de B  
 3,20 min 95 % de B  
 3,30 min 5 % de B  
 3,60 min, parada  
 Columna: XBridge BEH C18 3,5 µM 50-4,6 mm  
 30 Temp. de columna: 40 °C
- Procedimiento I (procedimiento de HPLC/EM)  
 Disolvente A: aguas + 0,05 % de TFA  
 Disolvente B: acetonitrilo + 0,05 % de TFA  
 Flujo: 1 ml/min, longitud de onda: 220 nm  
 35 Gradiente: 0,01 min 5 % de B  
 4,20 min 100 % de B  
 5,20 min 100 % de B  
 5,30 min 5 % de B  
 5,60 min, parada  
 40 Columna: Shim-pack VP-ODS 50-3 mm  
 Temp. de columna: 40 °C
- Procedimiento J (procedimiento de HPLC/EM)  
 Disolvente A: aguas + 0,1 % de TFA  
 Disolvente B: acetonitrilo + 0,1 % de TFA  
 45 Flujo: 1,5 ml/min, longitud de onda: 220 nm  
 Gradiente: 0,01 min 10 % de B  
 2,00 min 95 % de B  
 2,60 min 95 % de B  
 2,70 min 10 % de B  
 50 3,00 min, parada  
 Columna: ACE UltraCore 2,5 Super C18, 50-3 mm  
 Temp. de columna: 40 °C
- Procedimiento K de CLEM:
- 55 La separación analítica se realizó a 40 °C en una columna Merck Purospher STAR (RP-18e, 30 x 4 mm) usando un caudal de 3 ml/min en una elución en gradiente de 2 minutos con detección a 254 nm. La fase móvil fue una mezcla de metanol (disolvente A) y agua (disolvente B), conteniendo ambos 0,1 % de ácido fórmico. La elución en gradiente fue de la siguiente manera: 1:9 (A/B) a 9:1 (A/B) durante 1,25 min, 9:1 (A/B) durante 0,5 min, y después vuelta a 1:9 (A/B) durante 0,15 min, finalmente 1:9 (A/B) durante 0,1 min

## Procedimiento L de CLEM:

La separación analítica se realizó a 30 °C en una columna Merck Purospher STAR (RP-18e, 30 x 4 mm) usando un caudal de 1,5 ml/min en una elución en gradiente de 4 minutos con detección a 254 nm. La fase móvil fue una mezcla de metanol (disolvente A) y agua (disolvente B), conteniendo ambos 0,1 % de ácido fórmico. La elución en gradiente fue de la siguiente manera: 1:9 (A/B) a 9:1 (A/B) durante 2,5 min, 9:1 (A/B) durante 1 min, y después vuelta a 1:9 (A/B) durante 0,3 min, finalmente 1:9 (A/B) durante 0,2 min.

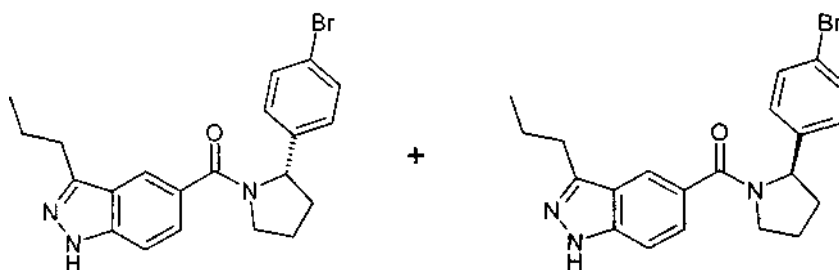
## Procedimiento M de CLEM:

La separación analítica se realizó a 30 °C en una columna Phenomenex Kinetex XB-C18 (30 x 2,1 mm, 1,7u, 100A) usando un caudal de 0,5 ml/min en una elución en gradiente de 2 minutos con detección a 254 nm. La fase móvil fue una mezcla de metanol (disolvente A) y agua que contenía ácido fórmico a 0,1 % (disolvente B). La elución en gradiente fue de la siguiente manera: 1:9 (A/B) a 9:1 (A/B) durante 1,25 min, 9:1 (A/B) durante 0,5 min, y después vuelta a 1:9 (A/B) durante 0,15 min, finalmente 1:9 (A/B) durante 0,1 min.

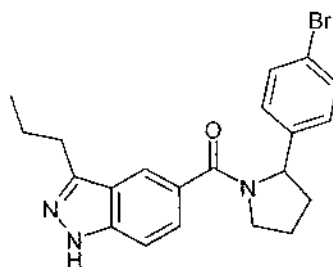
Síntesis químicas

En esta sección experimental se proporcionan detalles para una diversidad de compuestos de Ejemplo de acuerdo con la Fórmula (I) e intermedios sintéticos de los mismos.

1. [(S)-2-(4-Bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-propil-1H-indazol-5-il)-metanona **5** y [(R)-2-(4-bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-propil-1H-indazol-5-il)-metanona **6**



- 1.1 [2-(4-Bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-propil-1H-indazol-5-il)-metanona **4**



20

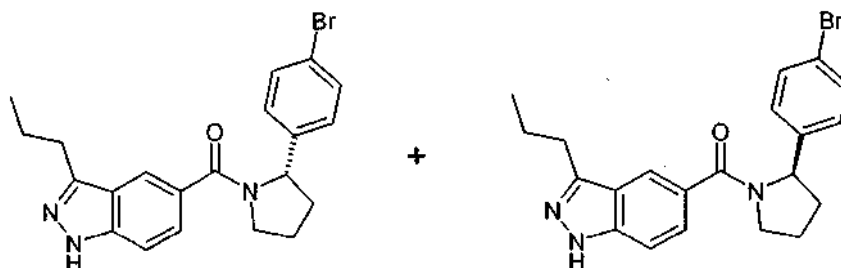
A una solución de ácido 3-propil-1H-indazol-5-carboxílico (50,0 mg, 0,24 mmol), 2-(4-bromo-fenil)-pirrolidina, 97 % (110 mg, 0,47 mmol) y 4-metilmorfolina (0,064 ml, 0,58 mmol) en N,N-dimetil-formamida (2 ml), se añadieron tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio (TBTU, 83,0 mg, 0,26 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (9,00 mg, 0,068 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y el precipitado formado se retiró por filtración y se secó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol) para producir 52,0 mg (52 %) del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo.

## Síntesis alternativa:

En un recipiente de cristal con tapón de rosca, se disolvió ácido 3-propil-1H-indazol-5-carboxílico (50,0 mg, 0,24 mmol), 2-(4-bromo-fenil)-pirrolidina, 97 % (72,0 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (5 ml), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,73 mmol) y anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (50 % en acetato de etilo, 0,28 ml, 0,47 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se trituroó con acetato de etilo, se lavó con agua, una solución de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (ciclohexano/acetato de etilo/metanol) para producir 7,30 mg (8 %) del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo.

35

- 1.2. [(S)-2-(4-Bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-propil-1H-indazol-5-il)-metanona **5** y [(R)-2-(4-bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-propil-1H-indazol-5-il)-metanona **6**

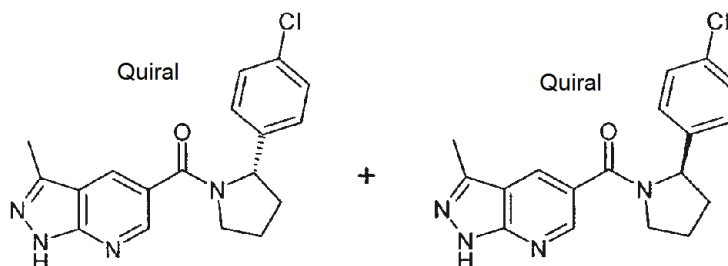


- 5 Se separaron 52,0 mg (0,13 mmol) de la mezcla racémica disueltos en metanol (1 ml) en los materiales enantioméricamente puros contenidos por HPLC quiral en porciones de 25  $\mu$ l/ciclo para producir 19,9 mg (38 %) de cristales de color amarillo claro como **5** y 19,4 mg (37 %) de cristales de color amarillo claro como **6**. HPLC/EM (quiral): Tr 2,40 min (procedimiento posterior, **5**), Tr 3,32 min (procedimiento posterior, **6**).

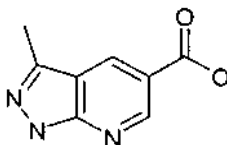
Instrumento: SFC Berger Minigram, columna: ChiralPak AD-H, eluyente: CO<sub>2</sub>/metanol + 0,5 % de dietilamina 60:40, isocrático, flujo: 5 ml/min, detección: 220 nm.

- 10 De acuerdo con estos procedimientos, se sintetizaron los compuestos **8**, **9**, **11** y **12**.

2. (S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)- metanona **13** y [(R)-2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona **14**



- 2.1. Ácido 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico



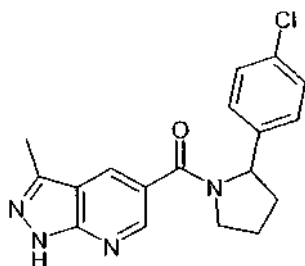
15

Se disolvió 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo (500 mg, 2,54 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Se añadió hidróxido de litio (180 mg, 7,60 mmol) disuelto en agua (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5 usando HCl 1 N y el precipitado se retiró por filtración, se lavó con metil *tert*-butil éter y se secó al vacío para dar como resultado 377 mg (83 %) del compuesto del título en forma de cristales de color blanco. HPLC: (pureza) 99 %. HPLC EM: Temperatura ambiente 1,21 min (procedimiento A).

20

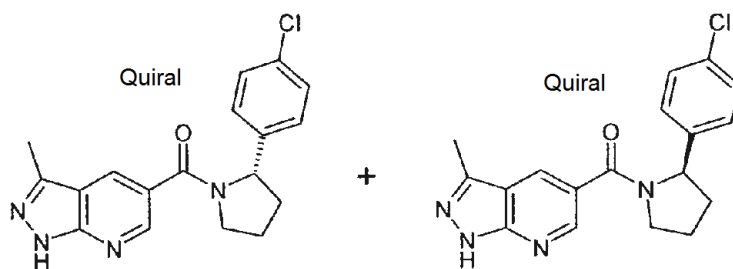
- 2.2. [2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)- metanona **10**





5 A una solución de ácido 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (510 mg, 2,74 mmol), clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-pirrolidina (1,00 g, 4,56 mmol) y 4-metilmorfolina (0,064 ml, 0,58 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio (TBTU, 83,0 mg, 0,26 mmol) e hidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (9,00 mg, 0,068 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la mezcla y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. El producto se encontró en la fase acuosa. Se evaporó a sequedad y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol) para producir 667 mg (71 %) del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo.

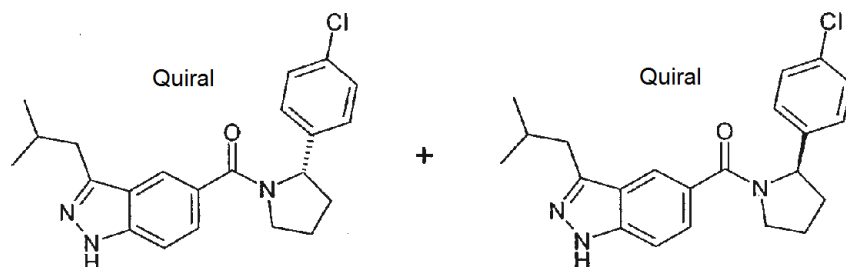
10 2.3. (S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)- metanona **13** y [(R)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona **14**



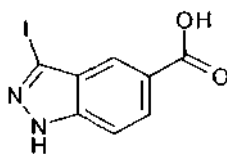
15 Se separaron 100 mg (0,56 mmol) de la mezcla racémica disueltos en metanol (1 ml) en los materiales enantioméricamente puros contenidos por HPLC quiral en porciones de 60 µl/ciclo para producir 39,1 mg (39 %) de cristales de color amarillo claro como **13** y 40,2 mg (40 %) de cristales de color amarillo claro como **14**. HPLC/EM (quiral): Tr 3,84 min (procedimiento posterior, **13**), Tr 5,96 min (procedimiento posterior, **14**). Instrumento: SFC Berger Minigram, columna: ChiralPak AD-H, eluyente: CO<sub>2</sub>/metanol + 0,5 % de dietilamina 60:40, isocrático, flujo: 5 ml/min, detección: 220 nm.

De acuerdo con estos procedimientos se sintetizaron los compuestos **1-3**, **7**, **15-30**, **32-34**, **36-41** y **43-46**, **55-69**, **94-95**, **121-123**, **125**, **127**, **129**, **130**, **136-139**, **141-146**, **149-150**, **157-160**, **162** y **170**.

20 3. [(S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanona **35** y [(R)-2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-isobutil-1H-indazol-5-il)- metanona **31**

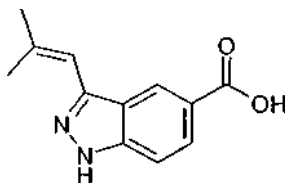


3.1. Ácido 3-yodo-1H-indazol-5-carboxílico



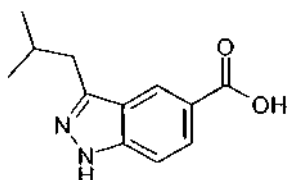
- 5 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se puso ácido 1H-indazol-5-carboxílico (200 mg, 1,23 mmol), N,N-dimetilformamida (3 ml), hidróxido potásico (138 mg, 2,46 mmol) y yodo (470 mg, 1,85 mmol). La solución se agitó durante 3 h a 25 °C. La reacción se interrumpió mediante la adición de 10 ml de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. El valor del pH de la solución se ajustó a 6 con una solución de cloruro de hidrógeno (10 %). Los sólidos se recogieron por filtración. Esto dio como resultado 300 mg (84 %) de ácido 3-yodo-1H-indazol-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

### 3.2. Ácido 3-(2-metilprop-1-en-1-il)-1H-indazol-5-carboxílico



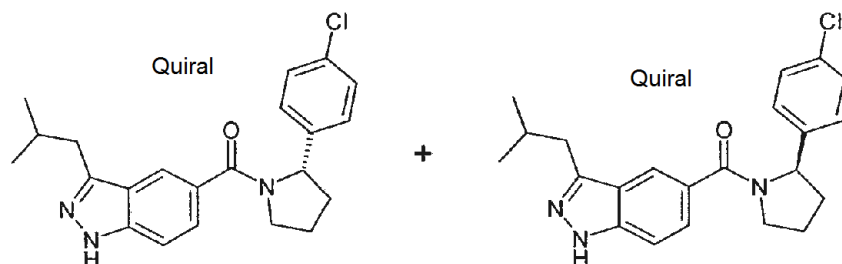
- 10 En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso ácido 3-yodo-1H-indazol-5-carboxílico (2,00 g, 6,94 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-en-1-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,90 g, 10,4 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (800 mg, 0,69 mmol), carbonato potásico (2,86 g, 20,7 mmol), dioxano (40 ml) y agua (10 ml). La solución se agitó durante 3 h a 90 °C. El valor del pH de la solución se ajustó a 6 con una solución de cloruro de hidrógeno (10 %). Los sólidos se recogieron por filtración. Esto dio como resultado 1,30 g (87 %) de ácido 3-(2-metilprop-1-en-1-il)-1H-indazol-5-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo.

### 15 3.3. Ácido 3-(2-metilpropil)-1H-indazol-5-carboxílico



- 20 En un tubo cerrado herméticamente de 2000 ml se pusieron ácido 3-(2-metilprop-1-en-1-il)-1H-indazol-5-carboxílico (1,20 g, 5,55 mmol) y paladio sobre carbono (2,00 g, 18,8 mmol). Esto se siguió de la adición de metanol (800 ml). En la mezcla anterior se introdujo hidrógeno y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (4 ml, 10 %). La solución se agitó durante 4 h a 60 °C. Los sólidos se retiraron por filtración. La mezcla se concentró al vacío. Esto dio como resultado 1,00 g (83 %) de ácido 3-(2-metilpropil)-1H-indazol-5-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo.

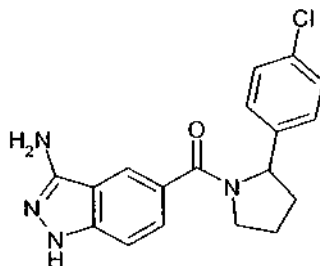
### 3.4. [(S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanona **35** y [(R)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-isobutil-1H-indazol-5-il)- metanona **31**



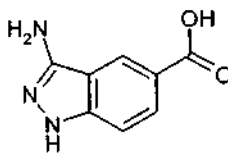
- 25 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se puso ácido 3-(2-metilpropil)-1H-indazol-5-carboxílico (120 mg, 0,55 mmol), 2-(4-clorofenil)pirrolidina (150 mg, 0,83 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU, 208 mg, 0,55 mmol), N,N-diisopropiletilamina

(212 mg, 1,64 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 ml). La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El resto se purificó por HPLC prep. para dar como resultado 80 mg (38 %) de material racémico. La mezcla racémica se purificó por HPLC prep. quiral (columna: ChiralPak IC, 2\*25 cm, 5 µm, fase móvil: hexano/isopropanol (parada a 50 % de isopropanol en 25 min), Detector: UV 254/220 nm). Se obtuvieron 20 mg (10 %) de 5-[[2S]-2-(4-clorofenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-3-(2-metilpropil)-1H-indazol **35** en forma de un sólido de color blanco y 20 mg (10 %) de 5-[[2R]-2-(4-clorofenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-3-(2-metilpropil)-1H-indazol **31** en forma de un sólido de color blanco. De acuerdo con estos procedimientos generales, se sintetizó el compuesto **42**.

4. (3-Amino-1H-indazol-5-il)-[2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona **78**

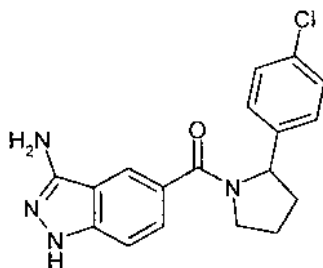


10 4.1. Ácido 3-amino-1H-indazol-5-carboxílico



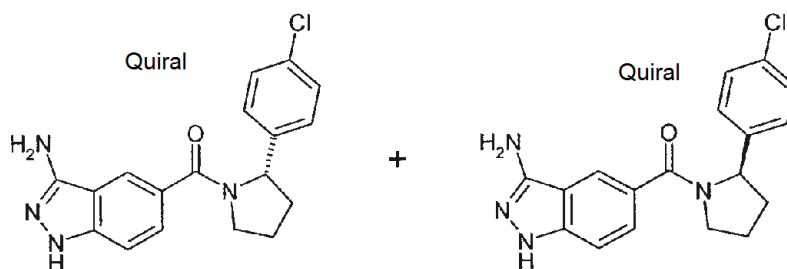
Se disolvieron ácido 3-ciano-4-fluoro-benzoico (2,00 g, 12,1 mmol) e hidróxido de hidrazinio (0,60 ml, 12,1 mmol) en 1-butanol (40 ml) y se agitaron a 110 °C durante una noche. Los cristales formados después de refrigeración a temperatura ambiente se retiraron por filtración, se lavaron con metil *tert*-butil éter y se secaron al vacío a 40 °C para producir 1,16 g (66 %) del compuesto del título en forma de cristales de color beige. CL/EM: Tr 0,99 min (procedimiento A).

4.2. (3-Amino-1H-indazol-5-il)-[2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona



A una solución de ácido 3-amino-1H-indazol-5-carboxílico (50,0 mg, 0,28 mmol), clorhidrato de 2-(4-cloro-fenil)-pirrolidina (123 mg, 0,56 mmol) y 4-metilmorfolina (0,064 ml, 0,58 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml), se añadieron tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio (TBTU, 83,0 mg, 0,26 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (9,00 mg, 0,068 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la mezcla, el precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para producir 48,0 mg (50 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

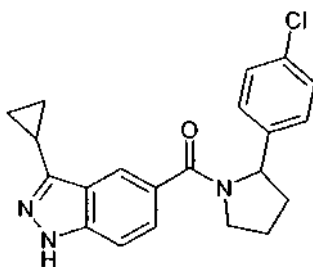
25 4.3. (3-Amino-1H-indazol-5-il)-[(S)-2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona **79** y (3-amino-1H-indazol-5-il)-[(R)-2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona **80**



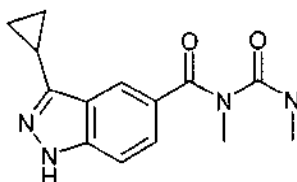
- Se separaron 45,0 mg (0,13 mmol) de la mezcla racémica disueltos en metanol (1 ml) en los materiales enantioméricamente puros contenidos por HPLC quiral en porciones de 90  $\mu$ l/ciclo para producir 22,1 mg (49 %) de cristales de color amarillo claro como **79** y 20,0 mg (44 %) de cristales de color amarillo claro como **80**. HPLC/EM (quiral): Tr 3,47 min (procedimiento posterior, **79**), Tr 6,45 min (procedimiento posterior, **80**). Instrumento: SFC Berger Minigram, columna: ChiralPak AD-H, eluyente: CO<sub>2</sub>/metanol + 0,5 % de dietilamina 60:40, isocrático, flujo: 5 ml/min, Detección UV: 220 nm.

De acuerdo con estos procedimientos generales, se sintetizaron los compuestos **74-77**, **81-93**, **104-118**, **120**, **124**, **131-135**, **147**, **148** y **167**.

- 10 5. [2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona **70**

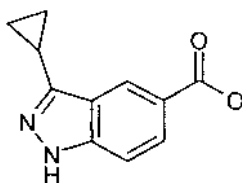


- 5.1. 1-(3-Ciclopropil-1H-indazol-5-carbonil)-1,3-dimetil-urea



- 15 Una mezcla de 3-amino-5-ciclopropil-1H-pirazol (250 mg, 2,03 mmol) y 1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (360 mg, 2,03 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol y la solución se dejó en reposo durante una noche. La mezcla se diluyó con éter dietílico, los cristales formados se retiraron por filtración y se secaron al vacío para obtener 246 mg (44 %) del compuesto del título en forma de cristales de color beige claro.

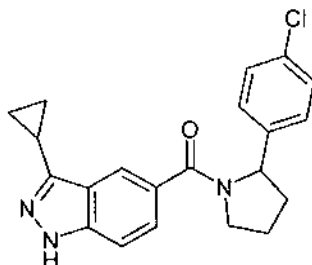
- 20 5.2. Ácido 3-ciclopropil-1H-indazol-5-carboxílico



Una mezcla de 1-(3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonil)-1,3-dimetil-urea (246 mg, 0,89 mmol) y una solución de hidróxido sódico, 10 % (8 ml) se calentó y se agitó durante 2 h a 60 °C. Después de un periodo de

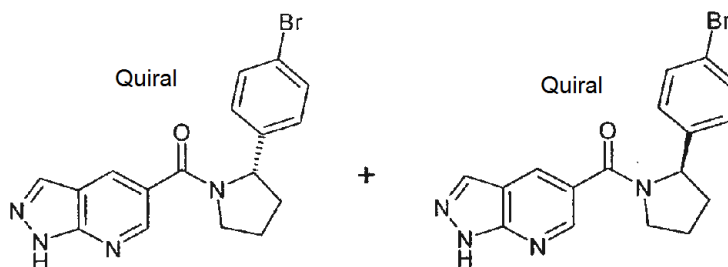
refrigeración, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se acidificó con HCl diluido. La mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se dejó en reposo durante una noche para formar una suspensión. Los cristales se retiraron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío para producir 133 mg (74 %) del compuesto del título en forma de cristales de color blanco.

5 5.3. [2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona **70**

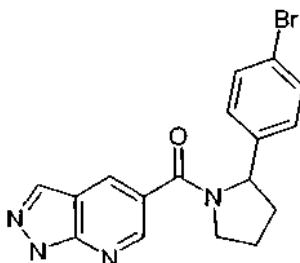


A una solución de ácido 3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (100 mg, 0,49 mmol), 2-(4-cloro-fenil)-pirrolidina (152 mg, 0,84 mmol) y 4-metilmorfolina (0,064 ml, 0,58 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml), se añadieron tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU, 83,0 mg, 0,26 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (9,00 mg, 0,07 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la mezcla, se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). Las fracciones combinadas se hicieron alcalinas con NaOH 1 N, se extrajeron dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a sequedad para producir 92,3 mg del compuesto del título en forma de cristales de color blanco. De acuerdo con estos procedimientos generales, se sintetizaron los compuestos **71-73**, **152-153** y **168-169**.

6. (S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona **155** y [(R)-2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona **156**

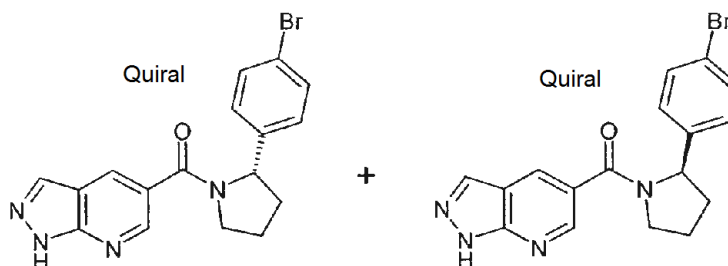


20 6.1. [2-(4-Bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona **154**



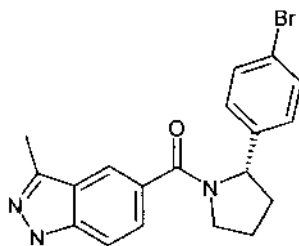
A una solución de ácido 1H-Indazol-5-carboxílico (100 mg, 0,60 mmol), clorhidrato de 2-(4-bromo-fenil)-pirrolidina (280 mg, 1,02 mmol) y 4-metilmorfolina (0,064 ml, 0,58 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio (TBTU, 83,0 mg, 0,26 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (9,00 mg, 0,068 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la mezcla y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. El producto se encontró en la fase acuosa. Se evaporó a sequedad y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol) para producir 41,1 mg (19 %) del compuesto del título en forma de cristales de color blanco.

- 6.2. (S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)- metanona **155** y [(R)-2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona **156**

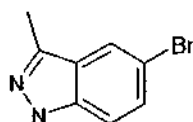


- 5 Se separaron 35,5 mg (0,096 mmol) de la mezcla racémica disueltos en metanol (0,5 ml) en los materiales enantioméricamente puros contenidos por HPLC quiral en porciones de 60 µl/ciclo para producir 13,8 mg (39 %) de cristales de color amarillo claro como **155** y 14,2 mg (40 %) de cristales de color amarillo claro como **156**. HPLC/EM (quiral): Tr 4,66 min (procedimiento posterior, **155**), Tr 7,33 min (procedimiento posterior, **156**). Instrumento: SFC Berger Minigram, columna: ChiralPak AD-H, eluyente: CO<sub>2</sub>/metanol + 0,5 % de dietilamina 60:40, isocrático, flujo: 5 ml/min, detección: 220 nm.

- 10 7. [(S)-2-(4-Bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-indazol-5-il)-metanona **49**

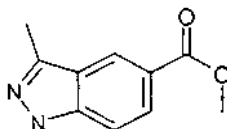


- 7.1. 5-Bromo-3-metil-1H-indazol



- 15 En un tubo de 50 ml cerrado herméticamente, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se añadieron 1-(5-bromo-2-fluorofenil)etan-1-ona (6,00 g, 27,7 mmol) e hidrato de hidrazina (30 ml). La solución se agitó durante 14 h a 117 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con 3 veces con 20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo (5:1). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 3,00 g  
20 (51 %) de 5-bromo-3-metil-1H-indazol en forma de un sólido de color amarillo.

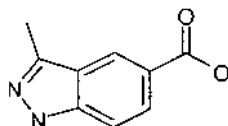
- 7.2. Éster metílico del ácido 3-metil-1H-indazol-5-carboxílico



- 25 En un reactor de tanque de acero de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera de monóxido de carbono (5 atm), se añadieron 5-bromo-3-metil-1H-indazol (1,00 g, 4,74 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 mg, 0,49 mmol), acetato potásico (1,40 g, 14,3 mmol), N,N-dimetilformamida (5 ml) y metanol (25 ml). La solución se agitó durante 14 h a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua y se extrajo 3 veces con 20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (3:7). Esto dio como

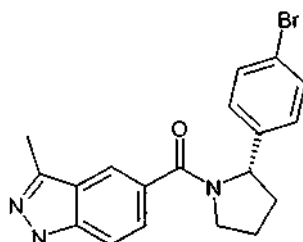
resultado 750 mg (83 %) de éster metílico del ácido 3-metil-1H-indazol-5-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo.

7.3. Ácido 3-metil-1H-indazol-5-carboxílico



5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron éster metílico del ácido de 3-metil-1H-indazol-5-carboxílico (500 mg, 2,63 mmol), hidróxido sódico (210 mg, 5,25 mmol), tetrahidrofurano (50 ml) y agua (13 ml). La solución se agitó durante 2 h a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 30 ml de agua. El valor del pH de la solución se ajustó a 3 con una solución de HCl (1 M). El precipitado se recogió por filtración. Esto dio como resultado 300 mg (65 %) de ácido 3-metil-1H-indazol-5-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo.

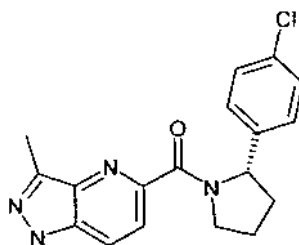
10 7.4. [(S)-2-(4-Bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-indazol-5-il)-metanona **49**



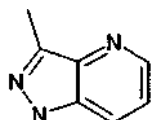
15 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se añadieron ácido 3-metil-1H-indazol-5-carboxílico (80,0 mg, 0,45 mmol), 2-(4-clorofenil)pirrolidina (124 mg, 0,68 mmol), diisopropiletilamina (176 mg, 1,36 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU, 207 mg, 0,54 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (5 ml). La solución se agitó durante 3 h a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua y se extrajo 3 veces con 10 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron. El producto en bruto (200 mg) se purificó por HPLC prep. (acetónitrilo/agua). El producto racémico (150 mg, 87 %) se purificó adicionalmente por HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Phenomenex Lux5  $\mu$  Cellulose-4, 250\*21,2 mm, 5  $\mu$ m; fase móvil: hexano y etanol (20 % de etanol en hexano isocrático en 21 min); Detector, UV  
20 254/220 nm. Esto dio como resultado 80,0 mg (46 %) de 5-[[*(2S)*]-2-(4-bromofenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-3-metil-1H-indazol **49** en forma de un sólido de color blanco.

De acuerdo con estos procedimientos generales, se sintetizaron los compuestos **47**, **48** y **50**.

8. [(S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)- metanona **51**

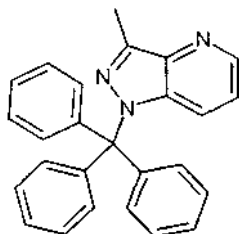


25 8.1. 3-Metil-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina



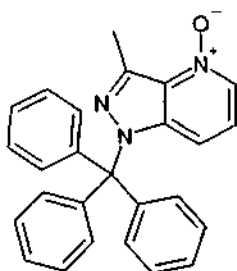
En un tubo cerrado herméticamente de 50 ml se añadieron 1-(3-fluoropiridin-2-il)etan-1-ona (2,00 g, 14,4 mmol) e hidrato de hidrazina (25 ml). La solución se agitó durante 3 h a 130 °C. La mezcla de reacción se lavó 3 veces con 50 ml de acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (2:3). Esto dio como resultado 900 mg (47 %) de 3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina en forma de un sólido de color amarillo.

#### 8.2. 3-Metil-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



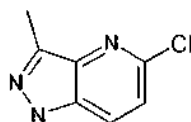
En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se añadieron 3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (2,43 g, 18,3 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 ml) a 0 °C. Después, se añadió hidruro sódico (660 mg, 27,5 mmol) y después de 30 min (clorodifenilmetil)benzeno (5,60 g, 20,1 mmol) a la mezcla de reacción. La solución se agitó durante 2 h a 25 °C. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 5 ml de solución de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 20 ml de acetato de etilo, se lavó 3 veces con 30 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo (3:1). Esto dio como resultado 3,00 g (44 %) de 3-metil-1-(trifenilmetil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina en forma de un sólido de color amarillo.

#### 8.3. 4-Óxido de 3-metil-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron 3-metil-1-(trifenilmetil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (3,00 g, 7,99 mmol) y diclorometano (20 ml) a 0 °C. Después, se añadió ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (1,50 g, 8,69 mmol). La solución se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla de reacción se lavó 3 veces con 20 ml de solución de carbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/acetato de etilo (1:1). Esto dio como resultado 2,70 g (86 %) de 4-óxido de 3-metil-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina en forma de un sólido de color blanquecino.

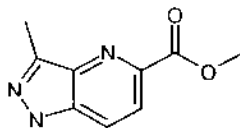
#### 8.4. 5-Cloro-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



En un tubo cerrado herméticamente de 50 ml, se añadieron 4-óxido de 3-metil-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (2,84 g, 7,25 mmol), cloruro de fosforilo (20 ml). La solución se agitó durante 1 h a 130 °C. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 20 ml de suspensión de agua/hielo. Se usó una solución de hidróxido sódico (6 M) para ajustar el pH de la mezcla a 7. La solución se extrajo 5 veces con 200 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20:1). Esto dio como resultado 1,40 g (98 %) de 5-cloro-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina en forma de un sólido de color blanquecino.

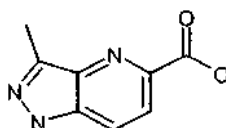


## 8.5. Éster metílico del ácido 3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carboxílico

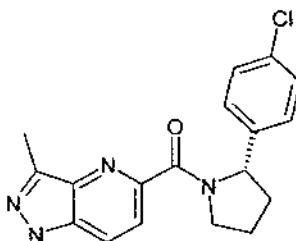


5 En un reactor de tanque de acero de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera de monóxido de carbono (5 atm), se añadieron 5-cloro-3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (1,20 g, 7,16 mmol), metanol (160 ml), acetato potásico (2,10 g, 21,4 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (585 mg, 0,72 mmol). La solución se agitó durante 14 h a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 50 ml de agua. La solución se extrajo 3 veces con 60 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (3:2). Esto dio como resultado 720 mg (53 %) de éster metílico del ácido 3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino.

## 10 8.6. Ácido 3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carboxílico



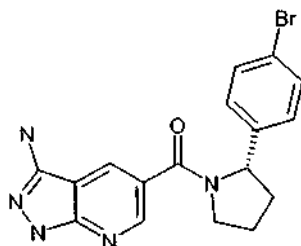
15 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se añadieron éster metílico del ácido 3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carboxílico (720 mg, 3,77 mmol), tetrahidrofurano (10 ml), agua (2 ml) e hidróxido sódico (226 mg, 5,65 mmol). La solución se agitó durante 2 h a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 20 ml de agua. El sólido formado se retiró por filtración. Se añadió una solución de HCl (1 M) para ajustar el pH a 7. El precipitado se recogió por filtración. Esto dio como resultado 350 mg (52 %) de ácido 3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino.

8.7. [(S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]- metanona **51**

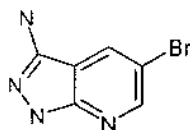
20 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se añadieron ácido 3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carboxílico (170 mg, 0,96 mmol), 2-(4-clorofenil)pirrolidina (261 mg, 1,44 mmol), N,N-dimetilformamida (4 ml), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU, 401 mg, 1,05 mmol) y diisopropiletilamina (372 mg, 2,88 mmol). La solución se agitó durante 1 h a 25 °C. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). El producto racémico (80,0 mg, 24 %) se purificó adicionalmente por HPLC  
25 quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Phenomenex Lux 5u Cellulose-4, 250\*21,2 mm, 5 μm; fase móvil: hexano y metanol (20 % de metanol en hexano isocrático en 12 min); Detector, UV 254/220 nm. Esto dio como resultado 35 mg (11 %) de (2*S*)-2-(4-clorofenil)-1-([3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]carbonil)pirrolidina en forma de un sólido de color blanco.

De acuerdo con estos procedimientos generales, se sintetizaron los compuestos **52**, **53** y **54**.

30 9. (3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[(S)-2-(4-bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]- metanona **98**

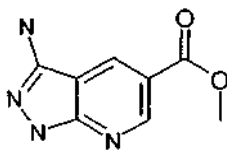


## 9.1. 5-Bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilamina



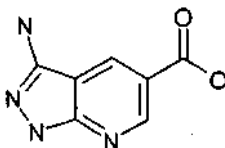
- 5 En un tubo cerrado herméticamente de 100 ml, se añadió 5-bromo-2-cloropiridin-3-carbonitrilo (2,50 g, 11,5 mmol) e hidrato de hidrazina (30 ml). La solución se agitó durante 3 h a 130 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 30 ml de agua. Sucedió la precipitación. Los precipitados se recogieron por filtración. Esto dio como resultado 2,00 g (82 %) de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en forma de un sólido de color amarillo.

## 9.2. Éster metílico del ácido 3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico



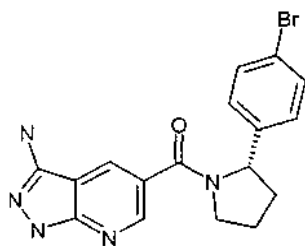
- 10 En un reactor de tanque de acero de 30 ml purgado y mantenido con una atmósfera de monóxido de carbono (5 atm), se puso 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina (500 mg, 2,35 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (192 mg, 0,24 mmol), acetato potásico (691 mg, 7,04 mmol), N,N-dimetilformamida (5 ml) y metanol (5 ml). La mezcla se agitó durante 14 h a 80 °C y después se concentró al vacío. La solución se extrajo 3 veces con 20 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (7:3). Esto dio como resultado 200 mg (44 %) de 3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color pardo claro.
- 15

## 9.3. Ácido 3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico



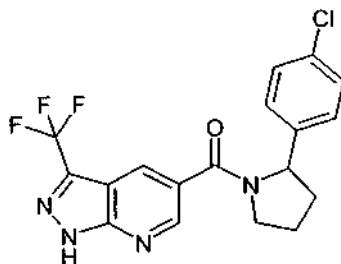
- 20 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió 3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo (200 mg, 1,04 mmol), tetrahidrofurano (8 ml), agua (2 ml) e hidróxido sódico (84,0 mg, 2,10 mmol). La solución se agitó durante 3 h a 50 °C. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 10 ml de agua. El valor del pH de la solución se ajustó a 3 con cloruro de hidrógeno (1 mol/l). Los precipitados se recogieron por filtración. Esto dio como resultado 100 mg (54 %) de ácido 3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo.

9.4. (3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[(S)-2-(4-bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]- metanona **98**

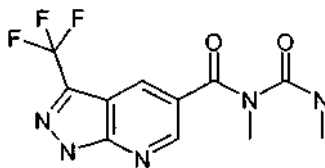


5 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se puso ácido 3-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (40 mg, 0,22 mmol), 2-(4-bromofenil)pirrolidina (76,0 mg, 0,34 mmol), N,N-dimetilformamida (5 ml), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU, 94 mg, 0,25 mmol), diisopropilamina (87,0 mg, 0,67 mmol). La solución se agitó durante 1 h a 25 °C. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 10 ml de acetato de etilo. La mezcla se lavó tres veces con 10 ml de agua. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua). El producto en bruto (50 mg, 59 %) se purificó por HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IC, 2\*25cm, 5 µm; fase móvil: hexano-HPLC y etanol-HPLC (parada 50 % de etanol-HPLC en 20 min); Detector, UV 254/220 nm. Esto dio como resultado 19 mg (21 %) de 5-[[*(2S)*]-2-(4-bromofenil)pirrolidin-1-il]carbonyl]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina en forma de un sólido de color blanquecino. De acuerdo con estos procedimientos generales, se sintetizaron los compuestos **96**, **97** y **99**.

10. [2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona (177)



10.1. 1,3-Dimetil-1-(3-trifluorometil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonil)-urea

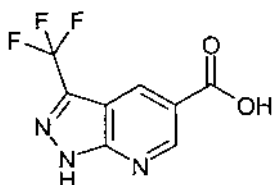


15

Una mezcla de 5-trifluorometil-2H-pirazol-3-ilamina (500 mg, 3,31 mmol) y 1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carbaldehído (586 mg, 3,31 mmol) en ácido acético (glacial, 40 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol, la solución se dejó en reposo durante una noche, los cristales precipitados se suspendieron en éter dietílico, se retiraron por filtración y se secaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol) para producir 630 mg (49 %) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. HPLC (pureza) 77 %. HPLC/EM: Tr 1,66 min (procedimiento A).

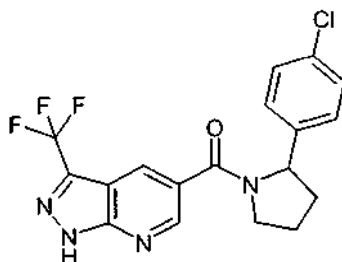
20

10.2. Ácido 3-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico



Una mezcla de 1,3-dimetil-1-(3-trifluorometil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carbonil)- urea (630 mg, 1,61 mmol) y una solución de hidróxido sódico en agua (10 %, 16 ml) se calentó y se agitó durante 2 h a 60 °C. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se acidificó con HCl diluido. El precipitado formado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para producir 206 mg (51 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color beige. HPLC (pureza) 92 %. HPLC/EM: Tr 1,58 min.

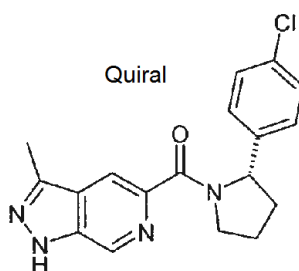
10.3. [2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-trifluorometil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-metanona



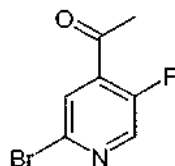
A una solución de ácido 3-trifluorometil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico (100 mg, 0,40 mmol), 2-(4-cloro-fenil)-pirrolidina (115 mg, 0,60 mmol) y 4-metilmorfolina (0,064 ml, 0,58 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se añadió a TA clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, DAPECI (92,0 mg, 0,48 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (9,00 mg, 0,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla se vertió en agua, el precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (*n*-heptano/acetato de etilo) para producir 69,0 mg (44 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm = 8,90, 8,55, 8,49, 7,84 (4 x s, 2H, proporción = 2:3 mezcla de rotámeros), 7,46, 7,38, 7,23, 7,02 (2 x d, J = 8,2 Hz, 2 x d, J = 7,7 Hz, 4H, proporción = 2:3 mezcla de rotámeros), 5,23 - 5,10, 4,98 - 4,87 (2x m, 1H, proporción = 2:3 mezcla de rotámeros), 3,97 - 3,76, 3,66 - 3,24 (1x m, 1x m + H<sub>2</sub>O, 2H), 2,46 - 2,30 (m, 1H), 2,03 - 1,68 (m, 3H).

Se separaron 62,7 mg de la mezcla racémica por HPLC prep. (SFC Berger Minigram, columna: ChiralPak AD-H, disolvente: CO<sub>2</sub>/Metanol 85:15, caudal: 5 ml/min, longitud de onda: 220 nm) para producir los compuestos 180 (26,6 mg, 42 %) y 181 (26,3 mg, 42 %) en forma de sólidos de color blanco. De manera análoga a estos procedimientos, se sintetizaron los comps. 183 y 184.

11. [(*S*)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-5-il)- metanona (190)



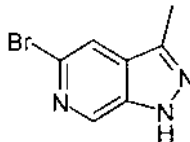
11.1. 1-(2-Bromo-5-fluoropiridin-4-il)etan-1-ona



En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 250 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de LDA (35,0 ml, 258 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). Esto se siguió de la adición de una solución de 2-bromo-5-fluoropiridina (5,00 g, 28,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a -78 °C. A la mezcla se le añadió una solución de *N*-metoxi-*N*-metilacetamida (6,40 g, 62,1 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -78 °C. La solución se calentó hasta TA y se agitó durante 3 h a TA. Después, la mezcla se inactivó mediante la adición de 100 ml de agua. La solución se extrajo con 200 ml de acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (50:1). Esto dio como resultado 4,00 g (65 %) de 1-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-

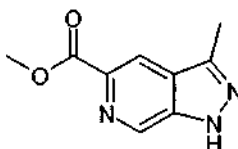
il)etan-1-ona en forma de un aceite de color amarillo.

11.2. 5-Bromo-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina



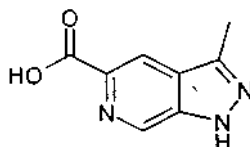
- 5 En un tubo cerrado herméticamente de 30 ml, se puso 1-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)etan-1-ona (2,00 g, 9,17 mmol), NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>\*agua (500 mg, 9,99 mmol) y etano-1,2-diol (10 ml). La solución se agitó durante 4 h a 165 °C en un baño de aceite. La mezcla se diluyó con 100 ml de agua. Los sólidos se recogieron por filtración. Esto dio como resultado 1,70 g (87 %) de 5-bromo-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en forma de un sólido de color amarillo.

11.3. 3-Metil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-5-carboxilato de metilo



- 10 En un tubo cerrado herméticamente de 30 ml se puso 5-bromo-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (900 mg, 4,24 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (315 mg, 0,43 mmol), KOAc (1,25 g, 12,7 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (10 ml). Esto se siguió de la adición de metanol (10 ml) y gas de CO. La solución se agitó durante 1 h durante una noche a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). Esto dio como resultado 0,60 g (74 %) de 3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color pardo.
- 15

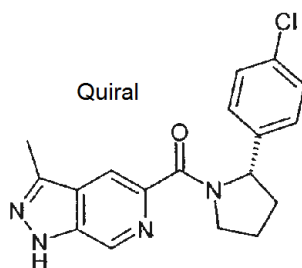
11.4. Ácido 3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-5-carboxílico



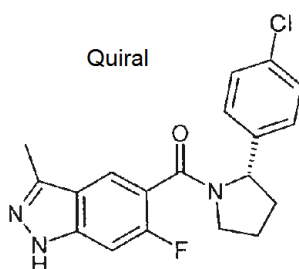
- 20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso 3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-5-carboxilato de metilo (300 mg, 1,57 mmol), LiOH\*H<sub>2</sub>O (328 mg, 7,82 mmol), tetrahidrofurano (20 ml) y agua (5 ml). La solución se agitó durante 5 h a 60 °C en un baño de aceite. La mezcla se concentró al vacío. El pH de la solución se ajustó a 4 con cloruro de hidrógeno (1 M). Los sólidos se recogieron por filtración. Esto dio como resultado 190 mg (68 %) de ácido 3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-5-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo.

11.5. [(*S*)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-5-il]- metanona

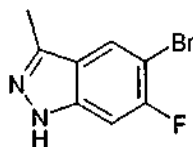
- 25 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se puso ácido 3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-5-carboxílico (130 mg, 0,73 mmol), (*S*)-2-(4-clorofenil)pirrolidina (172 mg, 0,95 mmol), HATU (277 mg, 0,73 mmol), diacetato de etilo (282 mg, 2,18 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (4 ml). La solución se agitó durante 3 h a TA. La mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (acetonitrilo/agua). Esto dio como resultado 20,0 mg (8 %) de (2*S*)-2-(4-clorofenil)-1-([3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-5-il]carbonil)pirrolidina en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm = 13,40 (m, 1H), 9,00 (s, 0,67H), 8,72 (s, 0,33H), 8,14 (s, 0,67H), 7,83 (s, 0,33H), 7,40-7,32 (m, 3H), 7,15-6,98 (m, 1H), 5,84-5,82 (m, 0,33H), 5,26-5,21 (m, 0,67H), 4,10-4,02 (m, 0,67H), 3,87-3,70 (m, 1,33H), 2,55 (s, 2H), 2,41 (s, 1H), 2,38-2,27 (m, 1H), 1,87-1,68 (m, 3H).
- 30 De manera análoga a estos procedimientos, se sintetizó 189.



12. [(S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[6-fluoro-3-metil-1H-indazol-5-il]- metanona (206)



12.1. 5-bromo-6-fluoro-3-metil-1H-indazol

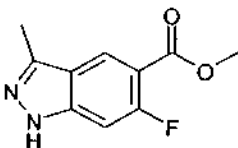


5

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso etano-1,2-diol (30 ml), 1-(5-bromo-2,4-difluorofenil)etan-1-ona (5,95 g, 25,3 mmol),  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1,90 g, 38,0 mmol). La solución se agitó durante 20 h a 120 °C en un baño de aceite. La mezcla se diluyó con 200 ml de agua y se extrajo tres veces con 70 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 4,45 g (77 %) de 5-bromo-6-fluoro-3-metil-1H-indazol en forma de un sólido de color amarillo.

10

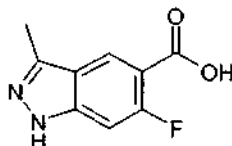
12.2. 6-Fluoro-3-metil-1H-indazol-5-carboxilato de metilo



En un tubo cerrado herméticamente de 250 ml se puso metanol (180 ml), *N,N*-dimetilformamida (10 ml), 5-bromo-6-fluoro-3-metil-1H-indazol (4,00 g, 17,5 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{diclorometano}$  (2,55 g, 3,12 mmol) y acetato potásico (5,15 g, 52,4 mmol). La solución se agitó durante 20 h a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 100 ml de agua. La solución se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:3). Esto dio como resultado 2,64 g (73 %) de 6-fluoro-3-metil-1H-indazol-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo.

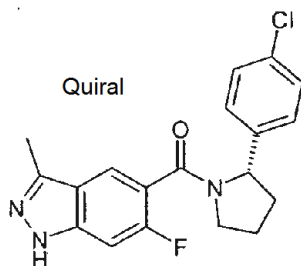
15

20 12.3. Ácido 6-fluoro-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico



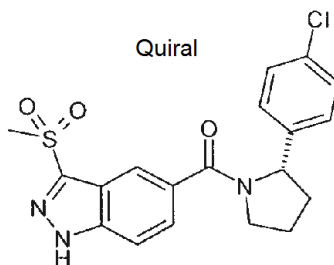
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se puso tetrahidrofurano (50 ml), 6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-carboxilato de metilo (2,64 g, 12,7 mmol), agua (10 ml) y LiOH (1,52 g, 63,47 mmol). La solución se agitó durante 4 h a 60 °C en un baño de aceite. La mezcla se concentró al vacío. El pH de la solución se ajustó a 4 con cloruro de hidrógeno (12 M). Los sólidos se recogieron por filtración y se descartaron. El filtrado se concentró al vacío para dar como resultado 5 2,21 g (90 %) de ácido 6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo claro.

12.4. [(*S*)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-il)-metanona (206)

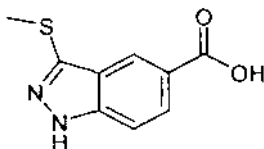


En un matraz de fondo redondo de 25 ml se puso *N,N*-dimetilformamida (5 ml), ácido 6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol-5-carboxílico (200 mg, 1,03 mmol), (*S*)-2-(4-clorofenil)pirrolidina (243,261 mg, 1,34 mmol), diacetato de etilo (399 mg, 3,09 mmol) y HATU (392 mg, 1,03 mmol). La solución se agitó durante 1 h a 25 °C. Los sólidos se retiraron por filtración y el producto en bruto se purificó por HPLC prep. (acetonitrilo/agua) para dar como resultado 60 mg (16 %) de 5-[[(*S*)-2-(4-clorofenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-6-fluoro-3-metil-1*H*-indazol en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 7,78 (d, 0,65H), 7,33-7,12 (m, 2,33H), 7,09-7,06 (m, 1,90H), 6,93-6,78 (m, 1,17H), 5,36-5,32 (m, 0,69H), 4,72-4,68 (m, 0,38H), 4,00-3,90 (m, 0,75H), 3,70-3,66 (m, 0,65H), 3,49-3,45 (m, 0,65H), 2,57-2,45 (s, 2H), 2,43-2,39 (m, 1,02H), 2,38-2,36 (s, 1,18H), 2,07-2,00 (m, 1,14H), 1,96-1,85 (m, 2,14H). De manera análoga a estos procedimientos, se sintetizó 203

13. [(*S*)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metanosulfonil-1*H*-indazol-5-il)-metanona (220)

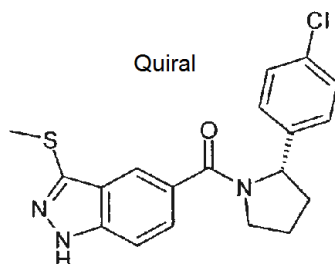


13.1. Ácido 3-metilsulfanil-1*H*-indazol-5-carboxílico



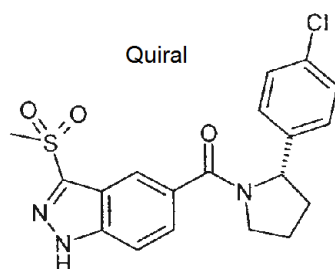
En un vial para microondas de 2 ml, se pesaron y disolvieron éster etílico del ácido 3-yodo-1*H*-indazol-5-carboxílico (100 mg, 0,32 mmol), yoduro de cobre (I) (6,02 mg, 0,03 mmol) y metanotiolato sódico (123 µl, 1,58 mmol) en dimetilsulfóxido seco (4 ml) y agua (0,6 ml). La mezcla se hizo reaccionar a 120 °C durante 2 h en irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con una solución 0,5 N de HCl (25 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/metanol) para producir ácido 3-metilsulfanil-1*H*-indazol-5-carboxílico (62,0 mg, 77 %) en forma de un aceite incoloro.

13.2. [(*S*)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metilsulfanil-1*H*-indazol-5-il)- metanona (210)



5 Se pesaron ácido 3-metilsulfanil-1*H*-indazol-5-carboxílico (62,0 mg, 0,24 mmol), clorhidrato de (S)-2-(4-cloro-fenil)-pirrolidina (63,8 mg, 0,29 mmol) y tetrafluorborato de O-(1*H*-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU, 157 mg, 0,49 mmol) y se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y 4-metilmorfolina (82,1  $\mu$ l, 0,73 mmol). La solución transparente se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en una solución sat. de cloruro de amonio (30 ml). El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua (10 ml) y se secó a 70 °C al vacío durante una noche para dar [(S)-2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metilsulfanil-1*H*-indazol-5-il)-metanona (26,2 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

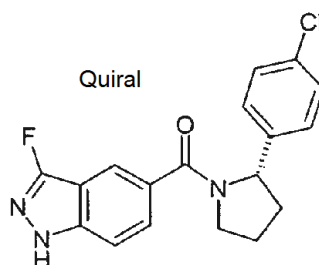
13.3. [(S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metanosulfonil-1*H*-indazol-5-il)- metanona (220)



10

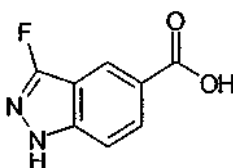
15 En un tarro con tapón de rosca de 12 ml, se pesaron [(S)-2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metilsulfanil-1*H*-indazol-5-il)-metanona (17,5 mg, 0,04 mmol) y Oxone®, monopersulfato (Peroximonosulfato potásico, 54,1 mg, 0,09 mmol) y se suspendieron en *N,N*-dimetilformamida (1 ml). La mezcla se agitó a TA durante 3 días. La suspensión se inactivó con una solución de NaHSO<sub>3</sub> (3 ml, ~39 % en agua). La mezcla se diluyó con agua y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> sólido. Se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron, se evaporaron a sequedad y se purificaron adicionalmente por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol) para producir 12,4 mg (71 %) de [(S)-2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metanosulfonil-1*H*-indazol-5-il)- metanona en forma de un sólido de color blanco.

14. [(S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-metanona (216)



20

14.1. Ácido 3-fluoro-1*H*-indazol-5-carboxílico

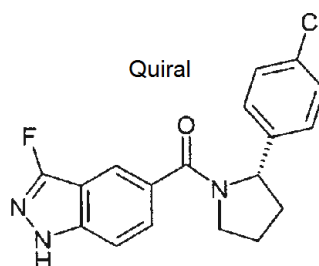


Un frasco con tapón de rosca se cargó con ácido 1*H*-indazol-5-carboxílico (64,0 mg, 0,38 mmol) y se suspendió en



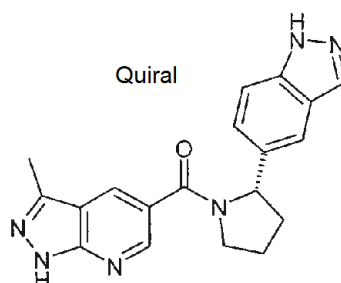
acetonitrilo (8 ml) y ácido acético (glacial, 1 ml). A esta suspensión turbia se añadió gota a gota ditetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano (214 mg, 0,57 mmol) disuelto en 1 ml de acetonitrilo y la mezcla se agitó durante una noche a 60 °C y durante 4 días a 80 °C. La mezcla se evaporó a sequedad, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y la fase orgánica se evaporó a sequedad. El residuo se separó por cromatografía preparativa (acetonitrilo/agua) para producir 16 mg (23 %) de un sólido de color blanco.

14.2. [(S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-metanona (216)



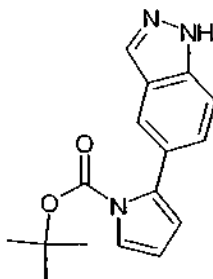
A una solución de ácido 3-fluoro-1H-indazol-5-carboxílico (16,0 mg, 0,09 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml), se añadieron clorhidrato de (S)-2-(4-cloro-fenil)-pirrolidina (23,0 mg, 0,11 mmol), 4-metilmorfolina (0,03 ml, 0,26 mmol) y tetrafluoroborato de [(benzotriazol-1-iloxi)-dimetilamino-metileno]-dimetilamonio (TBTU), 56,5 mg, 0,18 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a 60 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó una vez con una solución 1 N de NaOH, con agua y salmuera. La capa orgánica se separó y se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía preparativa (acetonitrilo/agua) para producir 17 mg (55 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 90 °C) ppm = 12,43 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 - 7,39 (m, 2H), 7,34 - 7,18 (m, 4H), 5,12 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,86 - 3,76 (m, 1H), 3,69 - 3,58 (m, 1H), 2,43 - 2,33 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,83 - 1,72 (m, 1H).

15. [(S)-2-(1H-Indazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona (245) y [(R)-2-(1H-Indazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona (246)



20

15.1. 2-(1H-Indazol-5-il)-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo

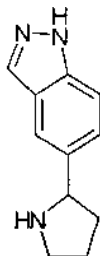


25

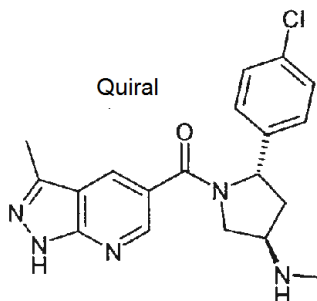
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso carbonato sódico (1,08 g, 10,1 mmol), agua (20 ml), dimetil éter de etilenglicol (100 ml), 5-bromo-1H-indazol (1,00 g, 5,08 mmol), ácido [1-[(*tert*-butoxi)carbonil]-1H-pirrol-2-il]borónico (1,29 g, 6,09 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (586 mg, 0,51 mmol). La solución se agitó durante 4 h a 95 °C en un baño de aceite y se diluyó con 50 ml de agua después de refrigeración. La solución se extrajo dos veces con 50 ml de diclorometano y las capas orgánicas combinadas se concentraron a sequedad. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo

(1:10). Esto dio como resultado 1 g (70 %) de 2-(1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un aceite de color amarillo.

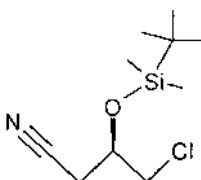
15.2. 5-(Pirrolidin-2-il)-1*H*-indazol



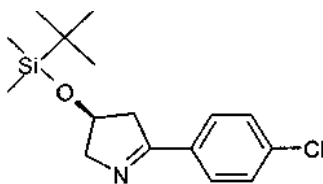
- 5 En un reactor de tanque de presión de 20 ml, purgado y mantenido con una atmósfera de hidrógeno, se puso 2-(1*H*-indazol-5-il)-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 1,76 mmol), etanol (5,00 ml), cloruro de hidrógeno (1 N, 0,50 ml) y PtO<sub>2</sub> (40,1 mg, 0,18 mmol). La solución se agitó durante 5 días a 60 °C en un baño de aceite. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice con metanol/agua (1:99). Esto dio como resultado 200 mg (61 %) de 5-(pirrolidin-2-il)-1*H*-indazol en forma de un aceite de color amarillo.
- 10 15.3. Se prepararon [(*S*)-2-(1*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-metanona (245) y [(*R*)-2-(1*H*-indazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-metanona (246) de acuerdo con los procedimientos generales para producir 29 mg (7 %) del compuesto del título en forma de sólidos de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (245, 300 Hz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm = 13,11 (s, 1H), 12,76 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,40-8,09 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,50-7,35 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,79-3,72 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 4H), 1,97-1,90 (m, 3H).
- 15
16. [(2*S*,4*R*)-2-(4-Cloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-metanona (254)



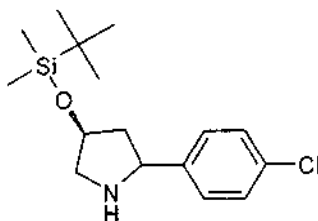
16.1. (3*S*)-3-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]-4-clorobutanonitrilo



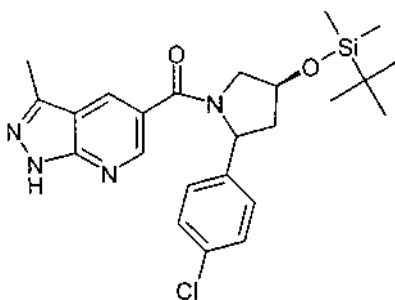
- 20 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se puso (3*S*)-4-cloro-3-hidroxi-butanonitrilo (5,00 g, 41,8 mmol), *N,N*-dimetilformamida (80 ml), TBSCl (8,10 g, 53,74 mmol), imidazol (5,60 g, 82,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h por la noche a TA. La solución se diluyó con 200 ml de acetato de etilo. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado 7,80 g (80 %) de (3*S*)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-4-clorobutanonitrilo en forma de un líquido incoloro.

16.2. (3S)-3-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]-5-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol

5 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso (3S)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-4-clorobutanonitrilo (300 mg, 1,28 mmol) en metil *tert*-butil éter (5 ml). Esto se siguió de la adición de bromo(4-clorofenil)magnesio (3,80 ml, 17,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 3 h a 25 °C. A la mezcla se le añadió dimetil éter de etilenglicol (5 ml) y la solución se agitó durante 2 h a TA. La solución se diluyó con 50 ml de acetato de etilo. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (50:1). Esto dio como resultado 240 mg (60 %) de (3S)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-5-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol en forma de un aceite de color pardo.

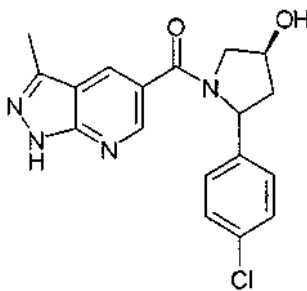
10 16.3. (2*RS*,4*S*)-4-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]-2-(4-clorofenil)pirrolidina

15 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso (3S)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-5-(4-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (300 mg, 0,97 mmol) en etanol (6 ml). Esto se siguió de la adición de PtO<sub>2</sub> (30 mg, 0,13 mmol). La solución se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h, durante una noche a TA. Los sólidos se retiraron por filtración y se descartaron. El filtrado se concentró al vacío para dar como resultado 300 mg (99 %) de (2*RS*,4*S*)-4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-2-(4-clorofenil)pirrolidina en forma de un aceite de color pardo.

16.4. (2*RS*,4*S*)-4-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1-({3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il}carbonil)pirrolidina

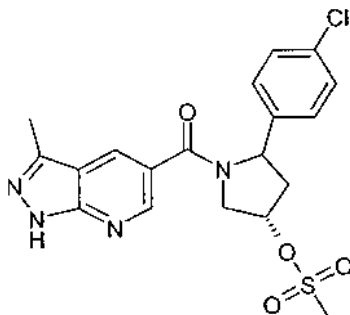
20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso ácido 3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico (300 mg, 1,69 mmol), (2*RS*,4*S*)-4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-2-(4-clorofenil)pirrolidina (631 mg, 2,02 mmol), HATU (640 mg, 1,68 mmol), diacetato de etilo (652 mg, 5,04 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (5 ml). La solución se agitó durante 3 h a TA. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (50:1). Esto dio como resultado 250 mg (31 %) de (2*RS*,4*S*)-4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-2-(4-clorofenil)-1-({3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il}carbonil)pirrolidina en forma de un producto de color amarillo.

25 16.5. (3*S*,5*RS*)-5-(4-Clorofenil)-1-({3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il}carbonil)pirrolidin-3-ol



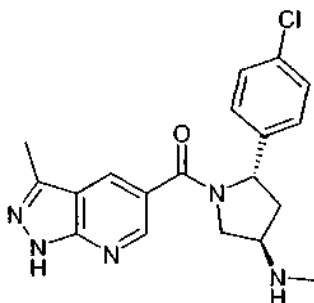
5 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se puso (2RS,4S)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-(4-clorofenil)-1-([3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]carbonil)pirrolidina (200 mg, 0,42 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió TBAF (2 ml, 7,65 mmol) a 0 °C y la solución se agitó durante 30 min a 0 °C en un baño de agua/hielo. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). Esto dio como resultado 140 mg (92 %) de (3S,5RS)-5-(4-clorofenil)-1-([3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]carbonil)pirrolidin-3-ol en forma de un sólido de color amarillo.

16.6. Metanosulfonato de (3S,5RS)-5-(4-clorofenil)-1-([3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]carbonil)pirrolidin-3-ilo



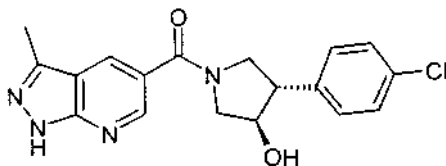
10 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se puso (3S,5RS)-5-(4-clorofenil)-1-([3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]carbonil)pirrolidin-3-ol (140 mg, 0,39 mmol), diclorometano (10 ml), trietilamina (119 mg, 1,18 mmol), cloruro de mesilo (58,0 mg, 0,51 mmol). La solución se agitó durante 2 h a 0 °C en un baño de agua/hielo. La solución se diluyó con 50 ml de diclorometano. La mezcla se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 140 mg (82 %) de metanosulfonato de (3S,5RS)-5-(4-clorofenil)-1-([3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]carbonil)pirrolidin-3-ilo en forma de un aceite de color amarillo.

16.7. [(2S,4R)-2-(4-Cloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]-([3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona

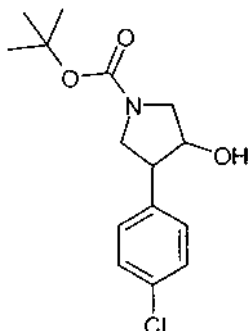


20 En un tubo cerrado herméticamente de 30 ml, se puso metanosulfonato de (3S,5RS)-5-(4-clorofenil)-1-([3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]carbonil)pirrolidin-3-ilo (140 mg, 0,32 mmol), metilamina (434 mg, 13,97 mmol) y etanol (8 ml). La solución se agitó durante 1 por la noche a 100 °C en un baño de aceite. La mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (acetonitrilo/agua) para producir 5,00 mg (4 %) de [(2S,4R)-2-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidin-1-il]-([3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = 13,38 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 2H), 5,20 (m, 1H), 4,11-4,07 (m, 1H), 3,46-3,41 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,37-2,15 (m, 5H), 1,84 (m, 2H).

17. [(3*S*,4*R*)-3-(4-Cloro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-metanona (256)

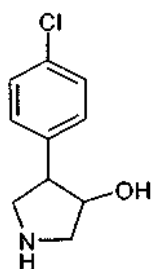


- 17.1. 3-(4-Clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



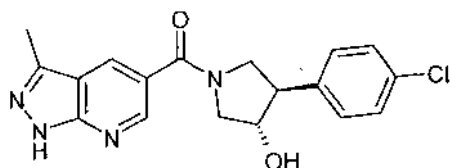
- 5 En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 100 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso 1-bromo-4-clorobenceno (2,33 g, 12,2 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). A esta solución se añadió gota a gota n-BuLi (5,40 ml, 2,5 mol/l) con agitación a -80 °C durante 30 min. Después, a la mezcla se añadió gota a gota BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (1,80 ml, 14,2 mmol) con agitación a -80 °C en 10 min. Se añadió gota a gota una solución de 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 5,40 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) con agitación de nuevo a -80 °C. La solución se agitó durante 3 h a -80 °C. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 20 ml de bicarbonato sódico acuoso. La mezcla se extrajo dos veces con 20 ml de tetrahidrofurano/acetato de etilo (1:1) y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (5:2). Esto dio como resultado 600 mg (37 %) de 3-(4-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite incoloro.

- 15 17.2. 4-(4-Clorofenil)pirrolidin-3-ol



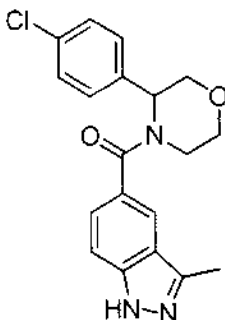
- 20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso 3-(4-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 2,01 mmol) en diclorometano (15 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) a TA. La solución se agitó durante 2 h a TA. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice con metanol/agua (1:99). Esto dio como resultado 300 mg (75 %) de 4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-ol en forma de un aceite incoloro.

- 17.3. [(3*S*,4*R*)-3-(4-Cloro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-metanona (256) y [(3*R*,4*S*)-3-(4-Cloro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-metanona (255)



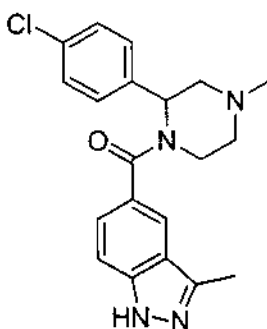
En un matraz de fondo redondo de 25 ml se puso ácido 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (150 mg, 0,85 mmol), 4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-ol (201 mg, 1,02 mmol), *N,N*-dimetilformamida (5 ml), EDCl (325 mg, 1,69 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (155 mg, 1,27 mmol). La solución se agitó durante 3 h a TA. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice con metanol/diclorometano (3:10). El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (acetonitrilo/agua). Esto dio como resultado 30 mg (10 %) de *trans*-[3-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona racémica en forma de un sólido de color blanco. Después, la mezcla racémica se purificó por HPLC quiral (Chiralpak IB4,6\*250 mm, 5 μm, 100 % de metanol (0,1 % de dietilamina) para producir [(3*S*,4*R*)-3-(4-Cloro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona (256) y [(3*R*,4*S*)-3-(4-Cloro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona (255). RMN <sup>1</sup>H (256, 300 Hz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm = 13,15 (s, 1H), 8,65-8,64 (m, 1H), 8,36-8,35 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 4H), 5,30-5,00 (m, 1H), 4,27-4,25 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,32-3,24 (m, 1H), 2,52 (s, 3H).

18. 3-(4-Clorofenil)morfolino(3-metil-1H-indazol-5-il)metanona (178)



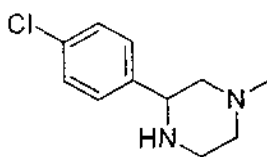
A ácido 3-metil-1H-indazol-5-carboxílico (40 mg, 0,23 mmol) en *N,N*-dimetil formamida (1,9 ml) se añadió HATU (104 mg, 0,272 mmol), clorhidrato de 3-(4-clorofenil)morfolina (53 mg, 0,23 mmol) y DIPEA (87 μl, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche, se concentró y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna Biotage (diclorometano/etanol 99/1 a 93/7) y por TLC prep. (1 mm, diclorometano/etanol, 98/2). Después, el producto se filtró en una columna SCX-2 y se liberó con NH<sub>3</sub> 1 N en metanol para dar el *compuesto del título* (5 mg, rendimiento del 6 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm = 7,86-7,85 (m, 1H), 7,60-7,51 (m, 3H), 7,47-7,40 (m, 3H), 5,70-5,40 (sa, 1H), 4,49 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,00-4,64 (sa, 1H), 4,00 (dd, *J* = 12,4, 3,6 Hz, 1H), 3,94-3,83 (m, 1H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,39-3,30 (m, 1H), 2,56 (s, 3H). CL - EN (IEN, m/z, procedimiento I) Tr = 2,71 min - 356/358 (M+H)<sup>+</sup>. IEN-HRMS: Observado: 356,1153 calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 356.1160.

19. (2-(4-Clorofenil)-4-metilpiperazin-1-il)(3-metil-1H-indazol-5-il)metanona (244)



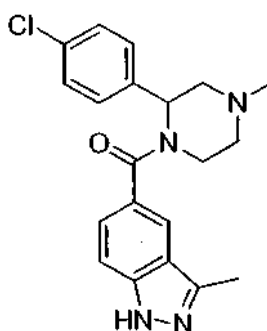
25

19.1. 3-(4-Clorofenil)-1-metilpiperazina



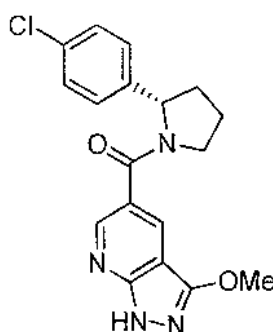
- 5 A una solución de 2-(4-clorofenil)piperazina (200 mg, 1,02 mmol) y trietilamina (1,08 ml, 7,73 mmol) en acetona (3,2 ml) se añadió gota a gota yoduro de metilo (70  $\mu$ l, 1,1 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante una noche. Se añadieron 1 equivalente más de yoduro de metilo y 1 ml de acetona. La reacción se agitó a TA durante 5 h más. Se añadieron una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y acetato de etilo, la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La mezcla en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

19. 2. (2-(4-Clorofenil)-4-metilpiperazin-1-il)(3-metil-1H-indazol-5-il)metanona



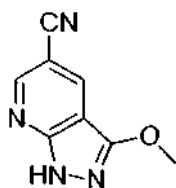
- 10 A ácido 3-metil-1H-indazol-5-carboxílico (92 mg, 0,52 mmol), HATU (238 mg, 0,626 mmol) y 3-(4-clorofenil)-1-metilpiperazina (110 mg, 0,522 mmol) se añadieron DIPEA (200  $\mu$ l, 1,15 mmol) y *N,N*-dimetil formamida (4,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h y el disolvente se evaporó (V10). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna Biotage (diclorometano/etanol 99:1 a 80:20) seguido de HPLC prep. El producto se filtró en una columna SCX y se liberó con NH<sub>3</sub> 1 N en metanol para dar el *compuesto del título* (30 mg, rendimiento del 16 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm = 7,84 (s, 1H), 7,55-7,34 (m, 6H), 5,64 (s a, 1H), 3,92 (s a, 1H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,53 - 2,48 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,20-2,14 (m, 1H). CL - EN (IEN, m/z, procedimiento I) Tr = 0,96 min - 369/371 (M+H)<sup>+</sup>. IEN-HRMS: Observado: 369,1471 calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: 369,1477.

20. (S)-(2-(4-Clorofenil)pirrolidin-1-il)(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metanona (243)



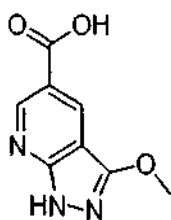
20

20.1. 3-Metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



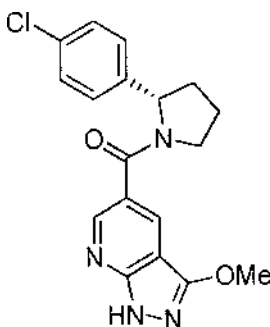
- 5 Se cargaron 5-bromo-3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (300 mg, 1,32 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (152 mg, 0,132 mmol) y cianuro de cinc (170 mg, 1,45 mmol) en un vial para microondas y se añadió N,N-dimetilformamida (8,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. El disolvente se evaporó y la mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna Biotage (diclorometano/etanol 99:1 a 96:4) para dar el *compuesto del título* (160 mg que contenía 17 % de óxido de trifenilfosfina, rendimiento corregido 58 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm = 8,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H). CL - EN (IEN, m/z, procedimiento M) Tr = 0,96 min -175 (M+H)<sup>+</sup>.

### 20.2. Ácido 3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico



- 10 A 3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (160 mg, 0,919 mmol) en etanol (7,1 ml) se añadió NaOH 2 M (6,9 ml, 13,78 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 12 h. Se añadió HCl en dioxano (13,8 ml, 13,78 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

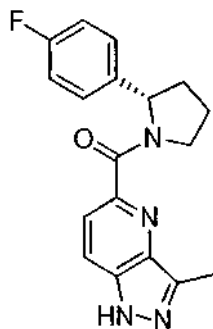
### 20.3. (S)-(2-(4-Clorofenil)pirrolidin-1-il)(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metanona



- 15 A ácido 3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (59 mg, 0,31 mmol), clorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)pirrolidina (67 mg, 0,31 mmol) y HATU (139 mg, 0,367 mmol) se añadieron N,N-dimetil formamida (2,5 ml) y DIPEA (117 µl, 0,672 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h 30 y después se concentró (V10), se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna Biotage (SNAP 25 g, diclorometano/etanol 99:1 a 95:5) y por TLC prep. (0,5 mm, diclorometano/etanol 98:2) para dar el *compuesto del título* (18 mg, rendimiento del 16 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 2 rotámeros) ppm = 8,72 (s, 0,6H), 8,39 (s, 0,6H), 8,26 (s, 0,4H), 7,86 (s, 0,4H), 7,37 (d, J = 8,1Hz, 1,2H), 7,32 (d, J = 8,1Hz, 1,2H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 0,8H), 6,97 (d, J = 8,0 Hz, 0,8H), 5,21 (t, J = 7,3 Hz, 0,6H), 5,02-4,96 (m, 0,4H), 4,09 (s, 1,8H), 4,01 (s, 1,2H), 4,00-3,85 (m, 1,4H), 3,75-3,68 (m, 0,6H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1,4H), 1,96 - 1,83 (m, 1,6H). CL - EN (IEN, m/z, procedimiento I) Tr = 2,67 min - 357/359 (M+H)<sup>+</sup>.
- 20 IEN-HRMS: Observado: 357,1111 calculado para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub><sup>35</sup>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 357.1113.

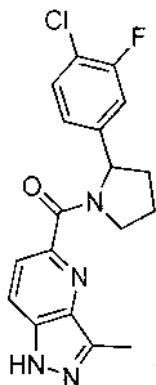
### 21. (S)-(2-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)(3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)metanona (242)



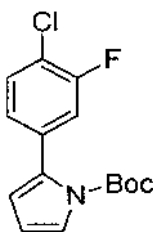


5 A ácido 3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carboxílico (40 mg, 0,23 mmol), HATU (103 mg, 0,271 mmol) y clorhidrato de (S)-2-(4-fluorofenil)pirrolidina (45,5 mg, 0,226 mmol) se añadieron DIPEA (87  $\mu$ l, 0,50 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,9 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró (V10), se cargó en seco sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna Biotage (diclorometano/etanol 99:1 a 85:15) y por TLC prep. (0,5 mm, diclorometano/etanol 98:2) para dar el *compuesto del título* (16 mg, rendimiento del 22 %). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 2 rotámetros) ppm = 7,97 (d,  $J = 8,7$  Hz, 0,45H), 7,79 (d,  $J = 8,7$  Hz, 0,45H), 7,66 (d,  $J = 8,7$  Hz, 0,55H), 7,59 (d,  $J = 8,7$  Hz, 0,55H), 7,32-7,26 (m, 0,90H), 7,01-6,93 (m, 2H), 6,82-6,76 (m, 1,1H), 5,89-5,84 (m, 0,55H), 5,42-5,37 (m, 0,45H), 4,39 (dt,  $J = 12,3, 6,8$  Hz, 0,45H), 4,11 (dt,  $J = 12,3, 6,8$  Hz, 0,45H), 4,06 - 3,94 (m, 1,1H), 2,73 (s, 1,35H), 2,48 (s, 1,65H), 2,52-2,37 (m, 1,1H), 2,10 - 1,85 (m, 2,9H). RMN  $^{19}\text{F}$  (470 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm = -116,35. CL - EN (IEN, m/z, procedimiento I) Tr = 2,55 min - 325 (M+H) $^+$ . IEN-HRMS: Observado: 325,1456 calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_4\text{O}$  (M+H) $^+$ : 325.1459.

22. (2-(4-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)(3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)metanona (260)

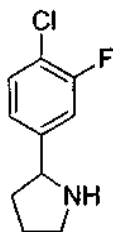


15 22.1. 2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo

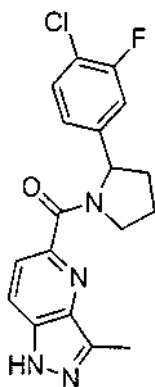


20 Se cargaron ácido (1-(*terc*-butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il)borónico (0,625 g, 2,96 mmol), carbonato sódico (1,05 g, 9,87 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,285 g, 0,247 mmol) en un matraz y después se añadieron DME (50 ml), agua (10 ml) y 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenceno (0,300 ml, 2,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 95  $^\circ\text{C}$  durante 3 h 30. Se añadieron agua y diclorometano y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna Biotage (ciclohexano/diclorometano 100/0 a 90/10) para dar el *compuesto del título* (600 mg, rendimiento del 82 %). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm = 7,38-7,34 (m, 2H), 7,15 (dd,  $J = 10,0, 2,0$  Hz, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 6,24-6,20 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). CL - EM (IEN, m/z, procedimiento K) Tr = 1,67 min - 196/198 (M-Boc+H) $^+$ .

## 22.2. 2-(4-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidina

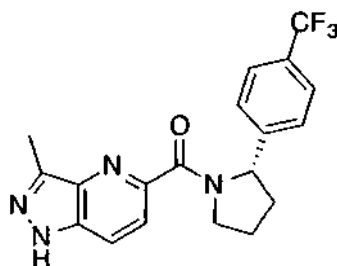


5 A 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (600 mg, 2,03 mmol) en etanol (11,9 ml) se añadió HCl (867  $\mu$ l, 9,13 mmol) y PtO<sub>2</sub> (60 mg). Después de 27 h a 13 °C, la mezcla de reacción se filtró sobre celite y el filtrado se concentró. Se añadieron metanol (2 ml) y HCl 4 N en dioxano (2 ml) al residuo obtenido. Después de 2 h a TA, la mezcla de reacción se concentró. La mezcla en bruto se filtró en una columna SCX2 y el producto se liberó con NH<sub>3</sub> 1 N en metanol y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm = 7,30 (dd, *J* = 8,2, 7,6 Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 1H), 4,11 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,16 (ddd, *J* = 10,1, 7,7, 5,3 Hz, 1H), 3,02 (ddd, *J* = 10,1, 8,2, 6,7 Hz, 1H), 2,23-2,12 (m, 1H), 1,96-1,77 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 1H). CL - EN (IEN, m/z, procedimiento K) Tr = 0,69 min - 200/202 (M + H)<sup>+</sup>.

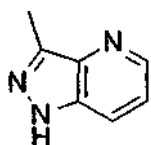
22.3. (2-(4-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)(3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)metanona

15 Se mezcló ácido 3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-carboxílico (80 mg, 0,45 mmol) con *N,N*-dimetilformamida (2,3 ml) y trietilamina (126  $\mu$ l, 0,903 mmol). La suspensión se enfrió en un baño de hielo/acetona. Se añadió clorofornato de etilo (43  $\mu$ l, 0,45 mmol) a la solución fría y la reacción se agitó durante 15 min. Se añadió una solución de clorhidrato de 2-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidina (107 mg, 0,452 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a la mezcla de reacción, que se agitó durante 30 min más en el baño de refrigeración. La reacción se agitó a TA durante una noche. Se añadieron agua y diclorometano a la mezcla de reacción. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El material en bruto se disolvió en metanol (3 ml) y se añadió carbonato de cesio (147 mg, 0,452 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente, el material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna Biotage (diclorometano/etanol, 98/2 a 94/6) y por filtración en una columna SCX para dar el compuesto del título (18 mg, rendimiento del 11 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 2 rotámeros) ppm = 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 0,5H), 7,85 (dd, *J* = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 0,5H), 7,29 (t, *J* = 8,1 Hz, 0,5H), 7,17 (dd, *J* = 8,3, 7,4 Hz, 0,5H), 7,09 (dd, *J* = 10,0, 2,0 Hz, 0,5H), 7,05 (dd, *J* = 8,1, 2,1 Hz, 0,5H), 6,88 (dd, *J* = 10,0, 2,0 Hz, 0,5H), 6,81 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 0,5H), 5,92 (dd, *J* = 7,5, 2,7 Hz, 0,5H), 5,34 (dd, *J* = 7,8, 5,3 Hz, 0,5H), 4,38 (dt, *J* = 11,7, 6,9 Hz, 0,5H), 4,11 (dt, *J* = 11,7, 6,9 Hz, 0,5H), 4,02 - 3,94 (m, 1H), 2,75 (s, 1,5H), 2,49 - 2,34 (m, 2,5H), 2,10 - 1,82 (m, 3H). CL - EN (IEN, m/z, procedimiento K) Tr = 1,40 min - 359/361 (M + H)<sup>+</sup>. IEN-HRMS: Observado: 359,1086 calculado para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub><sup>35</sup>ClFN<sub>4</sub>O (M + H)<sup>+</sup>: 359.1069.

30 23. (S)-(3-Metil-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)(2-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)metanona (257)

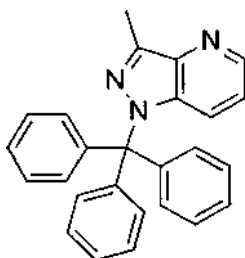


## 23.1. 3-Metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



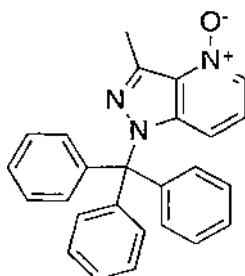
5 Una solución de 1-(3-fluoropiridin-2-il)etanona (1,00 g, 7,19 mmol) en monohidrato de hidrazina (12 ml, 247,00 mmol) se calentó a 130 °C durante 3 h en irradiación de microondas. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó por Biotage (columna SNAP 50 g, acetato de etilo/etanol 95/5 -> 70/30) para dar un sólido de color crema (575 mg, 60 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,87 (s a, 1H), 8,46 (dd, J = 4,3, 1,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 144,51, 142,04, 139,94, 133,42, 121,12, 118,49, 11,24. CLEM (Procedimiento M) Tr 0,52 min, [M+H]<sup>+</sup> 134; HRMS calc. para C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>: 134,0718, observado: 134.0726.

## 23.2. 3-Metil-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



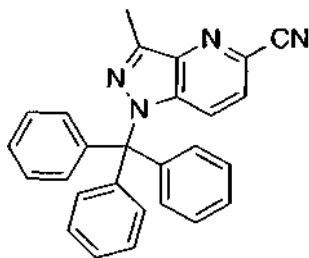
15 A una solución de 3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (497 mg, 3,73 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral; 300 mg, 7,50 mmol) y la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 20 min. Después, se añadió cloruro de tritilo (1,35 g, 4,84 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2,5 h. La reacción se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (5 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (75 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró al vacío y el residuo se purificó por Biotage (columna SNAP 50 g, ciclohexano/diclorometano 100/0 -> 50/50) para dar un sólido de color blanquecino (1,086 g, 77 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47 (dd, J = 4,4, 1,3 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 15H), 6,90 (dd, J = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144,43, 142,72 (3 x ArC), 142,66, 135,23, 130,46, 130,18 (6 x ArCH), 127,73 (6 x ArCH), 127,52 (3 x ArCH), 121,35, 119,81, 78,48, 11,32. CLEM (Procedimiento M) Tr 1,67 min, [M+H]<sup>+</sup> 376; HRMS calc. para C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>: 376,1814, observado: 376.1816.

## 23.3. 4-Óxido de 3-metil-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



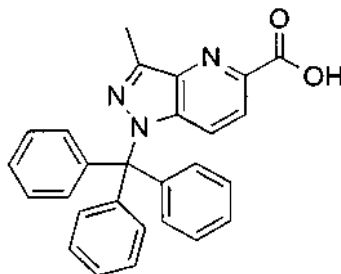
A una solución de 3-metil-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (108 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (0,8 ml) a 0 °C se añadió mCPBA (77 %; 80 mg, 0,36 mmol). Después, la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 1,5 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (3 x 10 ml). La capa orgánica se filtró a través de un separador de fases y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por Biotage (columna SNAP 10 g, diclorometano/acetato de etilo 100/0 -> 70/30) para dar un sólido de color blanco (94 mg, 83 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,35-7,29 (m, 9H), 7,21-7,18 (m, 6H), 6,75 (dd, J = 8,8, 6,0 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142,01 (3xArCH), 139,70, 138,83, 132,14, 130,26, 130,10 (6xArCH), 127,82 (6 x ArCH), 120,97, 113,41, 79,14, 14,26. CLEM (Procedimiento K) Tr 1,54 min, [M+H]<sup>+</sup> 392; HRMS calc. para C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>: 392,1757, observado: 392.1744.

10 23.4. 3-Metil-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carbonitrilo



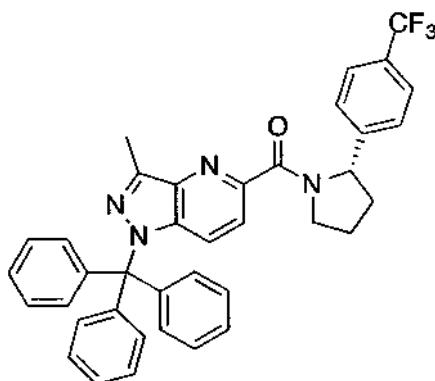
15 A una suspensión de 4-óxido de 3-metil-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (94 mg, 0,24 mmol) y trietilamina (0,05 ml, 0,36 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (1 ml) y diclorometano (0,2 ml) se añadió TMS-CN (0,07 ml, 0,52 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 h. Después, la mezcla se dejó enfriar a TA, se concentró al vacío y el residuo se purificó por Biotage (columna SNAP 10 g, diclorometano/acetato de etilo 100/0 -> 70/30) para dar un aceite incoloro (81 mg, 84 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 - 7,29 (m, 9H), 7,25 - 7,20 (m, 7H), 6,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H). CLEM (Procedimiento M) Tr 1,14 min (masa no encontrada; únicamente masa para tritilo).

23.5. Ácido 3-metil-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carboxílico



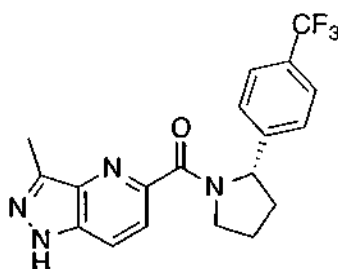
20 Se recogió 3-metil-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carbonitrilo (112 mg, 0,28 mmol) en etanol (1,5 ml) y se añadió NaOH 2 M (1 ml, 2,00 mmol). La mezcla resultante se calentó a 130 °C durante 1 h en irradiación de microondas. Después, el pH se ajustó a 3 con HCl 2 M y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de un separador de fases, se concentraron al vacío y el residuo se purificó por Biotage (columna SNAP 10 g, diclorometano/acetato de etilo 100/0 -> 75/25) para dar un sólido de color blanco (67 mg, 57 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,39-7,26 (m, 9H), 7,26-7,12 (m, 6H), 6,72 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H). CLEM (Procedimiento M) Tr 1,54 min, [M+Na]<sup>+</sup> 442; HRMS calc. para C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na: 442,1531, observado: 442.1542.

23.6. (S)-(3-Metil-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)(2-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)metanona



5 A una mezcla de ácido 3-metil-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-carboxílico (67 mg, 0,16 mmol) y clorhidrato de (S)-2-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina (70 mg, 0,28 mmol) en DMF (0,8 ml) se añadió HATU (95 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (0,3 ml, 1,72 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 18 h. Después, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por Biotage (columna SNAP 10 g, ciclohexano/acetato de etilo 100/0 -> 70/30) para dar el compuesto del título en forma de una mezcla de rotámeros (78 mg). CLEM (Procedimiento M) Tr 1,71 min, [M+H]<sup>+</sup> 617; HRMS calc. para C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>: 617,2528, observado: 617.2556.

23.7. (S)-(3-Metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)(2-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)metanona (257)

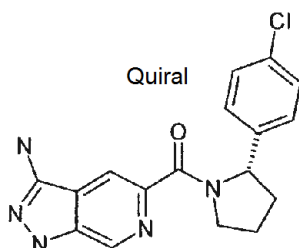


10

15 A una solución de (S)-(3-metil-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)(2-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)metanona (78 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (0,8 ml) se añadió TFA (0,2 ml, 2,60 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 45 min. Después, la reacción se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (6 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por Biotage (columna SNAP 10 g, ciclohexano/acetato de etilo 100/0 -> 0/100) para dar el compuesto del título en forma de una mezcla de rotámeros (46 mg, 97 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 2H), 8,00 - 7,55 (m, 3H), 7,47 - 7,42 (m, 4H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,02 - 5,97 (m, 1H), 5,47 (dd a, J = 7,8, 5,2 Hz, 1H), 4,45 (dt, J = 12,0, 6,9 Hz, 1H), 4,19 (dt, J = 12,4, 6,8 Hz, 1H), 4,08 - 4,01 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,51 - 2,42 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,10 - 1,98 (m, 4H), 1,96 - 1,89 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,01, 166,48, 148,93, 148,40, 148,00, 147,45 (2 x C), 144,98, 144,60, 138,60, 138,10, 133,43, 133,12, 129,10, 128,84, 128,59, 125,91 (4 x C), 125,51 (c, J = 3,8 Hz, 2 x C), 125,8 (c, J = 3,8 Hz, 2 x C), 123,14, 122,99, 122,26, 121,97, 117,95, 117,80, 65,88, 63,12, 62,14, 51,04, 48,52, 36,40, 34,15, 25,13, 21,35, 14,13, 10,93, 10,51. CLEM (Procedimiento M) Tr 1,31 min, [M+H]<sup>+</sup> 375; HRMS calc. para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>: 375,1433, observado: 375.1429.

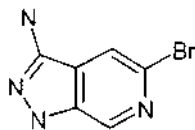
20

24. (3-Amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-[(S)-2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]- metanona (265)



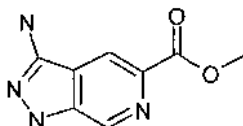
25

## 24.1. 5-Bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-ilamina



5 En un tubo de 10 ml cerrado herméticamente, se puso 2-bromo-5-fluoropiridin-4-carbonitrilo (700 mg, 3,13 mmol, 90 %), DMSO (5 ml) y  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (2,5 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a 120 °C. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de agua. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 20 ml de cloruro sódico, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se evaporaron a sequedad. Esto dio como resultado 600 mg (81 %) de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-amina en forma de un sólido de color amarillo.

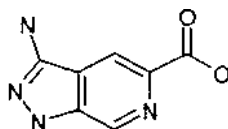
## 24.2. Éster metílico del ácido 3-amino-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-carboxílico



10 En un tanque a presión de 20 ml purgado y mantenido con una atmósfera de  $\text{CO(g)}$ , se puso 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-amina (600 mg, 2,53 mmol, 90 %),  $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (104 mg, 0,13 mmol), AcOK (498 mg, 5,07 mmol), metanol (5 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a 80 °C. La solución resultante se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se evaporó a sequedad. Esto dio como resultado 500 mg (72 %) de 3-amino-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color naranja.

15

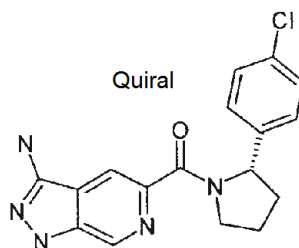
## 24.3. Ácido 3-amino-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-carboxílico



20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso LiOH (99,7 mg, 4,16 mmol), agua (3 ml), tetrahidrofurano (10 ml) y 3-amino-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-carboxilato de metilo (500 mg, 2,08 mmol, 80 %). La solución se agitó durante 20 h a 50 °C. La mezcla se concentró por evaporación y se añadieron 10 ml de agua. El valor del pH de la solución se ajustó a 2 con una solución de cloruro de hidrógeno (2 N). La mezcla se extrajo dos veces con 30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó dos veces con 20 ml de agua, se secó sobre sulfato sódico y después de filtración se evaporó a sequedad. Esto dio como resultado 400 mg (76 %) de ácido 3-amino-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo.

25

## 24.4. (3-Amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-[(S)-2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]- metanona (265)



30 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se puso ácido 3-amino-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-carboxílico (100 mg, 0,39 mmol, 70 %), 2-(4-clorofenil)pirrolidina (112 mg, 0,59 mmol), 4-dimetilaminopiridina (82,3 mg, 0,67 mmol), EDCI (215 mg, 1,12 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con metanol:diclorometano (3:10). El producto racémico en bruto se purificó por HPLC prep. (acetronitrilo/agua), seguido de una separación de HPLC prep. quiral

(Chiralpak IB4, 6\*250 mm, 5 µM, 100 % de metanol (0,1 % de dietilamina) para producir 13 mg (9 %) de (3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-[(S)-2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = 11,84 (s, 1H), 8,65-8,64 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,27 (s, 4H), 5,60-5,20 (m, 3H), 4,12-3,90 (m, 1H), 3,90-3,70 (m, 1H), 2,41-2,29 (m, 1H), 1,99-1,77 (m, 4H). CLEM (Procedimiento J) Tr 1,17 min, [M+H]<sup>+</sup> 342.

5 Los compuestos restantes se sintetizaron a partir de los ácidos carboxílicos descritos o disponibles en el mercado con aminas descritas o disponibles en el mercado como se describe en 2.2., seguido parcialmente de una separación quirál como se describe en 2.3 dado como resultado 2 o más enantiómeros distintos. De este modo, se sintetizaron los comps. 171-176, 179, 182, 185-188, 191-202, 204-205, 207-209, 211-215, 217-219, 221-241, 247-253, 258-259 y 261-264.

10 Actividad biológica

*Ensayo bioquímico de las actividades inhibitorias de la CDK8*

Ensayo de competición de unión de Lanthascreen basado en FRET: Una sonda competitiva ATP marcada con colorante servida como aceptador de FRET cuando se une a CDK8 marcada con un quelato de Eu de estreptavidina (a través de un anticuerpo anti His biotilado). El resultado fue una señal de fluorescencia en 647 nm. En caso esta sonda se sometió a competición mediante un inhibidor, tal señal ya no puede generarse más. La CDK8 usada para este ensayo puede una proteína co-expresada con CycC.

15 El procedimiento de ensayo para un ensayo en una placa de 1536 pocillos se realizó según lo que sigue: 2 µl de CDK8 / biotina-anti-His Ab / mezcla de SA-Eu en tampón de ensayo se pipetearon en los pocillos de una microplaca.

20 Se añadió 1 µl del compuesto en 20 mM de tampón de Hepes / 5 % de DMSO. La placa se agitó durante 30 seg y se incubó durante 20 min a TA.

Se añadieron 2 µl de sonda de Alexa647 en tampón de ensayo. La placa se agitó durante 30 seg de nuevo y se incubó durante 60 min a TA en la oscuridad.

A continuación, la placa se leyó sobre un Perkin Elmer Envision (modo LANCE/TRF, excitación 340 nm emisión 650 nm).

25 El tampón de ensayo fue de 50 mM Hepes, pH 7,5 (Merck n.º 1,10110), 10 mM de MgCl<sub>2</sub> (Merck n.º 1,05833), 1 mM de EGTA (Merck n.º 1,08435), 0,01 % de Brij-35 (Pierce n.º 28316).

Las concentraciones finales de los componentes de reacción en 5 µl de volumen de ensayo total fueron: 1 % de DMSO (Merck n.º 1,02950), 5 nM de CDK8 (CDK8/CycC Invitrogen n.º PV4402), 2 nM de biotina-a-His Ab (Invitrogen n.º PV6089), 2 nM de SA-Europium (Invitrogen n.º PV5899), 10 nM de indicador de Alexa647 (Invitrogen n.º PV5592).

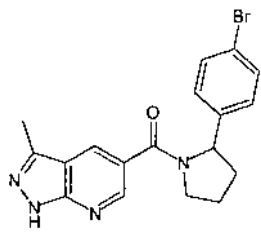
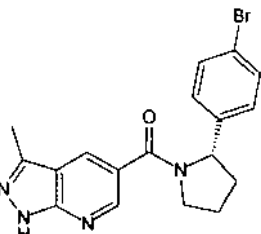
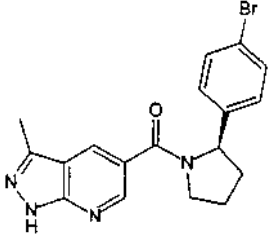
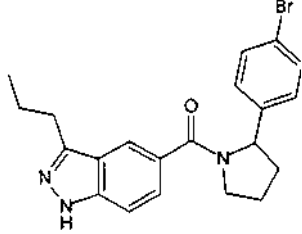
30 Las diluciones del compuesto para las curvas de respuesta a la dosis fueron de 30, 10, 3,2, 1, 0,32, 0,2, 0,032, 0,01, 0,0032, 0,001 µM (final) u óptima (como dilución 1:5) 30, 6, 1,2, 0,24, 0,048, 0,0096, 0,0019, 0,0004, 8e-5, 2e-5 µM. Las lecturas se ajustaron a curvas CI<sub>50</sub> usando Genedata Condoseo.

Para evaluar el potencial inhibitorio de los compuestos sobre la CDK8, se determinaron los valores IC<sub>50</sub>, como se muestra en la Tabla 1 a continuación, mediante la cual se usa la siguiente clasificación:

		CI <sub>50</sub>	<	10 nM	"A"
10 nM	≤	CI <sub>50</sub>	<	0,1 µM	"B"
0,1 µM	≤	CI <sub>50</sub>	<	1 µM	"C"
1 ≤	≤	CI <sub>50</sub>	<	10 µM	"D"

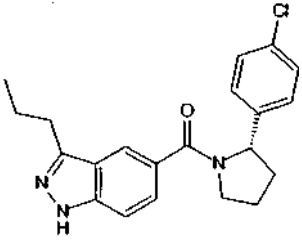
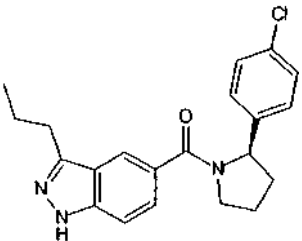
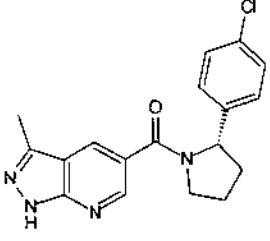
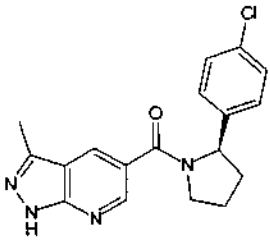
35

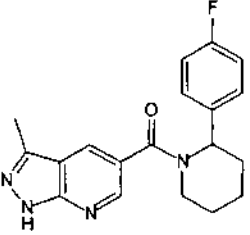
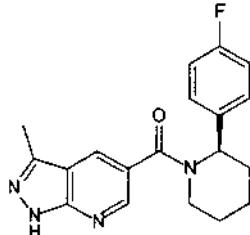
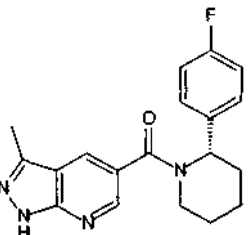
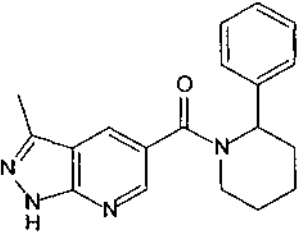
Tabla 1

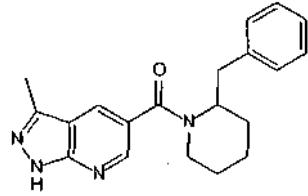
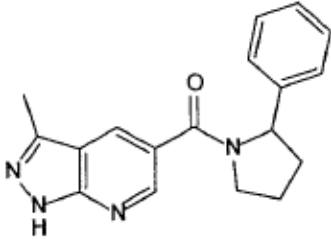
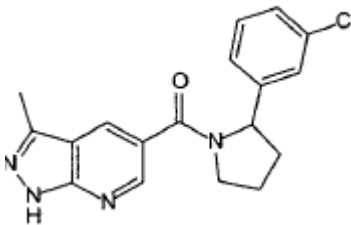
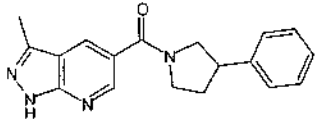
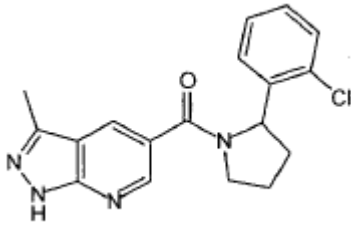
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
1		385, 387	2,03 (A)	A	[2-(4-Bromofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,50-13,19 (m, 1H), 8,75-6,91 (m, 6H), 5,22-4,92 (m, 1H), 4,03-3,51 (m, 2H), 2,58-2,30 (m, 4H), 2,01-1,64 (m, 3H).
2		385, 387	2,02 (A)	A	[(S)-2-(4-Bromofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,48-13,19 (m, 1H), 8,74-6,93 (m, 6H), 5,20-4,94 (m, 1H), 4,03-3,52 (m, 2H), 2,60-2,29 (m, 4H), 2,01-1,68 (m, 3H).
3		385, 387	2,03 (A)	C	[(R)-2-(4-Bromofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,50-13,18 (m, 1H), 8,76-6,89 (m, 6H), 5,22-4,94 (m, 1H), 4,03-3,52 (m, 2H), 2,59-2,30 (m, 4H), 2,00-1,68 (m, 3H).
4		412, 414	2,38 (A)	A	[2-(4-Bromofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-propil-1H-indazol-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 12,96-12,52 (m, 1H), 8,10-6,92 (m, 7H), 5,22-4,88 (m, 1H), 4,03-3,46 (m, 2H), 3,03-2,22 (m, 3H), 2,01-1,33 (m, 5H), 1,07-0,73 (m, 3H).

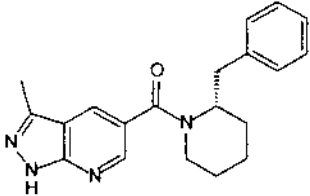
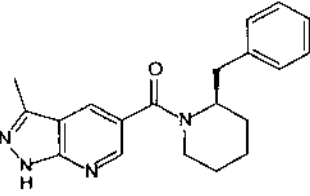
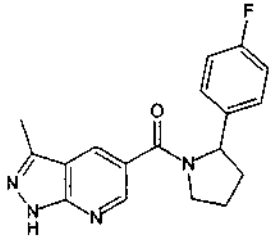
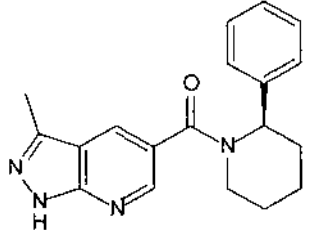


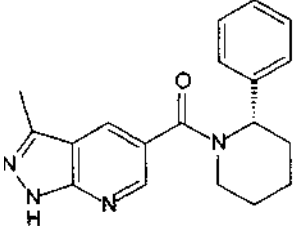
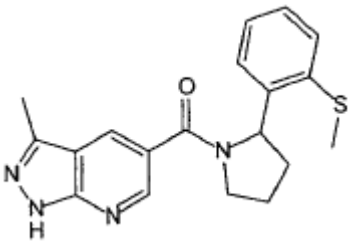
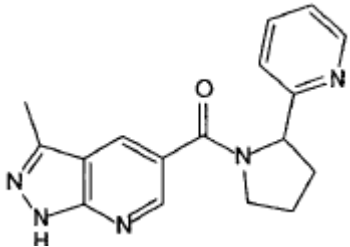
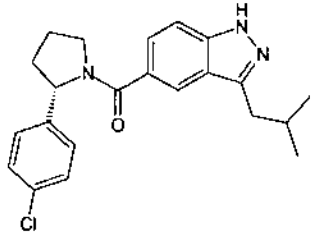
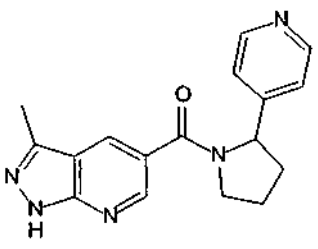
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
5		412, 414	2,38 (A)	A	[(S)-2-(4-Bromofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-propil-1H-indazol-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 12,89-12,62 (m, 1H), 8,09-6,99 (m, 7H), 5,20-4,89 (m, 1H), 3,98-3,48 (m, 2H), 3,02-2,21 (m, 3H), 2,00-1,36 (m, 5H), 1,05-0,76 (m, 3H).
6		412, 414	2,32 (A)	C	[(R)-2-(4-Bromofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-propil-1H-indazol-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 12,88-12,62 (m, 1H), 8,09-6,99 (m, 7H), 5,19-4,89 (m, 1H), 3,98-3,48 (m, 2H), 3,02-2,20 (m, 3H), 2,00-1,34 (m, 5H), 1,06-0,76 (m, 3H).
9		368	2,29 (A)	A	[2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-propil-1H-indazol-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 12,89-12,58 (m, 1H), 8,12-6,99 (m, 7H), 5,25-4,86 (m, 1H), 4,00-3,44 (m, 2H), 3,03-2,19 (m, 3H), 2,00-1,33 (m, 5H), 1,06-0,71 (m, 3H).
10		341	1,99 (A)	A	[2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,51-13,19 (m, 1H), 8,76-6,96 (m, 6H), 5,25-4,95 (m, 1H), 4,03-3,51 (m, 2H), 2,62-2,28 (m, 4H), 2,01-1,68 (m, 3H).

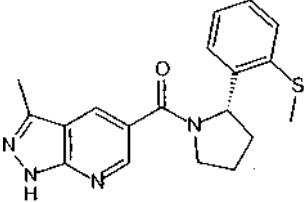
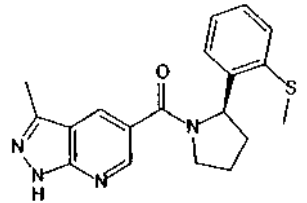
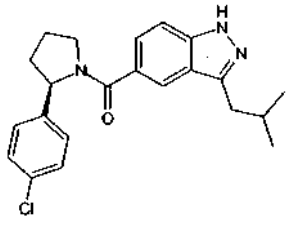
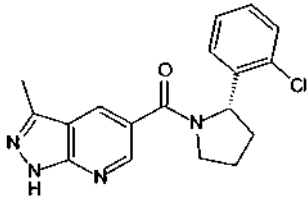
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
11		368	2,2 (A)	A	[(S)-2-(4-Clorofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-propil-1H-indazol-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 12,88-12,59 (m, 1H), 8,10-7,02 (m, 7H), 5,22-4,90 (m, 1H), 3,99-3,48 (m, 2H), 3,01-2,21 (m, 3H), 2,01-1,35 (m, 5H), 1,06-0,74 (m, 3H).
12		368	2,29 (A)	C	[(R)-2-(4-Clorofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-propil-1H-indazol-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 12,92-12,58 (m, 1H), 8,12-7,00 (m, 7H), 5,24-4,88 (m, 1H), 3,99-3,47 (m, 2H), 3,03-2,20 (m, 3H), 2,00-1,35 (m, 5H), 1,06-0,73 (m, 3H).
13		341	1,99 (A)	A	[(S)-2-(4-Clorofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,10 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,35-8,08 (m, 1H), 7,39-7,14 (m, 4H), 5,20-5,07 (m, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,73-3,62 (m, 1H), 2,53-2,33 (m, 4H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 1H).
14		341	1,98 (A)	C	[(R)-2-(4-Clorofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 90 °C) ppm = 13,10 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,34-8,08 (m, 1H), 7,44-7,14 (m, 4H), 5,21-5,06 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,74-3,59 (m, 1H), 2,53-2,34 (m, 4H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 1H).

N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
15		339	2,05 (A)	B	[2-(4-Fluorofenil)-piperidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,40 (s, 1H), 8,59-8,53 (m, 1H), 8,39-8,30 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 2H), 5,73-5,36 (m, 1H), 4,14-3,67 (m, 1H), 2,97-2,82 (m, 1H), 2,55-2,38 (m, 4H), 2,02-1,89 (m, 1H), 1,71-1,32 (m, 4H).
16		339	2,05 (A)		[(R)-2-(4-Fluorofenil)-piperidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,41 (s, 1H), 8,60-8,53 (m, 1H), 8,40-8,31 (m, 1H), 7,46-7,34 (m, 2H), 7,29-7,18 (m, 2H), 5,74-5,39 (m, 1H), 4,02-3,65 (m, 1H), 2,97-2,81 (m, 1H), 2,58-2,35 (m, 4H), 2,02-1,88 (m, 1H), 1,71-1,33 (m, 4H).
17		339	2,05 (A)	B	[(S)-2-(4-Fluorofenil)-piperidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,41 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,47-7,34 (m, 2H), 7,28-7,17 (m, 2H), 5,78-5,32 (m, 1H), 4,10-3,70 (m, 1H), 2,98-2,81 (m, 1H), 2,57-2,35 (m, 4H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,73-1,32 (m, 4H).
18		321	2,02 (A)	B	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-(2-fenil-piperidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,41 (s, 1H), 8,59-8,54 (m, 1H), 8,38-8,33 (m, 1H), 7,48-7,25 (m, 5H), 5,84-5,31 (m, 1H), 4,05-3,53 (m, 1H), 3,00-2,83 (m, 1H), 2,55-2,38 (m, 4H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,70-1,31 (m, 4H).

N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
19		335	1,99 (A)	C	(2-Bencil-piperidin-1-il)-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,31 (s, 1H), 8,30-6,70 (m, 7H), 5,07-2,59 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 1,96-1,27 (m, 6H).
20		307	1,82 (A)	A	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,47-13,19 (m, 1H), 8,75-7,82 (m, 2H), 7,45-6,98 (m, 5H), 5,26-4,96 (m, 1H), 4,04-3,53 (m, 2H), 2,63-2,26 (m, 4H), 2,00-1,70 (m, 3H).
21		341	1,96 (A)	B	[2-(3-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,53-13,26 (m, 1H), 8,75-7,85 (m, 2H), 7,50-6,97 (m, 4H), 5,18-4,98 (m, 1H), 4,09-3,25 (m, 2H), 2,58-2,30 (m, 4H), 1,99-1,67 (m, 3H).
22		307	1,89 (A)	B	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-(3-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,46-13,32 (m, 1H), 8,71-8,63 (m, 1H), 8,49-8,41 (m, 1H), 7,41-7,18 (m, 5H), 4,06-3,35 (m, 5H), 2,57-2,48 (m, 3H), 2,38-2,22 (m, 1H), 2,15-1,94 (m, 1H).
23		341	1,97 (A)	B	[2-(2-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,47-13,23 (m, 1H), 8,75-7,86 (m, 2H), 7,59-7,19 (m, 4H), 5,49-5,27 (m, 1H), 4,09-3,58 (m, 2H), 2,62-2,28 (m, 4H), 2,04-1,64 (m, 3H).

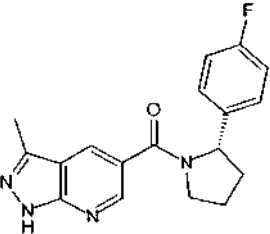
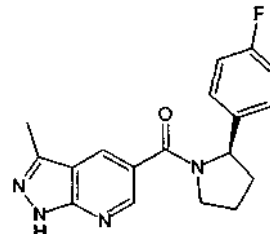
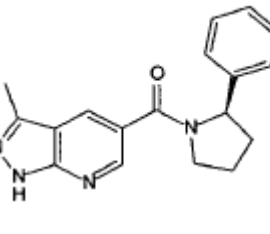
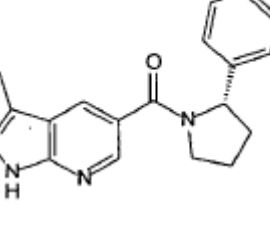
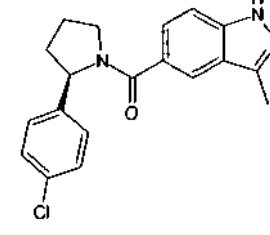
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
24		335	1,99 (A)	C	((S)-2-Bencil-piperidin-1-il)-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,30 (s, 1H), 8,24-6,76 (m, 7H), 5,29-3,60 (m, 2H), 3,28-2,58 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,90-1,35 (m, 6H).
25		335	1,99 (A)		((R)-2-Bencil-piperidin-1-il)-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,31 (s, 1H), 8,27-6,73 (m, 7H), 5,48-3,69 (m, 2H), 3,38-2,96 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,91-1,34 (m, 6H).
26		325	1,86 (A)	A	[2-(4-Fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,46-13,14 (m, 1H), 8,73-7,82 (m, 2H), 7,49-6,91 (m, 4H), 5,23-4,97 (m, 1H), 4,03-3,51 (m, 2H), 2,61-2,28 (m, 4H), 1,98-1,69 (m, 3H).
27		321	2,01 (A)		(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-((R)-2-fenil-piperidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,41 (s, 1H), 8,60-8,33 (m, 2H), 7,46-7,26 (m, 5H), 5,87-5,28 (m, 1H), 4,20-3,68 (m, 1H), 2,99-2,85 (m, 1H), 2,58-2,40 (m, 4H), 2,04-1,90 (m, 1H), 1,72-1,34 (m, 4H).

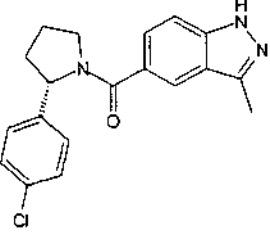
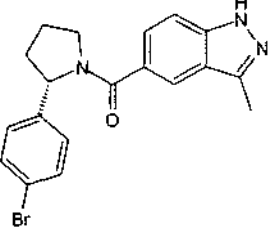
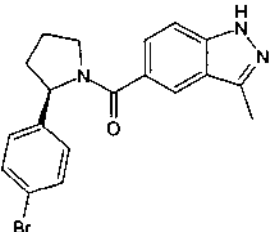
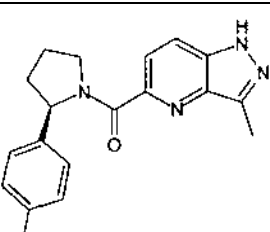
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
28		321	2,01 (A)	B	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-((S)-2-fenil-piperidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,40 (s, 1H), 8,61-8,33 (m, 2H), 7,47-7,25 (m, 5H), 5,81-5,36 (m, 1H), 4,10-3,68 (m, 1H), 3,00-2,83 (m, 1H), 2,56-2,39 (m, 4H), 2,03-1,89 (m, 1H), 1,71-1,32 (m, 4H).
29		353	1,95 (A)		(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[2-(2-metilsulfanil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,47-13,18 (m, 1H), 8,75-7,77 (m, 2H), 7,48-6,95 (m, 4H), 5,51-5,15 (m, 1H), 4,07-3,53 (m, 2H), 2,60-1,60 (m, 10H).
30		308	1,28 (A)	C	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-(2-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,48-13,17 (m, 1H), 8,77-6,92 (m, 6H), 5,30-4,99 (m, 1H), 3,99-3,56 (m, 2H), 2,62-2,30 (m, 4H), 2,01-1,79 (m, 3H).
31		382	2,13 (G)	A	[(S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il)-(3-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 12,54 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,40-7,07 (m, 6H), 5,09 (m, 1H), 3,83-3,53 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,09-1,75 (m, 4H), 0,85 (m, 6H).
32		308	1,15 (A)	C	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-(2-piridin-4-il-pirrolidin-1-il)-metanona	

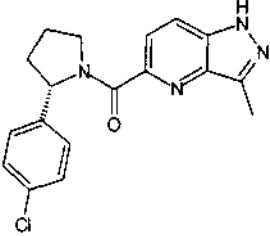
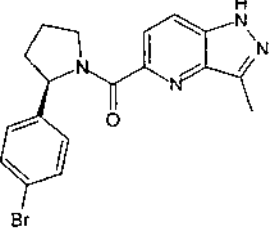
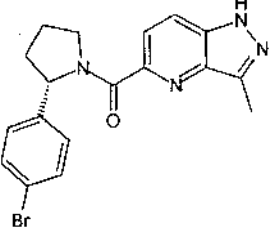
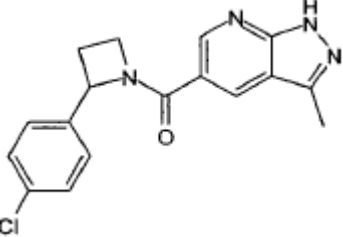
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
33		353	1,96 (A)	C	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[(S)-2-(2-metilsulfanil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	
34		353	1,96 (A)	C	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[(R)-2-(2-metilsulfanil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	
35		382	2,13 (G)		[(R)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-isobutil-1H-indazol-5-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, d <sub>6</sub> -DMSO-d <sub>6</sub> ): ppm = 12,54 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56-7,24 (m, 6H), 5,09 (m, 1H), 3,83-3,69 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,98-1,71 (m, 4H), 0,85 (m, 6H).
36		341	1,96 (A)	B	[(S)-2-(2-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,51-13,18 (m, 1H), 8,75-7,82 (m, 2H), 7,61-7,16 (m, 4H), 5,51-5,26 (m, 1H), 4,09-3,58 (m, 2H), 2,62-2,28 (m, 4H), 2,06-1,64 (m, 3H).

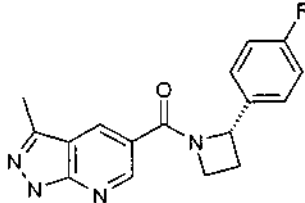
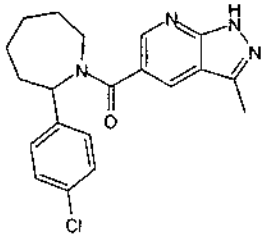
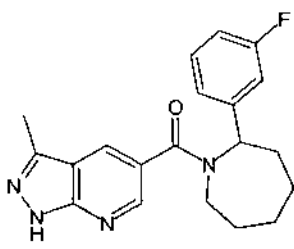
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
37		341	1,96 (A)	C	[(R)-2-(2-Clorofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,47-13,19 (m, 1H), 8,77-7,84 (m, 2H), 7,59-7,18 (m, 4H), 5,52-5,25 (m, 1H), 4,09-3,58 (m, 2H), 2,61-2,27 (m, 4H), 2,05-1,65 (m, 3H).
38		307	1,82 (A)	C	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-((R)-2-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,47-13,18 (m, 1H), 8,76-7,79 (m, 2H), 7,48-6,96 (m, 5H), 5,30-4,95 (m, 1H), 4,11-3,51 (m, 2H), 2,63-2,22 (m, 4H), 2,01-1,70 (m, 3H).
39		307	1,82 (A)	A	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-((S)-2-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,51-13,17 (m, 1H), 8,75-7,80 (m, 2H), 7,45-6,98 (m, 5H), 5,27-4,95 (m, 1H), 4,10-3,53 (m, 2H), 2,62-2,25 (m, 4H), 1,99-1,71 (m, 3H).
40		307	1,89 (A)	C	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-((R)-3-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,45-13,33 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,49-8,41 (m, 1H), 7,40-7,18 (m, 5H), 4,07-3,25 (m, 5H), 2,56-2,47 (m, 3H), 2,38-2,22 (m, 1H), 2,14-1,94 (m, 1H).
41		307	1,89 (A)	B	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-((S)-3-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,44-13,33 (m, 1H), 8,70-8,64 (m, 1H), 8,48-8,41 (m, 1H), 7,40-7,18 (m, 5H), 4,07-3,28 (m, 5H), 2,58-2,45 (m, 3H), 2,38-2,22 (m, 1H), 2,16-1,95 (m, 1H).

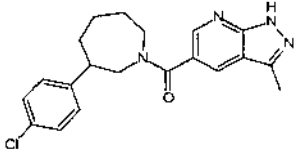
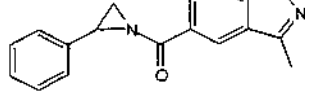
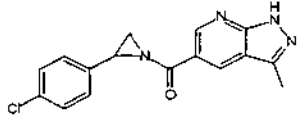
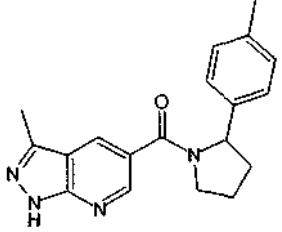
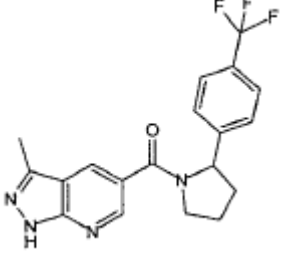


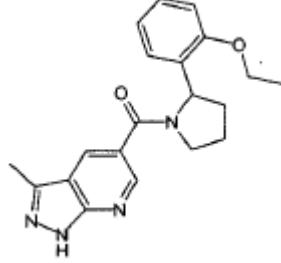
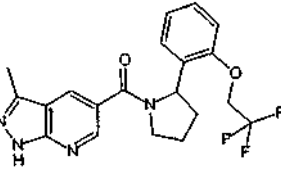
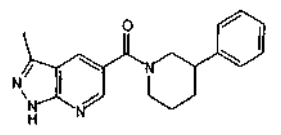
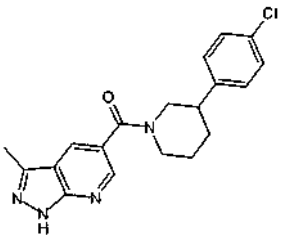
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
43		325	1,86 (A)	A	[(S)-2-(4-Fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,48-13,19 (m, 1H), 8,78-7,81 (m, 2H), 7,53-6,94 (m, 4H), 5,26-4,95 (m, 1H), 4,04-3,50 (m, 2H), 2,61-2,24 (m, 4H), 2,01-1,67 (m, 3H).
44		325	1,86 (A)	C	[(R)-2-(4-Fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,49-13,18 (m, 1H), 8,75-7,83 (m, 2H), 7,50-6,96 (m, 4H), 5,24-4,97 (m, 1H), 4,04-3,50 (m, 2H), 2,61-2,27 (m, 4H), 1,99-1,68 (m, 3H).
45		341	1,96 (A)	C	[(R)-2-(3-Clorofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,51-13,19 (m, 1H), 8,79-7,80 (m, 2H), 7,55-6,98 (m, 4H), 5,21-4,98 (m, 1H), 4,09-3,53 (m, 2H), 2,61-2,25 (m, 4H), 1,99-1,68 (m, 3H).
46		341	1,96 (A)	B	[(S)-2-(3-Clorofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,51-13,20 (m, 1H), 8,79-7,81 (m, 2H), 7,51-6,96 (m, 4H), 5,21-4,97 (m, 1H), 4,09-3,53 (m, 2H), 2,60-2,27 (m, 4H), 2,00-1,67 (m, 3H).
47		340	1,97 (D)	C	[(R)-2-(4-Clorofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-indazol-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 12,49 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,33-7,28 (m, 4H), 5,12 (s, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,48-2,40 (m, 3H), 2,38-2,34 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 3H)

N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
48		340	1,97 (D)	A	[(S)-2-(4-Clorofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-indazol-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 12,49 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,33-7,28 (m, 4H), 5,12 (s, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,48-2,40 (m, 3H), 2,38-2,34 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 3H)
49		384 / 386	2,00 (D)	A	[(S)-2-(4-Bromofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-indazol-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 12,50 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 4H), 7,22-7,20 (d, 2H), 5,10-5,08 (t, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,66-3,64 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 3H), 2,38-2,32 (m, 1H), 1,90-1,74 (m, 3H)
50		384 / 386	2,00 (D)	C	[(R)-2-(4-Bromofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-indazol-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 12,50 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 4H), 7,22-7,20 (d, 2H), 5,10 (s, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,66-3,65 (m, 1H), 2,48-2,45 (m, 3H), 2,40-2,31 (m, 1H), 1,90-1,72 (m, 3H)
51		341	1,87 (G)	C	[(R)-2-(4-Clorofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 12,74 (m, 1H), 7,93-7,05 (m, 6H), 5,78-5,28 (m, 1H), 4,13-3,88 (m, 2H), 2,57-2,25 (m, 4H), 1,91-1,89 (m, 3H)

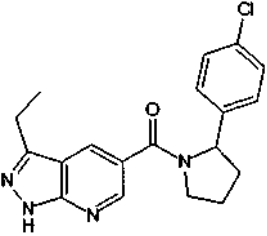
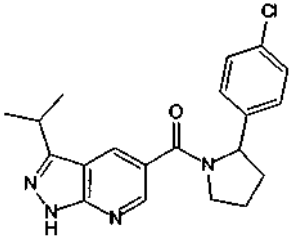
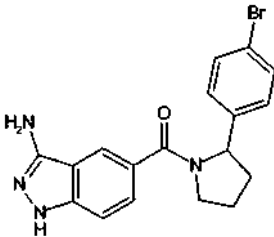
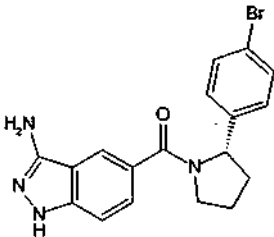
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
52		341	2,68 (I)	A	[(S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 12,76 (m, 1H), 7,93-7,04 (m, 6H), 5,77-5,28 (m, 1H), 4,14-3,87 (m, 2H), 2,57-2,35 (m, 4H), 1,91-1,89 (m, 3H)
53		386, 388	2,74 (I)	C	[(R)-2-(4-Bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 12,97-12,72 (m, 1H), 7,94-6,98 (m, 6H), 5,76-5,21 (m, 1H), 4,12-3,88 (m, 2H), 2,57-2,35 (m, 4H), 1,91 (m, 3H)
54		386, 388	2,74 (I)	A	[(S)-2-(4-Bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) pp = 12,77 (m, 1H), 7,71-6,99 (m, 6H), 5,76-5,26 (m, 1H), 4,13-3,88 (m, 2H), 2,57-2,35 (m, 4H), 1,91-1,89 (m, 3H)
55		327	1,82 (G)	B	[2-(4-Cloro-fenil)-azetidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,16 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,45-7,29 (m, 4H), 5,56-5,51 (m, 1H), 4,50-4,48 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 2,99-2,71 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,25-2,11 (m, 1H).

N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
56		311	1,79 (A)	B	[(S)-2-(4-Fluorofenil)-azetidín-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, T = 363K, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,15 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,57-7,37 (m, 2H), 7,24-7,00 (m, 2H), 5,55 (dd, J = 8,8, 6,0 Hz, 1H), 4,62-4,38 (m, 1H), 4,32-4,08 (m, 1H), 2,87-2,71 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,25-2,07 (m, 1H).
57		369	1,42 (J)	C	[2-(4-Cloro-fenil)-azepan-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 8,23 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,30-7,17 (m, 4H), 5,05 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,27-2,18 (m, 2H), 1,82-1,62 (m, 5H), 1,46-1,35 (m, 3H).
58		353	1,41 (D)	B	[2-(3-Fluoro-fenil)-azepan-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,40, 13,33 (2x s, 1H, proporción = 1:0,8 mezcla de rotámeros), 8,51, 8,34, 8,17, 7,83 (4x s, 2H, proporción 1:0,8 mezcla de rotámeros), 7,52-7,35 (m, 1H), 7,32-7,17 (m, 1H), 7,17-7,03 (m, 1H), 7,03-6,87 (m, 1H), 5,54, 4,73 (2x dd, J = 12,0, 5,4 Hz, J = 11,0, 6,5 Hz 1H, proporción 1:0,7 mezcla de rotámeros), 4,55-4,30, 3,90-3,64 (2x m, 1H, proporción 1:0,7 mezcla de rotámeros), 3,50-3,35, 3,23-3,01 (2x m, 1H, 1:0,7 mezcla de rotámeros), 2,54, 2,44-2,30 (1x s, 1x m, 4H), 1,96-1,26 (m, 7H).

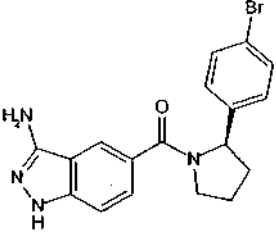
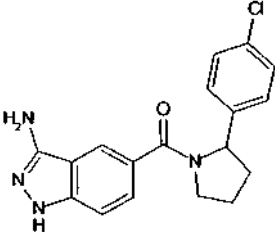
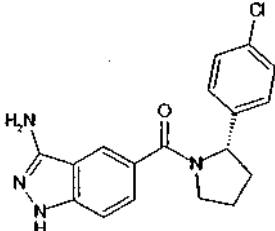
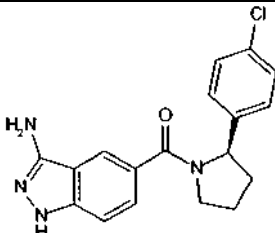
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
59		3690	1,37 (J)	B	[3-(4-Cloro-fenil)-azepan-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,11 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,27-7,22 (m, 4H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,91-1,72 (m, 5H), 1,55-1,51 (m, 1H).
60		279			(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-(2-fenil-aziridin-1-il)-metanona	
61		313			[2-(4-Cloro-fenil)-aziridin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	
62		321	1,31 (D)	A	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-(2-p-tolil-pirrolidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, T = 363K, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,07 (s, 1H), 8,61-8,42 (m, 1H), 8,30-8,02 (m, 1H), 7,21-6,94 (m, 4H), 5,18-4,98 (m, 1H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,75-3,60 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,98-1,82 (m, J = 5,9 Hz, 2H), 1,85-1,73 (m, 1H).
63		375	2,58 (B)	A	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	

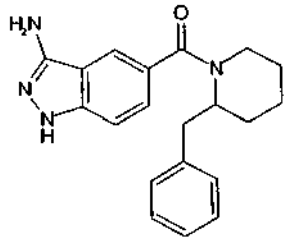
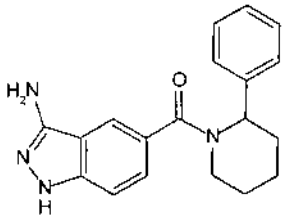
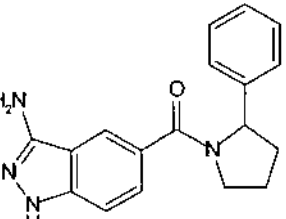
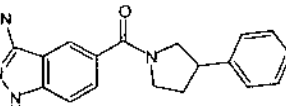
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
64		351	3,24 (F)		[2-(2-Etoxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,08 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,17-7,12 (m, 2H), 6,90-6,85 (m, 2H), 5,32 (s, 1H), 3,99-3,71 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,34-2,27 (m, 1H), 1,91-1,72 (m, 3H), 1,24 (s, 3H).
65		405	3,43 (F)	C	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,09 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 4,70-4,60 (m, 2H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,69 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,38-2,32 (m, 1H), 1,91-1,76 (m, 3H).
66		321	1,35 (D)	C	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-(3-fenil-piperidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,40 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65-6,83 (m, 5H), 4,91-4,25 (m, 1H), 3,94-3,47 (m, 1H), 3,28-2,70 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,07-1,50 (m, 4H).
67		355	3,64 (F)	B	[3-(4-Cloro-fenil)-piperidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,13 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,34-7,25 (m, 4H), 4,10 (m, 2H), 3,10-2,99 (m, 2H), 2,88-2,84 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,81-1,64 (m, 3H).

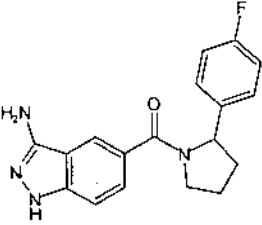
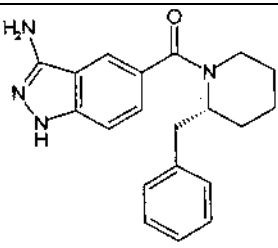
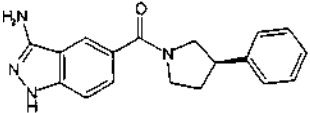
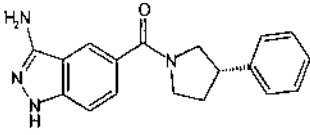
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
68		341	1,23 (J)	A	[3-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,13 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 4H), 3,94 (s, 1H), 3,69-3,60 (m, 2H), 3,55-3,43 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,33-2,26 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H).
69		359	1,88 (I)	B	[2-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,14 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,36-7,20 (m, 2H), 5,20-5,18 (m, 1H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,80-3,60 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 3H), 2,47-2,35 (m, 1H), 1,99-1,80 (m, 3H).
70		367	1,42 (D)	B	[2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,36, 13,22 (2x s, 1H, proporción = 2:1 mezcla de rotámeros), 8,75-8,62, 8,62-8,51, 8,34-8,17, 7,90-7,73 (4x m, 2H), 7,52-7,41, 7,41-7,33, 7,33-7,24, 7,16-7,00 (4x m, 4H), 5,23-5,09, 5,09-4,93 (2x m, 1H, proporción = 2:1 mezcla de rotámeros), 4,03-3,88, 3,88-3,73, 3,67-3,52 (3x m, 2H), 2,46-2,27, 2,15-2,02, 2,02-1,66 (3x m, 5H), 1,11-0,66 (m, 4H).
71		395	2,26 (A)	B	[2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,90, 8,55, 8,49, 7,84 (4x s, 2H, proporción = 2:3 mezcla de rotámeros), 7,46, 7,38, 7,23, 7,02 (2 x d, J = 8,2 Hz, 2 x d, J = 7,7 Hz, 4H, proporción = 2:3 mezcla de rotámeros), 5,23-5,10, 4,98-4,87 (2x m, 1H, proporción = 2:3 mezcla de rotámeros), 3,97 - 3,76, 3,66-3,24 (1x m, 1x m + HDO, 2H), 2,46-2,30 (m, 1H), 2,03 -1,68 (m, 3H).

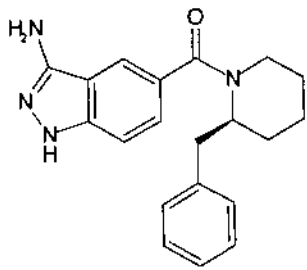
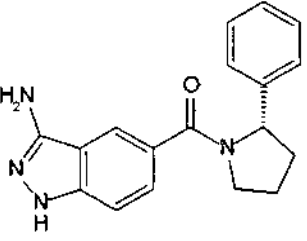
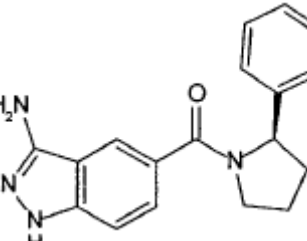
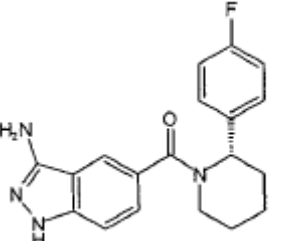
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
72		355			[2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	
73		387			[2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-isopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	
74		385, 387	1,93 (A)	A	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[2-(4-bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,73-11,37 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,57-6,92 (m, 6H), 6,06-5,18 (m, 2H), 5,14 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,98-3,54 (m, 2H), 2,44-2,33 (m, 1H), 1,95-1,66 (m, 3H).
76		385, 387	1,93 (A)	A	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[(S)-2-(4-bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,57 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,60-6,90 (m, 6H), 5,68-5,29 (m, 2H), 5,14 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,00-3,54 (m, 2H), 2,48-2,31 (m, 1H), 1,96-1,66 (m, 3H).

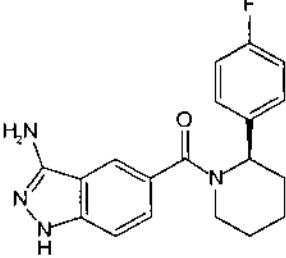
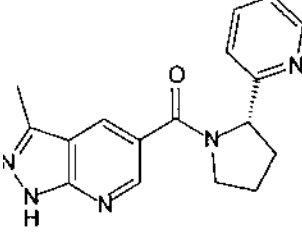
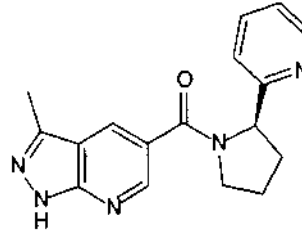


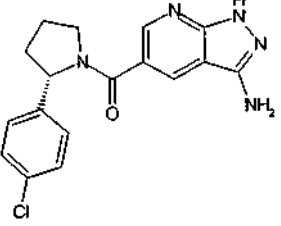
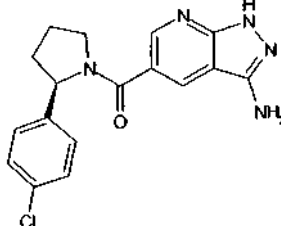
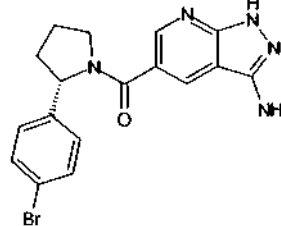
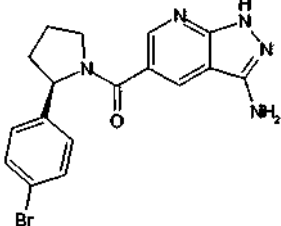
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
77		385, 387	1,93 (A)	C	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[(R)-2-(4-bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,57 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,61-6,91 (m, 6H), 5,70-5,29 (m, 2H), 5,14 (t, J = 7,0, 1H), 3,95-3,52 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 1H), 1,93-1,67 (m, 3H).
78		341	1,89 (A)	A	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,70-11,38 (m, 1H), 8,31-7,74 (m, 1H), 7,62-6,84 (m, 6H), 5,67-5,27 (m, 2H), 5,16 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,04-3,47 (m, 2H), 2,44-2,33 (m, 1H), 1,96-1,67 (m, 3H).
79		341	1,89 (A)	A	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[(S)-2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,62-11,37 (m, 1H), 8,34-7,72 (m, 1H), 7,63-6,88 (m, 6H), 5,57-5,26 (m, 2H), 5,19-5,02 (m, 1H), 3,96-3,52 (m, 2H), 2,44-2,33 (m, 1H), 1,95-1,68 (m, 3H).
80		341	1,89 (A)	C	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[(R)-2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,64-11,43 (m, 1H), 8,15-8,01 (m, 1H), 7,54-6,90 (m, 6H), 5,60-5,32 (m, 2H), 5,20-5,11 (m, 1H), 3,98-3,52 (m, 2H), 2,43-2,34 (m, 1H), 1,95-1,67 (m, 3H).

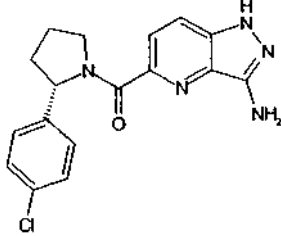
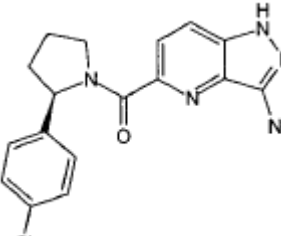
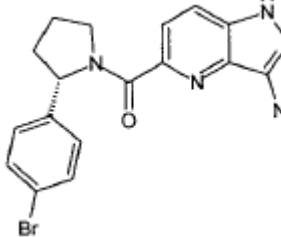
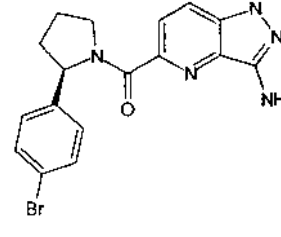
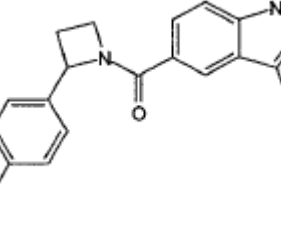
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
81		335	2,29 (B)	C	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-(2-bencil-piperidin-1-il)-metanona	
82		321	2,29 (B)	B	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-(2-fenil-piperidin-1-il)-metanona	
83		307	2,16 (B)	B	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona	
84		307	1,77 (A)	C	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-(3-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,68-11,49 (m, 1H), 8,06-7,99 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,40-7,18 (m, 6H), 6,01-5,09 (m, 2H), 4,06-3,38 (m, 5H), 2,37-2,18 (m, 1H), 2,15-1,92 (m, 1H).

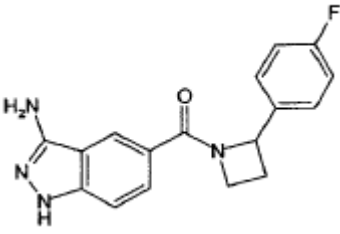
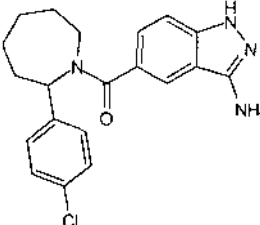
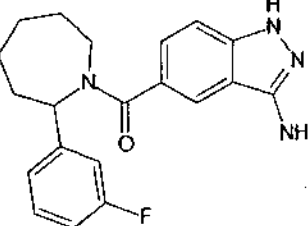
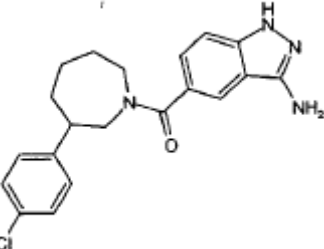
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
85		325	1,76 (A)	A	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,75-11,35 (m, 1H), 8,19-7,99 (m, 1H), 7,54-6,92 (m, 6H), 5,66-5,30 (m, 2H), 5,23-5,07 (m, 1H), 4,05-3,48 (m, 2H), 2,44-2,29 (m, 1H), 1,95-1,65 (m, 3H).
86		335	2,31 (B)	B	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-((S)-2-bencil-piperidin-1-il)-metanona	
87		307	1,78 (A)	C	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-((R)-3-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,55 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 8,7, 1,6, 1H), 7,41-7,17 (m, 6H), 5,47 (s, 2H), 4,01-3,38 (m, 5H), 2,35-2,21 (m, 1H), 2,15-1,92 (m, 1H).
88		307	1,78 (A)	C	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-((S)-3-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,55 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 8,6, 1,6, 1H), 7,40-7,18 (m, 6H), 5,47 (s, 2H), 4,03-3,34 (m, 5H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,16-1,93 (m, 1H).

N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
89		335	2,31 (B)	C	(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-((R)-2-bencil-piperidin-1-yl)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 90 °C) ppm = 11,30 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,29-7,07 (m, 6H), 6,94 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,04-3,91 (m, 1H), 3,15 (td, J = 13,2, 2,9 Hz, 1H), 3,08-2,97 (m, 1H), 2,92 (dd, J = 13,5, 7,9 Hz, 1H), 1,91-1,76 (m, 1H), 1,74-1,52 (m, 4H), 1,52-1,38 (m, 1H).
90		307	2,10 (B)	A	(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-((S)-2-fenil-piperidin-1-yl)-metanona	
91		307	2,10 (B)	B	(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-((R)-2-fenil-piperidin-1-yl)-metanona	
92		339	2,36 (B)	B	(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-[(S)-2-(4-fluoro-fenil)-piperidin-1-yl]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,57 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,41-7,19 (m, 6H), 5,63-5,54 (m, 1H), 5,52-5,45 (m, 2H), 3,98-3,82 (m, 1H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,46-2,38 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,47-1,34 (m, 1H).

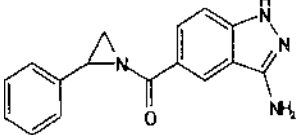
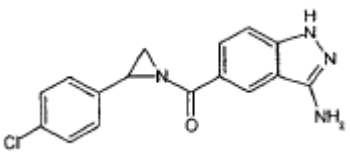
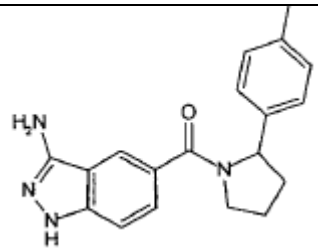
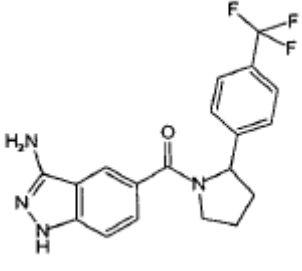
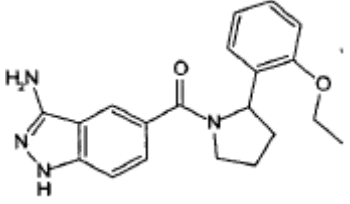
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
93		339	2,36 (B)		(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[(R)-2-(4-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,57 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,40-7,19 (m, 6H), 5,66-5,52 (m, 1H), 5,52-5,42 (m, 2H), 3,99-3,83 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,58-1,50 (m, 2H), 1,47-1,32 (m, 1H).
94		308	1,76 (A)		(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-((S)-2-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , temperatura: 363K) ppm = 13,11 (s, 1H), 8,81-8,36 (m, 2H), 8,36-7,97 (m, 1H), 7,81-7,56 (m, 1H), 7,46-6,92 (m, 2H), 5,31-5,15 (m, 1H), 3,92-3,80 (m, 1H), 3,80-3,63 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,45-2,36 (m, 1H), 2,05-1,87 (m, 3H).
95		308	1,76 (A)		(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-((R)-2-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , temperatura: 363K) ppm = 13,52-12,70 (m, 1H), 8,77-8,40 (m, 2H), 8,40-7,99 (m, 1H), 7,87-7,56 (m, 1H), 7,42-7,05 (m, 2H), 5,38-5,04 (m, 1H), 3,97-3,81 (m, 1H), 3,81-3,61 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,45-2,24 (m, 1H), 2,06-1,87 (m, 3H).

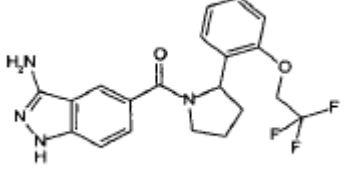
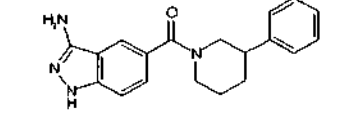
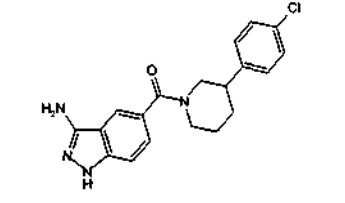
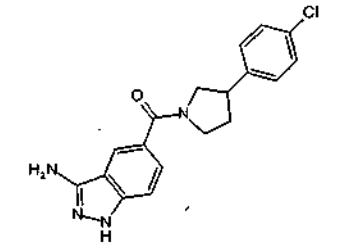
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
96		342	2,61 (E)	B	(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[(S)-2-(4-clorofenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): ppm = 11,91 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,30-7,29 (s, 4H), 5,40 (s, 2H), 5,18 (m, 1H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 3H)
97		342	2,61 (E)		(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[(R)-2-(4-clorofenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): ppm = 11,91 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 4H), 5,40 (s, 2H), 5,21-5,16 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,69-3,66 (m, 1H), 2,41-2,37 (m, 1H), 1,92-1,76 (m, 3H)
98		386, 388	1,61 (H)	B	(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[(S)-2-(4-bromofenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,91 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,4, 2H), 7,22 (d, J = 8,1, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,19-5,15 (m, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 2,41-2,37 (m, 1H), 1,91-1,77 (m, 3H)
99		386, 388	1,61 (H)		(3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[(R)-2-(4-bromofenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,91 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,1, 2H), 7,22 (d, J = 7,8, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,19-5,15 (m, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,69-3,63 (m, 1H), 2,41-2,34 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 3H)

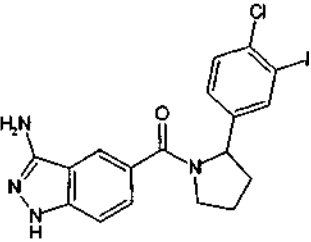
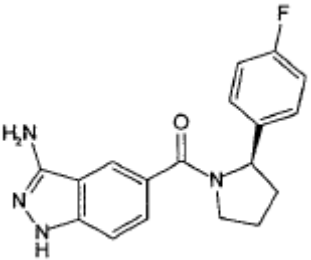
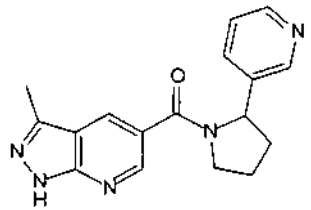
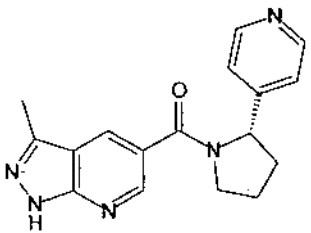
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
100		342			(3-Amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-[(S)-2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	
101		342			(3-Amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-[(R)-2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	
102		386, 388			(3-Amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-[(S)-2-(4-bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	
103		366, 388			(3-Amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-[(R)-2-(4-bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	
104		327	1,07 (F)	B	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[2-(4-cloro-fenil)-azetidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,38 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,50-7,35 (m, 5H), 7,20-7,17 (m, 1H), 5,51-5,49 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,17-4,15 (m, 1H), 2,88-2,65 (m, 1H), 2,20-2,03 (m, 1H).

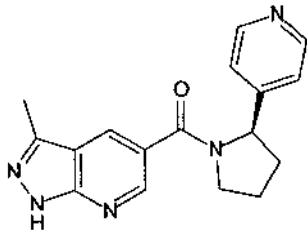
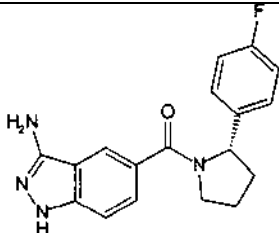
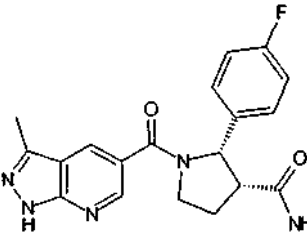
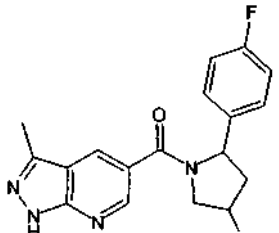
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
105		311	1,21 (D)	B	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[2-(4-fluoro-fenil)-azetidín-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,61 (s, 1H), 8,39-7,89 (m, a, 1H), 7,73-7,33 (m, a, 3H), 7,33-6,76 (m, a, 3H), 5,82-5,30 (m, a, 3H), 4,90-4,35 (m, a, 1H), 4,35-4,03 (m, a, 1H), 2,87-2,62 (m, a, 1H), 2,26-1,94 (m, a, 1H).
106		369	1,34 (J)	C	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[2-(4-cloro-fenil)-azepán-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,29 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,37-7,26 (m, 2H), 7,19-7,10 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,30-3,90 (m, 1H), 3,24-3,10 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 2H), 2,00-1,35 (m, 7H).
107		353	1,99 (A)	C	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[2-(3-fluoro-fenil)-azepán-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm - 11,54, 11,49 (2x s, 1H, proporción 1:1 mezcla de rotámeros), 7,79, 7,66 (2x s, 1H, proporción 1:1 mezcla de rotámeros), 7,53-7,33, 7,33-7,12, 7,12-7,01, 7,01-6,70 (4x m, 6H) 5,65-5,50, 4,95 -4,74 (2x m, 1H, proporción 1:1 mezcla de rotámeros), 5,46, 5,36 (2x s, 2H, proporción 1:1 mezcla de rotámeros), 4,53-4,23, 3,89-3,68 (2x m, 1H, proporción 1:1 mezcla de rotámeros), 3,50 - 3,15, 2,99-2,84 (1x m +H <sub>2</sub> O, 1x m, 1H), 2,47-2,26 (m, 1H), 2,02 - 1,14 (m, 7H).
108		369	1,30 (F)		(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[3-(4-cloro-fenil)-azepán-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm= 11,30 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,32-7,15 (m, 6H), 5,16 (s, 2H), 4,05-3,82 (m, 1H), 3,81-3,55 (m, 1H), 3,54-3,35 (m, 1H), 3,34-3,12 (m, 1H), 3,12-2,90 (m, 1H), 1,93-1,60 (m, 5H), 1,75-1,72 (m, 1H).

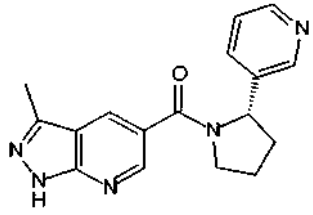
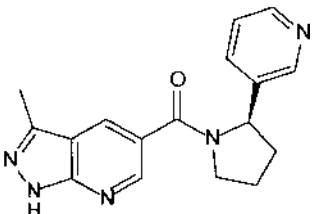
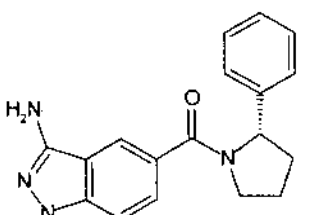
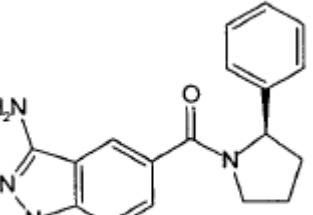


N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
109		279			(3-Amino-1H-indazol-5-il)-(2-fenil-aziridin-1-il)-metanona	
110		313			(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[2-(4-cloro-fenil)-aziridin-1-il]-metanona	
111		321			(3-Amino-1H-indazol-5-il)-(2-p-tolil-pirrolidin-1-il)-metanona	
112		375	1,98 (A)	B	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , T = 363K) ppm = 11,35 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,40-5,24 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,95-3,82 (m, 1H), 3,75-3,61 (m, 1H), 2,49-2,37 (m, 1H), 2,03-1,71 (m, 3H).
113		351	1,10 (F)	C	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[2-(2-etoxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,28 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,17-7,12 (m, 3H), 6,92-6,85 (m, 2H), 5,40-5,38 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,05-4,01 (m, 2H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,66-3,64 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,40-1,20 (m, 3H).

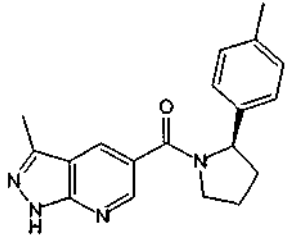
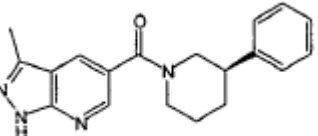
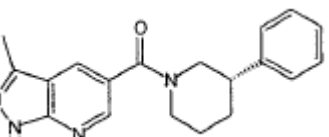
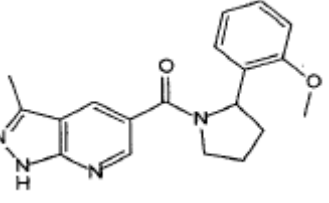
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
114		405	1,23 (F)	C	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-{2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-pirrolidin-1-il}-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,32 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,42-7,30 (m, 1H), 7,29-7,12 (m, 3H), 7,10-6,99 (m, 2H), 5,49-5,38 (m, 1H), 5,25-
115		321	1,21 (J)	C	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[3-(4-cloro-fenil)-piperidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,33 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,33-7,25 (m, 6H), 5,17 (s, 2H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,10-3,03 (m, 1H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,10-1,88 (m, 1H), 1,88-1,50 (m, 3H).
116		355	1,21 (F)	C	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[3-(4-cloro-fenil)-piperidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,33 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,33-7,25 (m, 6H), 5,17 (s, 2H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,10-3,03 (m, 1H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,10-1,88 (m, 1H), 1,88-1,50 (m, 3H).
117		341	1,15 (F)	B	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[3-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,33 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,45-7,21 (m, 6H), 5,19 (s, 2H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,89-3,63 (m, 2H), 3,59-3,41 (m, 2H), 3,38-3,28 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H).

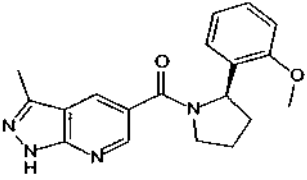
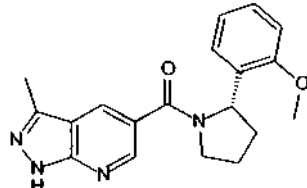
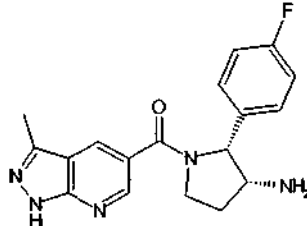
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
118		359	2,98 (F)		(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,37 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,29-7,16 (m, 3H), 5,22 (s, 3H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,68-3,66 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 3H).
120		325	2,27 (B)	C	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[(R)-2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 363K) ppm = 7,96 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32-7,23 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,32-5,07 (m, 1H), 3,95-3,77 (m, 1H), 3,71-3,57 (m, 1H), 2,44-2,27 (m, 1H), 2,01-1,69 (m, 3H).
121		308	1,65 (B)		(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-(2-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il)-metanona	
122		308	0,90 (D)	C	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-((S)-2-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 363K) ppm = 13,12 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,46-7,13 (m, 2H), 5,27-5,06 (m, 1H), 3,95-3,80 (m, 1H), 3,79-3,61 (m, 1H), 2,56-2,38 (m, 4H), 2,02-1,85 (m, 2H), 1,85-1,70 (m, 1H).

N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
123		308	0,90 (D)		(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-((R)-2-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 363K) ppm = 13,12 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,41-7,13 (m, 2H), 5,31-5,04 (m, 1H), 3,99-3,77 (m, 1H), 3,77-3,59 (m, 1H), 2,63-2,33 (m, 4H), 2,05-1,86 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 1H).
124		325	2,27 (B)	B	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[(S)-2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 363K) ppm = 7,97 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,32-7,22 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,24-5,09 (m, 1H), 3,89-3,76 (m, 1H), 3,69-3,55 (m, 1H), 2,44-2,27 (m, 1H), 2,01-1,67 (m, 3H).
125		368	1,33 (A)		Amida del ácido (2S,3R)-2-(4-fluoro-fenil)-1-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonil)-pirrolidin-3-carboxílico	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, 363 K, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,13 (s, 1H), 8,59-8,28 (m, 1H), 7,35-7,08 (m, 2H), 7,09-6,96 (m, 3H), 5,65-5,21 (m, 1H), 4,18-3,93 (m, 1H), 3,80-3,61 (m, 1H), 3,36-3,24 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,39-2,26 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 1H).
127		341	2,06 (B)	C	[2-(4-Fluoro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il]-[3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d, 363K) ppm = 13,13 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,44-7,27 (m, 2H), 7,10-6,99 (m, 2H), 5,16 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,41-4,27 (m, 1H), 3,92-3,80 (m, 1H), 3,69 (dd, J = 10,8, 6,5 Hz, 1H), 2,64 (ddd, J = 14,2, 8,1, 6,4 Hz, 1H), 1,81 (dt, J = 12,8, 7,2 Hz, 1H).

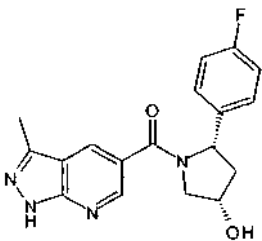
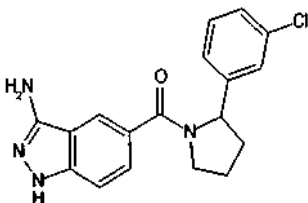
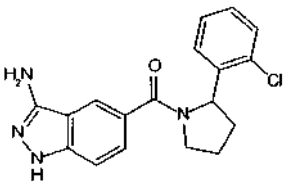
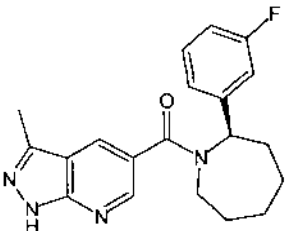
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
129		308	1,65 (B)	C	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-((S)-2-piridin-3-il-pirrolidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 363K) ppm = 13,14 (s, 1H), 8,75-8,46 (m, 2H), 8,42 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,37-8,14 (m, 1H), 7,82-7,57 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 5,22 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,99-3,85 (m, 1H), 3,82-3,61 (m, 1H), 2,63-2,34 (m, 4H), 2,08-1,78 (m, 3H).
130		308	1,65 (B)	C	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-((R)-2-piridin-3-il-pirrolidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 363K) ppm = 13,14 (s, 1H), 8,65-8,46 (m, 2H), 8,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,37-8,18 (m, 1H), 7,80-7,63 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 5,22 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,01-3,88 (m, 1H), 3,79-3,63 (m, 1H), 2,58-2,39 (m, 4H), 2,06-1,79 (m, 3H).
131		307	0,88 (C)	C	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-((S)-2-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,91-11,34 (m, 1H), 8,15-7,94 (m, 1H), 7,57-7,41 (m, 1H), 7,41-7,17 (m, 6H), 6,23-4,92 (m, 2H), 4,04-3,20 (m, 5H), 2,36-1,91 (m, 2H).
132		307	0,89 (C)	C	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-((R)-2-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,90-11,30 (m, 1H), 8,15-7,94 (m, 1H), 7,55-7,41 (m, 1H), 7,40-7,17 (m, 6H), 6,02-5,30 (m, 2H), 4,04-3,25 (m, 5H), 2,40-1,91 (m, 2H).

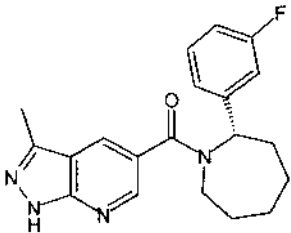
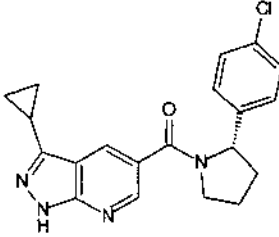
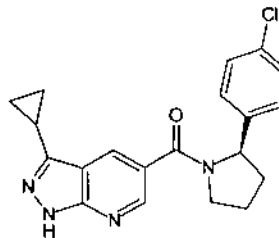
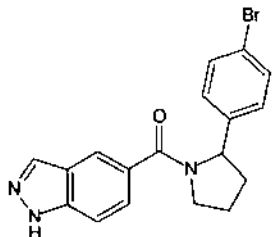
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
133		308	1,64 (B)		(3-Amino-1H-indazol-5-il)-(2-piridin-2-il)-pirrolidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, Intercambio de DMSO-d <sub>6</sub> - TFA) ppm = 8,93 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,67-8,57 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,05-7,94 (m, 2H), 7,61-7,54 (m, 1H), 5,53-5,39 (m, 1H), 4,17-4,01 (m, 1H), 3,86-3,68 (m, 1H), 2,71-2,52 (m, 1H), 2,16-1,96 (m, 3H).
134		311	1,20 (D)	B	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[(S)-2-(4-fluoro-fenil)-azetidín-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, T = 363K, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,39 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,18-7,09 (m, 2H), 5,58-5,50 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,59-4,45 (m, 1H), 4,22-4,11 (m, 1H), 2,85-2,71 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H).
135		311	1,20 (D)	C	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[(R)-2-(4-fluoro-fenil)-azetidín-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,60 (s, 1H), 8,26-8,06 (m, 1H), 7,67-7,35 (m, 3H), 7,35-7,01 (m, 3H), 5,66-5,38 (m, 3H), 4,86-4,37 (m, 1H), 4,30-4,04 (m, 1H), 2,92-2,68 (m, 1H), 2,22-2,04 (m, 1H).
136		321	1,32 (D)	A	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[(S)-2-p-tolil-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, T = 363K, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,10 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,11 (s, 4H), 5,20-5,05 (m, 1H), 3,93-3,80 (m, 1H), 3,78-3,65 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,43-2,33, 1,99-1,76 (2x m, 4H).

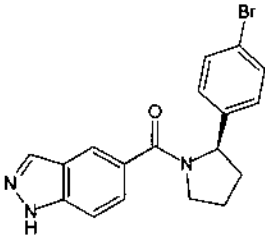
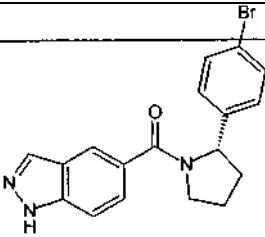
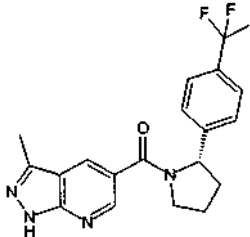
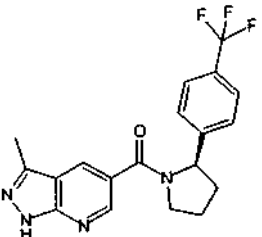
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
137		321	1,32 (D)	D	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-((R)-2-p-tolil-pirrolidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, T = 363K, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,06 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,23-7,01 (m, 4H), 5,14-5,01 (m, 1H), 3,91-3,77 (m, 1H), 3,77-3,60 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,96-1,84, 1,84-1,72 (m, 1H).
138		321	1,33 (D)		(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-((R)-3-fenil-piperidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,40 (s, 1H), 8,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,46-7,09 (m, 5H), 4,82-4,29 (m, 1H), 3,92-3,47 (m, 1H), 3,27-2,74 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,87-1,71 (m, 2H), 1,71-1,54 (m, 1H).
139		321	1,33 (D)	C	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-((S)-3-fenil-piperidin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,40 (s, 1H), 8,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,47-7,05 (m, 5H), 4,74-4,33 (m, 1H), 3,95-3,46 (m, 1H), 3,27-2,74 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,87-1,70 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 1H).
141		337	1,29 (D)	C	[2-(2-Metoxifenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona.	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,40, 13,24 (2x s, 1H, proporción = 3:2 mezcla de rotámeros), 8,69, 8,54, 8,23, 7,83 (4x s, 2H), 7,37-7,27, 7,27-7,08, 7,04-6,97, 6,97-6,89, 6,83-6,73 (5x m, 4H), 5,52-5,38, 5,23-5,11 (2x m, 1H, proporción = 3:2 mezcla de rotámeros), 4,00-3,90, 3,84-3,76, 3,61-3,50 (3x m, 2H), 3,86, 3,48 (2x s, 3H), 2,56, 2,30 (2x s, 3H), 2,38-2,20, 2,03-1,60 (2x m, 4H).

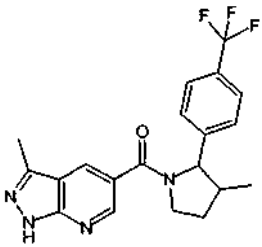
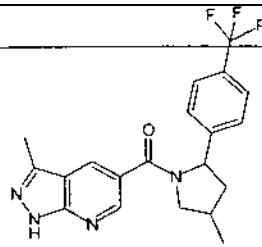
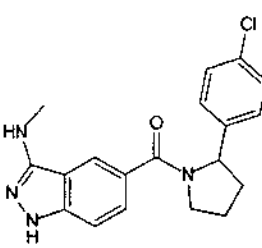
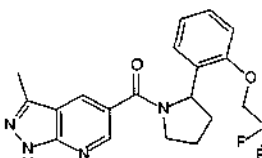
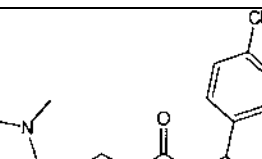
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
142		337	1,28 (D)		[(R)-2-(2-Metoxifenil)pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, T = 363K, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,05 (s, 1H), 8,59-8,29 (m, 1H), 8,29-7,87 (m, 1H), 7,27-7,10 (m, 2H), 6,98-6,77 (m, 2H), 5,44-5,22 (m, 1H), 3,92-3,51 (m, 5H), 2,43 (s, 3H), 2,39-2,24, 1,95-1,85, 1,78-1,67 (3x m, 4H).
143		337	1,28 (D)	B	[(S)-2-(2-Metoxifenil)pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,42, 13,26 (2x s, 1H, proporción 3:2, mezcla de rotámeros), 8,70, 8,55, 8,24, 7,84 (4x s, 2H, proporción 3:2, mezcla de rotámeros), 7,49-7,28, 7,28-7,09, 7,09-6,99, 6,99-6,87, 6,87-6,66 (5x m, 4H), 5,67-5,31, 5,31-5,02 (2x m, 1H, proporción 3:2, mezcla de rotámeros), 4,05-3,67, 3,67-3,43 (2x m+s, 5H), 2,57, 2,45-2,17 (1x s + 1x m+s, 4H), 2,07-1,55 (m, 3H).
144		340	1,08 (A)	B	[(2R,3R)-3-Amino-2-(4-fluoro-fenil)pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, T = 363K, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,12 (s, 1H), 8,66-8,40 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,39-7,18 (m, 2H), 7,18-7,00 (m, 2H), 5,19-4,71 (m, 1H), 4,05-3,85 (m, 1H), 3,78-3,59 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,75-1,58 (m, 1H).

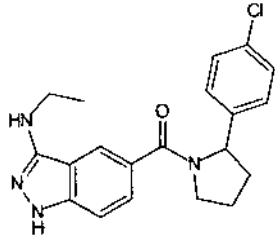
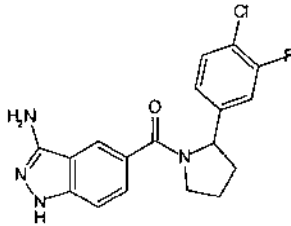
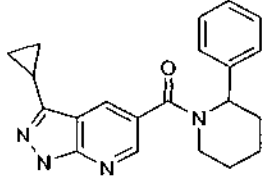
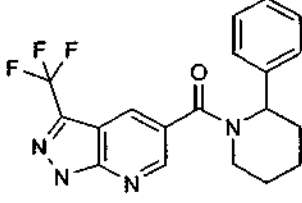


N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
145		341	1,13 (D)	C	[(2S,4S)-2-(4-Fluoro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	
147		342	2,38 (B)	C	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[2-(3-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	
148		341	2,37 (B)	C	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[2-(2-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	
149		353	1,40 (D)		[(R)-2-(3-Fluoro-fenil)-azepan-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,39, 13,34 (2x s, 1H, proporción 1:0,8, mezcla de rotámeros), 8,51, 8,34, 8,18, 7,83 (4x d, J = 1,7 Hz, 2H, proporción 1:0,8 mezcla de rotámeros), 7,51-7,34, 7,24-7,19, 7,18-7,04, 6,97-6,88 (4x m, 4H), 5,54-5,15, 5,15-4,73 (2x dd, J = 11,0, 6,1 Hz, 1H, proporción 1:0,8, mezcla de rotámeros), 4,51-4,12, 4,12-3,76 (2x d, J = 14,6 Hz, 1H, proporción 1:0,8 mezcla de rotámeros), 3,45 -3,25, 3,19-3,07 (2x m + H <sub>2</sub> O, 1H), 2,55, 2,45 -2,37 (1x s, 1x m, 4H), 2,02-1,21 (m, 7H).

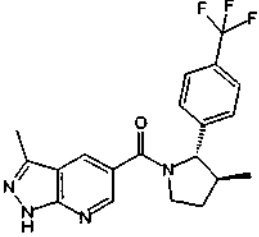
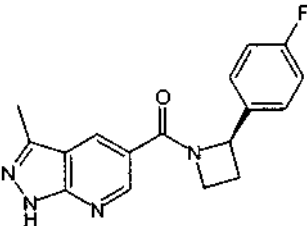
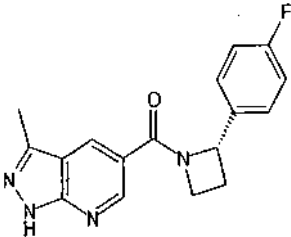
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
150		353	1,40 (D)	C	[(S)-2-(3-Fluorofenil)-azepan-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,46-13,28 (m, 1H), 8,53-8,48, 8,36-8,32, 8,20-8,15, 7,85-7,80 (4x m, 1H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,28-7,18 (m, 1H), 7,15-7,03 (m, 1H), 7,02-6,90 (m, 1H), 5,59-5,47, 4,77-4,67 (2x m, 1H, proporción = 3:4 mezcla de rotámeros), 4,47-4,34, 3,82-3,69 (2x m, 1H, proporción = 3:4 mezcla de rotámeros), 3,44-3,34, 3,16-3,07 (2x m, 1H, proporción = 3:4 mezcla de rotámeros), 2,54, 2,44-2,29, 1,99-1,27 (1x s, 2x m, 11H).
152		367	1,41 (D)	A	[(S)-2-(4-Clorofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, T = 363K, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,08 (s, 1H), 8,62-8,47 (m, 1H), 8,34-8,08 (m, 1H), 7,38-7,22 (m, 4H), 5,21-5,07 (m, 1H), 3,94-3,82 (m, 1H), 3,80-3,66 (m, 1H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,35-2,19 (m, 1H), 2,01-1,87 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,06-0,97 (m, 2H), 0,97-0,86 (m, 2H).
153		367	1,41 (D)	C	[(R)-2-(4-Clorofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,37, 13,24 (2x s, 1H) proporción 2, 5:1 mezcla de rotámeros, 8,71, 8,57, 8,29, 7,84 (4x s, 2H) proporción 2, 5:1 mezcla de rotámeros, 7,58-7,21, 7,21-6,99 (2x m, 4H), 5,34-5,09, 5,09-4,83 (2x m, 1H) proporción 2,5:1 mezcla de rotámeros, 4,05-3,90, 3,90-3,71, 3,71-3,48 (3x m, 2H), 2,49-2,22, 2,20-2,02, 2,02-1,61 (3x m, 5H), 1,19-0,62 (m, 4H).
154		370, 372	1,41 (D)	B	[2-(4-Bromofenil)-pirrolidin-1-il]-(1H-indazol-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 363K) δ 12,97 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,62-7,33 (m, 4H), 7,33-7,12 (m, 2H), 5,22-5,09 (m, 1H), 3,92-3,74 (m, 1H), 3,74-3,53 (m, 1H), 2,45-2,28 (m, 1H), 2,03-1,67 (m, 3H).

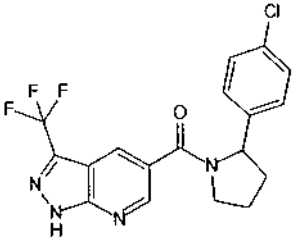
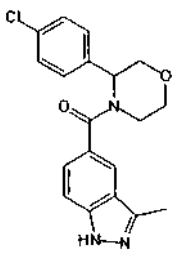
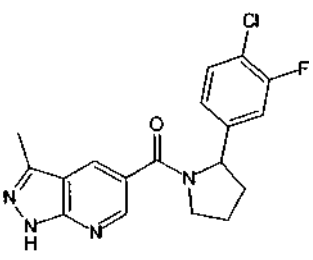
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
155		370, 372	1,39 (D)		[(R)-2-(4-Bromofenil)-pirrolidin-1-il]-(1H-indazol-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, T = 363K, DMSO-d <sup>6</sup> ) ppm = 12,98 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,56-7,40 (m, 4H), 7,29-7,17 (m, 2H), 5,20-5,10 (m, 1H), 3,88-3,77 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 1H), 2,47-2,35 (m, 1H), 1,96-1,73 (m, 3H).
156		370, 372	1,39 (D)	B	[(S)-2-(4-Bromofenil)-pirrolidin-1-il]-(1H-indazol-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, T = 363K, DMSO-d <sup>6</sup> ) ppm = 12,98 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,59-7,36 (m, 4H), 7,34-7,13 (m, 2H), 5,21-5,10 (m, 1H), 3,89-3,77 (m, 1H), 3,72-3,57 (m, 1H), 2,47-2,35 (m, 1H), 1,85 (dtd, J = 40,4, 12,7, 6,8 Hz, 3H)
157		375	1,39 (D)	A	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[(S)-2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,43, 13,25 (2x s, 1H, proporción = 3:1 mezcla de rotámeros), 8,78-8,67, 8,60-8,51, 8,31-8,21, 7,87-7,78 (4x m, 2H), 7,75-7,67, 7,67-7,60, 7,60-7,49, 7,32-7,19 (4x m, 4H), 5,29-5,19, 5,15-5,05 (2x m, 1H, proporción = 3:1 mezcla de rotámeros), 4,04-3,94, 3,90-3,78, 3,67-3,57 (3x m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,50-2,37, 2,35-2,24, 2,05-1,68 (3x m, 4H).
158		375	1,39 (D)		(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[(R)-2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, T= 363K, DMSO-d <sup>6</sup> ) ppm = 13,15 (s, 1H), 8,68-8,51 (m, 1H), 8,42-8,12 (m, 1H), 7,70-7,59 (m, 2H), 7,59-7,45 (m, 2H), 5,31-5,21 (m, 1H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,78-3,67 (m, 1H), 2,57-2,41 (m, 1H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,84 (dc, J = 12,6, 6,9, 6,4 Hz, 1H).

N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
159		389	2,68 (B)	B	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[3-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	
160		389	1,45 (D)	C	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 363K) ppm = 13,16 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,76-7,28 (m, 4H), 5,27-5,11 (m, 1H), 3,92-3,69 (m, 1H), 3,69-3,47 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,40-2,25 (m, 1H), 1,58-1,41 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
162		405	3,43 (F)	C	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[2-(2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,09 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 4,70-4,60 (m, 2H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,69 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,38-2,32 (m, 1H), 1,91-1,76 (m, 3H).
164		355			[2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metilamino-1H-indazol-5-il]-metanona	
165		369			[2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-dimetilamino-1H-indazol-5-il]-metanona	

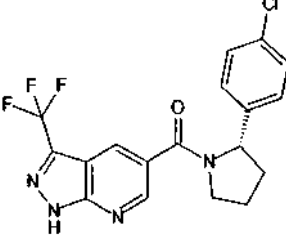
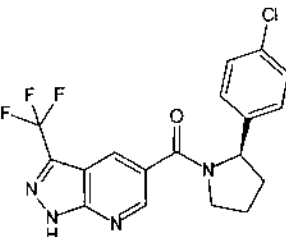
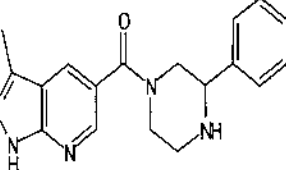
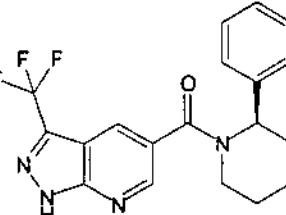
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
166		369			[2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-etilamino-1H-indazol-5-il)-metanona	
167		359	2,98 (F)	B	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,37 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,29-7,16 (m, 3H), 5,22 (s, 3H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,68-3,66 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 3H).
168		347	1,43 (D)	C	(3-Ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[2-fenil-piperidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , intercambio de TFA) desplazamiento químico 8,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,41-7,28 (m, 4H), 7,22 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 5,74-5,36 (m, 1H), 4,14-3,69 (m, 1H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,45-2,22 (m, 2H), 2,03-1,86 (m, 1H), 1,70-1,47 (m, 3H), 1,46-1,32 (m, 1H), 1,05-0,86 (m, 4H).
169		375	2,30 (A)	C	(2-Fenil-piperidin-1-il)-[3-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, T = 363K, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 14,55 (s, 1H), 8,73 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,29-8,24 (m, 1H), 7,44-7,33 (m, 4H), 7,30-7,22 (m, 1H), 5,57-5,39 (m, 1H), 4,02-3,89 (m, 1H), 3,17-2,84 (1x m + H <sub>2</sub> O, 1H), 2,40-2,28 (m, 1H), 2,06-1,91 (m, 1H), 1,73-1,39 (m, 4H).

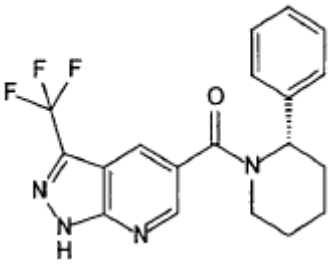
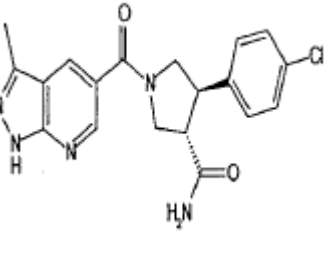
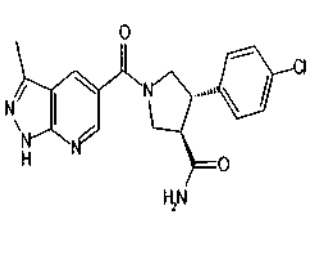
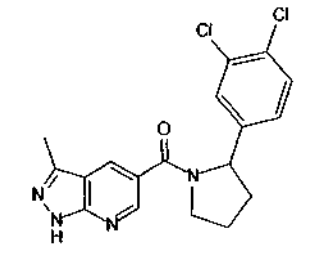
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
170		399	1,00 (C)		trans (+/-) Éster metílico del ácido 4-(4-cloro-fenil)-1-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonil)-pirrolidin-3-carboxílico	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,44-13,36 (m, 1H), 8,68-8,64 (m, 1H), 8,49-8,38 (m, 1H), 7,47-7,31 (m, 4H), 4,10-3,97 (m, 1H), 3,97-3,38 (m, 8H), 2,56-2,49 (m, 3H).
171		389	1,43 (D)	B	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[(2S,3S)-3-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,47-13,16 (m, 1H), 8,73-8,19 (m, 2H), 7,80-7,14 (m, 4H), 4,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,16-3,92 (m, 1H), 3,84-3,59 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,46-2,24 (m, 1H), 2,18-1,98 (m, 2H), 1,15-1,00 (m, 3H).
172		389	1,42 (D)	A	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[(2S,3R)-3-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,42-13,23 (m, 1H), 8,72-8,18 (m, 2H), 7,73-7,20 (m, 4H), 5,32-4,88 (m, 1H), 4,06-3,54 (m, 2H), 2,66-2,52 (m, 3H), 2,25 (s, 1H), 2,12 - 1,98 (m, 1H), 1,72-1,57 (m, 1H), 0,65-0,52 (m, 3H).
173		389	1,42 (D)	C	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[(2R,3S)-3-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,44-13,23 (m, 1H), 8,70 - 8,16 (m, 2H), 7,73-7,18 (m, 4H), 5,34-4,88 (m, 1H), 4,04-3,55 (m, 2H), 2,68-2,52 (m, 3H), 2,25 (s, 1H), 2,13 - 1,97 (m, 1H), 1,71 - 1,56 (m, 1H), 0,64-0,51 (m, 3H).

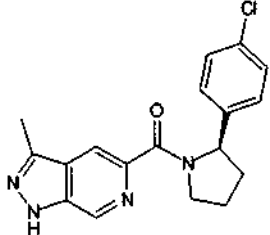
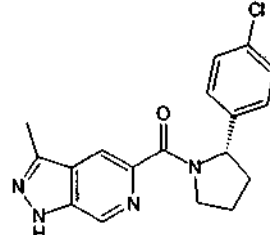
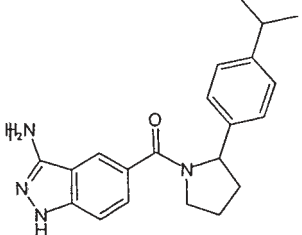
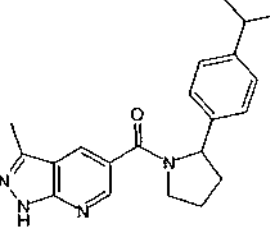
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
174		389	2,19 (A)	C	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[(2S,4S)-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	sin RMN
175		311	1,78 (A)	C	[(R)-2-(4-Fluorofenil)-azetidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,16 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,54 -7,40 (m, 2H), 7,21 -7,03 (m, 2H), 5,55 (dd, J = 8,8, 6,0 Hz, 1H), 4,54-4,44 (m, 1H), 4,20 (td, J = 9,1, 6,4 Hz, 1H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,22-2,08 (m, 1H).
176		311	1,79 (A)	B	[(S)-2-(4-Fluorofenil)-azetidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, T = 363K, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13,15 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,57 -7,37 (m, 2H), 7,24-7,00 (m, 2H), 5,55 (dd, J = 8,8, 6,0 Hz, 1H), 4,62-4,38 (m, 1H), 4,32-4,08 (m, 1H), 2,87-2,71 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,25 -2,07 (m, 1H).

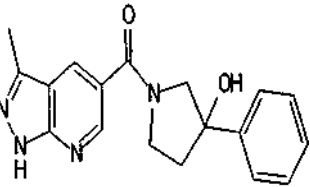
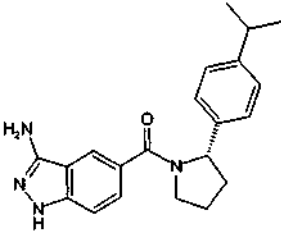
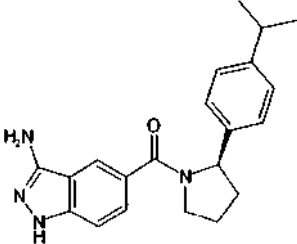
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
177		395	2,26 (A)	B	[2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 8,90, 8,55, 8,49, 7,84 (4 x s, 2H, proporción = 2:3 mezcla de rotámeros), 7,46, 7,38, 7,23, 7,02 (2x d, J = 8,2 Hz, 2 x d, J = 7,7 Hz, 4H, proporción = 2:3 mezcla de rotámeros), 5,23 - 5,10, 4,98-4,87 (2x m, 1H, proporción = 2:3 mezcla de rotámeros), 3,97-3,76, 3,66-3,24 (1x m, 1x m + HDO, 2H), 2,46 - 2,30 (m, 1H), 2,03-1,68 (m, 3H).
178		356 / 358	2,71 (L)	A	[3-(4-Cloro-fenil)-morfolin-4-il]-(3-metil-1H-indazol-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) ppm = 7,86-7,85 (m, 1H), 7,60-7,51 (m, 3H), 7,47-7,40 (m, 3H), 5,70-5,40 (sa, 1H), 4,49 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,00-4,64 (sa, 1H), 4,00 (dd, J = 12,4, 3,6 Hz, 1H), 3,94-3,83 (m, 1H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,39-3,30 (m, 1H), 2,56 (s, 3H).
179		359	1,88 (J)	B	[2-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,14 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,36-7,20 (m, 2H), 5,20-5,18 (m, 1H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,80-3,60 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 3H), 2,47-2,35 (m, 1H), 1,99-1,80 (m, 3H).

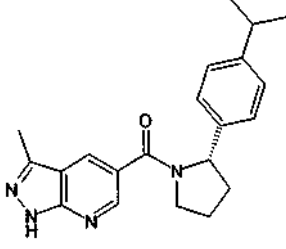
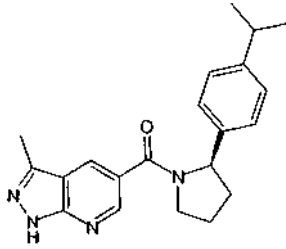
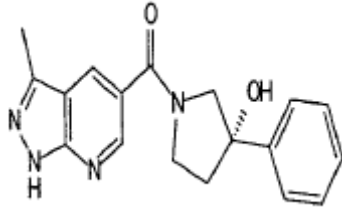


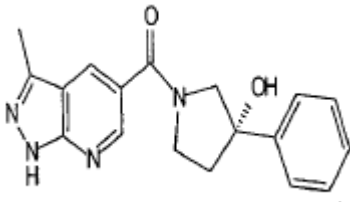
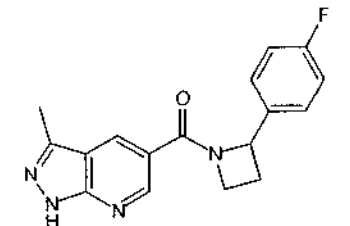
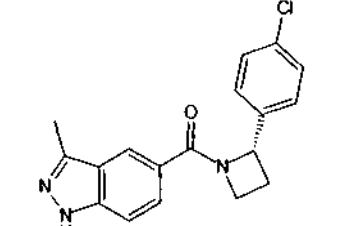
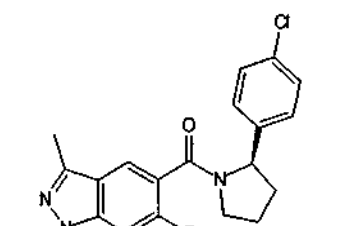
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
180		395	2,26 (A)	A	[(S)-2-(4-Clorofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 14,80 (s, 1H), 8,91, 8,56, 8,49, 7,86 (4x s, 2H, proporción = 1:2 mezcla de rotámeros), 7,52 - 7,43, 7,43 - 7,34, 7,27-7,19, 7,09-6,97 (4x m, 4H, proporción = 1:2 mezcla de rotámeros), 5,20 - 5,12, 5,00-4,85 (2x m, 1H, proporción = 1:2), 3,98-3,76, 3,67-3,52 (2x m, 2H), 2,46 -2,31 (m, 1H), 2,04-1,69 (m, 3H).
181		395	2,26 (A)	C	[(R)-2-(4-Clorofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 14,78 (s, 1H), 8,91, 8,56, 8,49, 7,85 (4x s, 2H, proporción = 2:1 mezcla de rotámeros), 7,55 - 7,44, 7,44-7,32, 7,32-7,18, 7,08-6,95 (4x m, 4H, proporción = 2:1), 5,22-5,11, 4,99-4,84 (2x m, 1H, proporción = 2:1 mezcla de rotámeros), 3,99-3,78, 3,66-3,52 (2x m, 2H), 2,45 -2,30 (m, 1H), 2,03-1,70 (m, 3H).
182		322	1,19 (A)	D	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-(3-fenil-piperazin-1-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 90 °C) ppm = 10,13-9,69 (m, 2H), 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,49-7,39 (m, 3H), 4,57-4,50 (m, 1H), 4,33-4,18 (m, 2H), 3,58-3,15 (m, 4H), 2,52 (s, 3H).
183		375	2,30 (A)	C	((R)-2-Fenil-piperidin-1-il)-(3-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 8,76 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,45-7,32 (m, 4H), 7,28 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,01-5,19 (m, 1H), 4,62-3,88 (m, 1H), 3,06-2,80 (m, 1H), 2,46-2,34 (m, 1H), 2,06-1,90 (m, 1H), 1,69-1,50 (m, 3H), 1,47-1,29 (m, 1H).

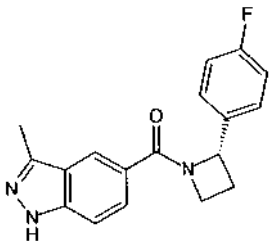
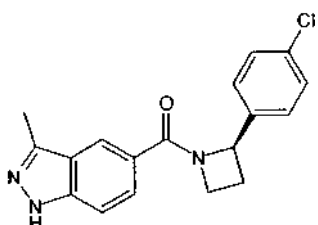
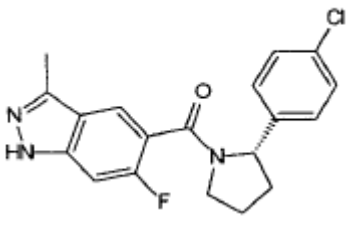
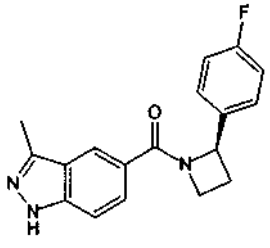
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
184		375	2,30 (A)	C	((S)-2-Fenilpiperidin-1-il)-(3-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 14,84 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,46-7,34 (m, 4H), 7,29 (t, J = 7,1Hz, 1H), 6,04-5,11 (m, 1H), 4,28-3,60 (m, 1H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,42 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,70-1,49 (m, 3H), 1,47-1,33 (m, 1H).
185		348,1	2,10 (B)	D	Amida del ácido (3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonil)-pirrolidin-3-carboxílico	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,52-13,26 (m, 1H), 8,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,48-8,41 (m, 1H), 7,54-7,30 (m, 5H), 7,02-6,93 (m, 1H), 4,08-3,53 (m, 5H), 3,25-3,06 (m, 1H), 2,56-2,49 (m, 3H).
186		384,1	2,10 (B)	C	Amida del ácido (3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonil)-pirrolidin-3-carboxílico	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,55-13,29 (m, 1H), 8,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,49-8,40 (m, 1H), 7,57-7,29 (m, 5H), 7,03-6,92 (m, 1H), 4,06-3,46 (m, 5H), 3,26-3,06 (m, 1H), 2,56-2,50 (m, 3H).
188		375	2,11 (A)	B	[2-(3,4-Dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , T = 363K) ppm = 13,15 (s a, 1H), 8,57 (s, a, 1H), 8,28 (s a, 1H), 7,64-7,38 (m, 2H), 7,38-7,15 (m, 1H), 5,26-5,01 (m, 1H), 4,04-3,82 (m, 1H), 3,82-3,59 (m, 1H), 2,59-2,36 (m, 4H), 2,06-1,70 (m, 3H).

N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
189		341			D	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,40 (m, 1H), 9,00 (s, 0,67H), 8,72 (s, 0,33H), 8,14 (s, 0,67H), 7,83 (s, 0,33H), 7,40-7,32 (m, 3H), 7,15-6,98 (m, 1H), 5,84-5,82 (m, 0,33H), 5,26-5,21 (m, 0,67H), 4,10-4,02 (m, 0,67H), 3,87-3,70 (m, 1,33H), 2,55 (s, 2H), 2,41 (s, 1H), 2,38-2,27 (m, 1H), 1,87-1,68 (m, 3H).
190		341			B	RMN <sup>1</sup> H ((300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,42 (m, 1H), 8,99 (s, 0,67H), 8,72 (s, 0,33H), 8,13 (s, 0,67H), 7,83 (s, 0,33H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,15-6,90 (m, 1H), 5,85-5,82 (m, 0,33H), 5,26-5,21 (m, 0,67H), 4,10-4,00 (m, 0,67H), 3,87-3,68 (m, 1,33H), 2,55 (s, 2H), 2,44 (s, 1H), 2,41-2,30 (m, 1H), 1,91-1,70 (m, 3H).
191		349	2,06 (A)		B	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[2-(4-isopropilfenil)-pirrolidin-1-il]-metanona racémica, enantiómeros descritos
192		349	2,18 (A)		A	[2-(4-Isopropilfenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona racémica, enantiómeros descritos

N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
193		323	1,59 (A)	D	(3-Hidroxi-3-fenil-pirrolidin-1-il)-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	racémica, enantiómeros descritos
194		349	2,07 (A)	A	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[(S)-2-(4-isopropilfenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , T = 363K) ppm = 11,32 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,43-7,29 (m, 1H), 7,29-7,04 (m, 5H), 5,24-5,05 (m, 3H), 3,91 - 3,73 (m, 1H), 3,73-3,53 (m, 1H), 2,94-2,79 (m, 1H), 2,42-2,28 (m, 1H), 2,01 - 1,72 (m, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H).
195		349	2,07 (A)	C	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[(R)-2-(4-isopropilfenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , T = 363K) ppm = 11,30 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,34 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 - 7,02 (m, 5H), 5,29-5,03 (m, 3H), 3,90-3,72 (m, 1H), 3,72-3,50 (m, 1H), 2,93-2,77 (m, 1H), 2,39-2,25 (m, 1H), 1,94-1,68 (m, 3H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

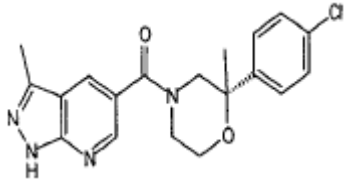
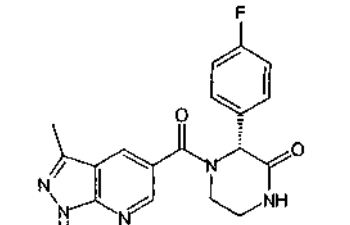
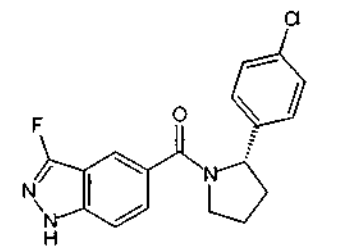
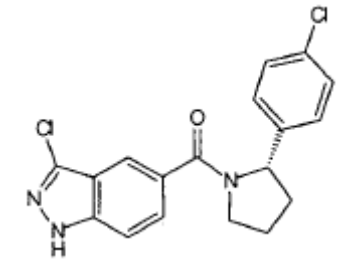
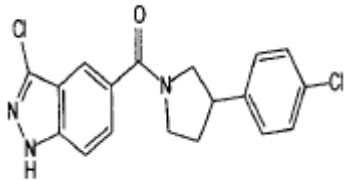
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
196		349	2,18 (A)	A	[(S)-2-(4-isopropil-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,39, 13,23 (2x s, a, 1H, proporción 2:1, mezcla de rotámeros), 8,68, 8,50, 8,30, 7,73 (4x s, 2H, proporción 2:1, mezcla de rotámeros), 7,30, 7,20, 7,14-7,04, 7,04 -6,80 (2xd, J = 7,7 Hz, J = 7,4 Hz, 2x m, 4H, proporción 2:1, mezcla de rotámeros), 5,26 - 5,09, 5,01 -4,83 (2x m, 1H, proporción 2:1, mezcla de rotámeros), 4,06-3,86, 3,86-3,70, 3,63 - 3,50 (3x m, 2H), 2,96-2,73 (m, 1H), 2,55, 2,26 (2x s, 3H, proporción 2:1, mezcla de rotámeros), 2,45-2,31 (m, 1H), 2,02-1,63 (m, 3H), 1,34-0,98 (m, 6H).
197		349	2,18 (A)	C	[(R)-2-(4-isopropil-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,39, 13,23 (2x s, a, 1H, proporción 2:1, mezcla de rotámeros), 8,68, 8,50, 8,30, 7,73 (4x s, 2H, proporción 2:1, mezcla de rotámeros), 7,30, 7,20, 7,14-7,04, 7,04 - 6,80 (2x d, J = 7,7 Hz, J = 7,4 Hz, 2x m, 4H, proporción 2:1, mezcla de rotámeros), 5,26 - 5,09, 5,01-4,83 (2x m, 1H, proporción 2:1, mezcla de rotámeros), 4,06 - 3,86, 3,86 - 3,70, 3,63-3,50 (3x m, 2H), 2,96-2,73 (m, 1H), 2,55, 2,26 (2x s, 3H, proporción 2:1, mezcla de rotámeros), 2,45-2,31 (m, 1H), 2,02-1,63 (m, 3H), 1,34-0,98 (m, 6H).
198		323	1,59 (A)	D	((S)-3-Hidroxi-3-fenil-pirrolidin-1-il)-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , T = 363K) ppm = 13,16 (s, a, 1H), 8,66 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,98-3,60 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,39 -2,28 (m, 1H), 2,23-2,12 (m, 1H).

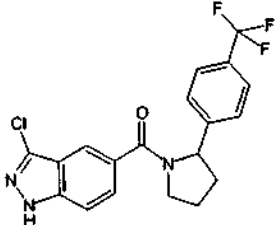
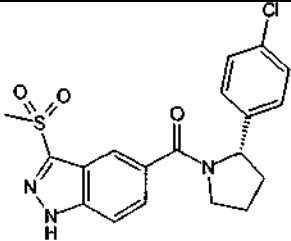
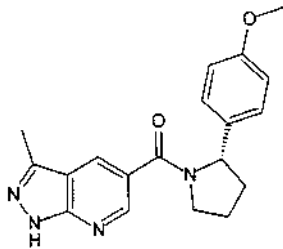
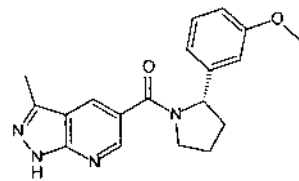
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
199		323	1,59 (A)	D	((R)-3-Hidroxi-3-fenil-pirrolidin-1-il)-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , T = 363K) ppm = 13,16 (s, a, 1H), 8,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,97-3,57 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 1H).
200		311	1,78 (A)	C	[2-(4-Fluoro-fenil)-azetidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 90 °C) ppm = 13,27-13,08 (m, 1H), 8,70-8,63 (m, 1H), 8,34-8,23 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,18-7,08 (m, 2H), 5,60-5,53 (m, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 4,27-4,17 (m, 1H), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,49-2,47 (m, 3H), 2,23-2,12 (m, 1H).
202		326	1,38 (J)	A	[(S)-2-(4-Cloro-fenil)-azetidin-1-il]-(3-metil-1H-indazol-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 12,55 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 5H), 5,52-5,47 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,21-4,13 (m, 1H), 2,83-2,71 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,19-2,13 (m, 1H)
203		358		D	[(R)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(6-fluoro-3-metil-1H-indazol-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ppm = 7,78 (d, 0,646 H), 7,33-7,12 (m, 2,33H), 7,09-7,06 (m, 1,90H), 6,93-6,78 (m, 1,17H), 5,36-5,32 (m, 0,69H), 4,72-4,68 (m, 0,38H), 4,00-3,90 (m, 0,75H), 3,70-3,66 (m, 0,65H), 3,49-3,45 (m, 0,65), 2,57-2,45 (s, 2H), 2,43-2,39 (m, 1,02H), 2,38-2,36 (s, 1,18H), 2,07-2,00 (m, 1,14H), 1,96-1,85 (m, 2,14H)

N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
204		310	1,16 (J)	A	[(S)-2-(4-Fluorofenil)-azetidín-1-il]-(3-metil-1H-indazol-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 12,84 (s, 1H), 8,10-7,50 (m, 5H), 7,19 (s, 2H), 5,50 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,20-4,11 (m, 1H), 2,90-2,73 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,22-2,06 (m, 1H)
205		326	1,38 (J)	C	[(R)-2-(4-Clorofenil)-azetidín-1-il]-(3-metil-1H-indazol-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 12,55 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 5H), 5,52-5,47 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,21-4,13 (m, 1H), 2,83-2,71 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,19-2,10 (m, 1H)
206		358		A	[(S)-2-(4-Clorofenil)-pirrolidín-1-il]-(6-fluoro-3-metil-1H-indazol-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ppm = 7,78 (d, 0,646 H), 7,33-7,12 (m, 2,33H), 7,09-7,06 (m, 1,90H), 6,93-6,78 (m, 1,17H), 5,36-5,32 (m, 0,69H), 4,72-4,68 (m, 0,38H), 4,00-3,90 (m, 0,75H), 3,70-3,66 (m, 0,65H), 3,49-3,45 (m, 0,65), 2,57-2,45 (s, 2H), 2,43-2,39 (m, 1,02H), 2,38-2,36 (s, 1,18H), 2,07-2,00 (m, 1,14H), 1,96-1,85 (m, 2,14H)
207		310	1,17 (J)	B	[(R)-2-(4-Fluorofenil)-azetidín-1-il]-(3-metil-1H-indazol-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 12,83 (s, 1H), 8,09-7,32 (m, 5H), 7,19 (s, 2H), 5,50 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,20-4,11 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,12-2,06 (m, 1H)

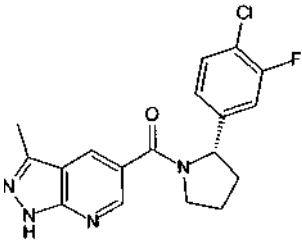
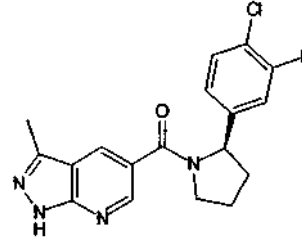
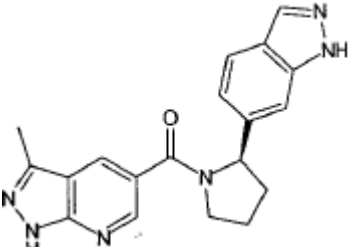
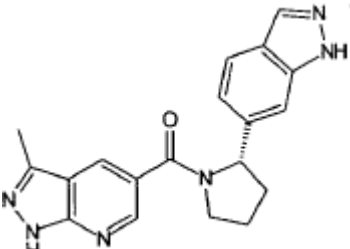
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
208					B	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[(S)-2-(4-trifluorometilfenil)-pirrolidin-1-il]-metanona RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , T = 363K) ppm = 11,35 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,37-5,25 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,75-3,63 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,00-1,74 (m, 3H).
209					C	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[(R)-2-(4-trifluorometilfenil)-pirrolidin-1-il]-metanona RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , T = 363K) ppm = 11,35 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,28 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,02-3,78 (m, 1H), 3,78-3,56 (m, 1H), 2,58-2,37 (m, 1H), 2,03-1,72 (m, 3H).
210		372,1	2,88 (B)		A	[(S)-2-(4-Clorofenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metilsulfanil-1H-indazol-5-il]-metanona sin RMN
211		379,1	2,4 (B)		C	Éster metílico del ácido 1-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonil)-2-fenil-piperidina-4-carboxílico RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,37 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 5,31 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,83 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,41 - 2,31 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 2H).

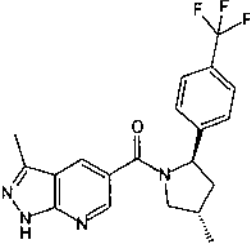
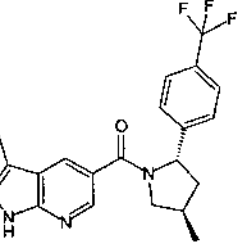
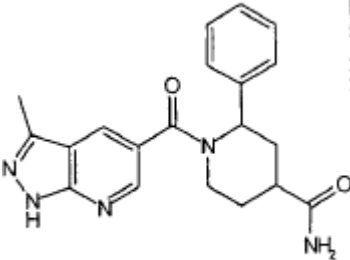
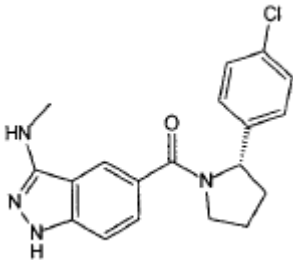
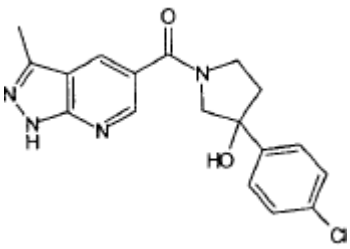


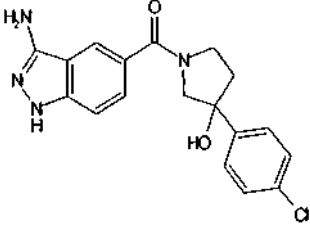
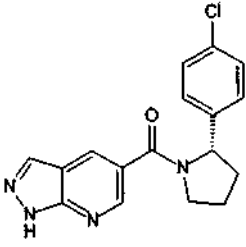
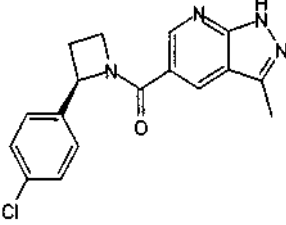
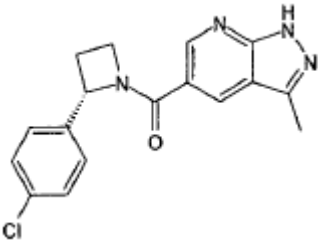
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
214		371,1	2,63 (B)	D	[(S)-2-(4-Cloro-fenil)-2-metil-morfolin-4-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,41 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59-7,22 (m, 4H), 4,55-4,07 (m, 1H), 3,82-3,65 (m, 1H), 3,65 - 3,38 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).
215		354,1	1,97 (B)	D	(R)-3-(4-Fluoro-fenil)-4-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonil)-piperazin-2-ona	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,42 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39-8,29 (m, 2H), 7,59-7,43 (m, 2H), 7,26-7,17 (m, 2H), 6,09-5,58 (m, 1H), 3,99-3,64 (m, 1H), 3,54-3,40 (m, 2H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,51 - 2,50 (m, 3H).
216		344	2,17 (A)	A	[(S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 90 °C) ppm = 12,43 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54-7,39 (m, 2H), 7,34-7,18 (m, 4H), 5,12 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,86-3,76 (m, 1H), 3,69-3,58 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 1H).
217		360	2,22 (A)	B	(3-Cloro-1H-indazol-5-il)-[(S)-2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 90 °C) ppm = 13,15 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,35-7,19 (m, 4H), 5,15-5,06 (m, 1H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,71 -3,60 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 1H).
218		360	2,27 (A)	B	(3-Cloro-1H-indazol-5-il)-[3-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> /90 °C) ppm = 13,19 (s, 1H), 7,83 -7,75 (m, 1H), 7,61 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,38-7,25 (m, 4H), 3,97-3,81 (m, 1H), 3,74-3,56 (m, 2H), 3,52-3,39 (m, 2H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,07-1,95 (m, 1H).

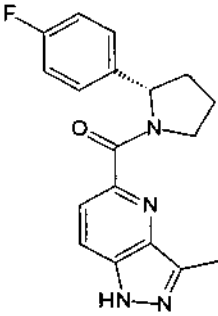
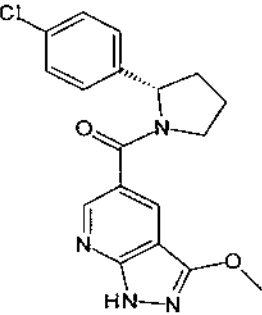
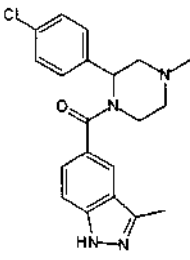
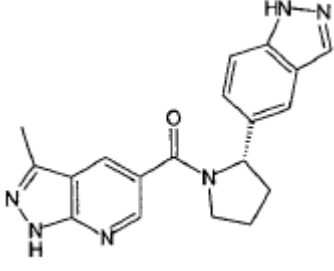
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
219		394	2,29 (A)	B	(3-Cloro-1H-indazol-5-il)-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> /90 °C) ppm = 13,16 (s, 1H), 7,79 -7,64 (m, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,57-7,38 (m, 4H), 5,24-5,13 (m, 1H), 3,89-3,79 (m, 1H), 3,75-3,62 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 1H).
220		404	2,6 (B)	B	[(S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metanosulfonyl-1H-indazol-5-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 14,61-14,05 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,82 -7,70 (m, 2H), 7,58-6,97 (m, 4H), 5,20-4,87 (m, 1H), 4,11 - 3,47 (m, 2H), 3,44 - 3,35 (m, 3H), 2,43-2,32 (m, 1H), 1,99-1,69 (m, 3H).
221		337	1,12 (J)	A	[(S)-2-(4-Metoxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,08 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,84-6,81 (d, J = 9, 2H), 5,08 (s, 1H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,72 (s, 4H), 2,49-2,45 (m, 3H), 2,40-2,29 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 3H)
222		337	1,67 (G)	C	[(S)-2-(3-Metoxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,10 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,82-6,74 (m, 3H), 5,11 (s, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,71 (s, 4H), 2,49-2,32 (m, 4H), 1,96-1,79 (m, 3H)

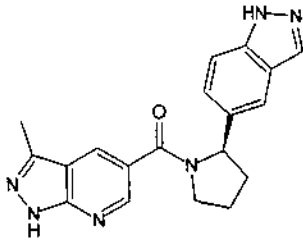
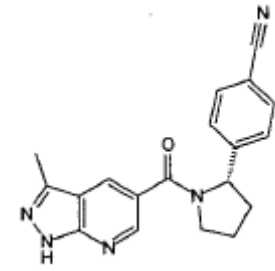
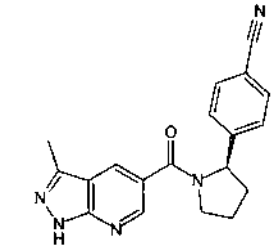
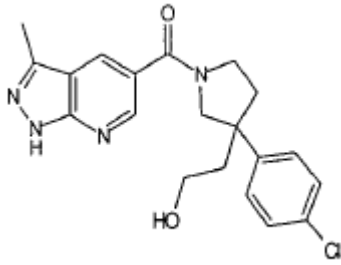
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
223		337	1,13 (J)	D	[(R)-2-(4-Metoxifenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,08 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,84-6,81 (d, J = 9, 2H), 5,08 (s, 1H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,72 (s, 4H), 2,49-2,45 (m, 3H), 2,40-2,29 (m, 1H), 1,95-1,74 (m, 3H)
224		337		D	[(R)-2-(3-Metoxifenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,10 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,82-6,74 (m, 3H), 5,11 (s, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,71 (s, 4H), 2,49-2,32 (m, 4H), 1,96-1,79 (m, 3H)
225		359		A	[(S)-2-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,15 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,49-7,30 (m, 1H), 7,30-7,16 (m, 2H), 5,38-5,20 (m, 1H), 3,97-3,78 (m, 1H), 3,76-3,58 (m, 1H), 2,44-2,30 (m, 4H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,86-1,73 (m, 1H).
226		359	1,36 (H)	D	[(R)-2-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,15 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,49-7,30 (m, 1H), 7,30-7,16 (m, 2H), 5,38-5,20 (m, 1H), 3,97-3,78 (m, 1H), 3,76-3,58 (m, 1H), 2,44-2,30 (m, 4H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,86-1,73 (m, 1H).

N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
227		359	2,02 (A)	A	[(S)-2-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,39 (s, a, 1H), 8,71, 8,56, 8,23, 7,90 (4x s, 2H, proporción 4:1, mezcla de rotámeros), 7,57 - 7,44, 7,29, 7,40, 7,07, 6,90 (m, d, J = 7,6 Hz, 3x s, 3H, proporción 4:1, mezcla de rotámeros), 5,16, 5,03 (t, J = 6,4 Hz, s, 1H, proporción 4:1, mezcla de rotámeros), 4,00, 3,82, 3,57 (c, J = 8,2 Hz, 2x s, 2H, proporción 4:1, mezcla de rotámeros), 2,55 (s, 3H), 2,46 - 2,32 (m, 1H), 2,01 - 1,68 (m, 3H).
228		359	2,01 (A)	D	[(R)-2-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,39 (s, a, 1H), 8,71, 8,56, 8,23, 7,90 (4x s, 2H, proporción 4:1, mezcla de rotámeros), 7,57-7,44, 7,29, 7,40, 7,07, 6,90 (m, d, J = 7,6 Hz, 3x s, 3H, proporción 4:1, mezcla de rotámeros), 5,16, 5,03 (t, J = 6,4 Hz, s, 1H, proporción 4:1, mezcla de rotámeros), 4,00, 3,82, 3,57 (c, J = 8,2 Hz, 2x s, 2H, proporción 4:1, mezcla de rotámeros), 2,55 (s, 3H), 2,46-2,32 (m, 1H), 2,01 - 1,68 (m, 3H).
229		347	1,08 (H)	D	[(R)-2-(1H-Indazol-6-il)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,60-12,80 (m, 1H), 12,61 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,77-3,75 (m, 1H), 2,48-2,22 (m, 4H), 2,08-1,80 (m, 3H).
230		347		B	[(S)-2-(1H-Indazol-6-il)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,60-12,80 (m, 1H), 12,61 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,77-3,75 (m, 1H), 2,48-2,22 (m, 4H), 2,08-1,80 (m, 3H).

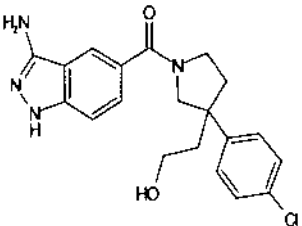
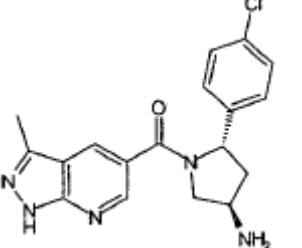
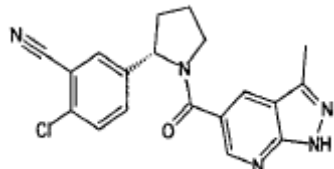
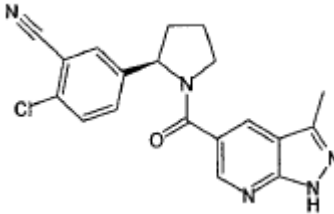
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
231		389	2,19 (A)	D	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[(2R,4S)-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	sin RMN
232		389	2,19 (A)	B	(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[(2S,4R)-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	sin RMN
235		364,2	1,94 (B)	C	Amida del ácido 1-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonil)-2-fenil-piperidina-4-carboxílico	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,40 (s, 1H), 8,68-8,25 (m, 2H), 7,53-7,22 (m, 5H), 6,81 (s, 2H), 6,13-5,85 (m, 1H), 5,16-4,49 (m, 1H), 3,89-3,47 (m, 1H), 2,59-2,52 (m, 3H), 2,39-2,18 (m, 1H), 2,08-1,85 (m, 2H), 1,80-1,56 (m, 2H).
236		355	1,93 (A)	A	[(S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metilamino-1H-indazol-5-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 12,32-12,09 (m, 1H), 8,28-8,13 (m, 1H), 7,69-7,55 (m, 1H), 7,46-6,94 (m, 7H), 5,19-5,11 (m, 1H), 3,81-3,60 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,46-2,35 (m, 1H), 1,94-1,68 (m, 3H).
237		357,1	2,29 (B)	C	[3-(4-Cloro-fenil)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-[3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,43-13,36 (m, 1H), 8,69-8,64 (m, 1H), 8,48-8,38 (m, 1H), 7,61-7,50 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 2H), 5,69-5,51 (m, 1H), 4,02-3,78 (m, 2H), 3,78-3,49 (m, 2H), 2,57-2,50 (m, 3H), 2,39-2,25 (m, 1H), 2,17-2,05 (m, 1H).

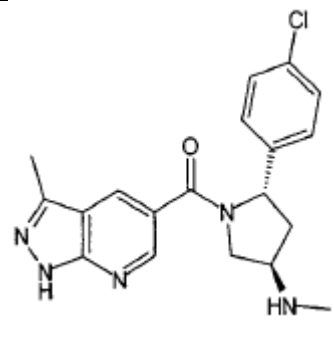
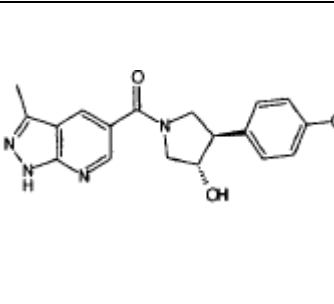
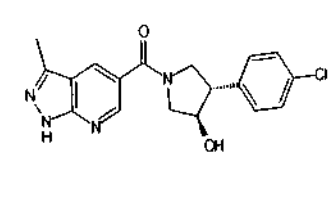
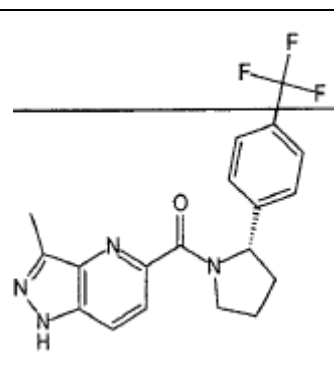
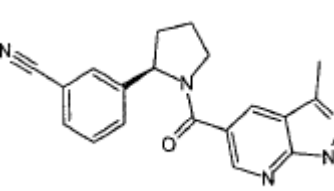
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
238		357,1	2,10 (B)	C	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[3-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,55 (s, 1H), 8,10-7,93 (m, 1H), 7,62-7,35 (m, 5H), 7,29-7,18 (m, 1H), 5,66-5,40 (m, 3H), 4,04-3,72 (m, 2H), 3,72-3,52 (m, 2H), 2,41 - 2,22 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H).
239		327,1	2,46 (B)	C	[(S)-2-(4-Chloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,96-13,58 (m, 1H), 8,79-8,01 (m, 3H), 7,46-7,29 (m, 3H), 7,26-6,94 (m, 1H), 5,22-4,98 (m, 1H), 3,98-3,75 (m, 1H), 3,64-3,53 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 1H), 1,98-1,80 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 1H).
240		327	1,91 (A)	D	[(R)-2-(4-Chloro-fenil)-azetidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	sin RMN
241		327	1,91 (A)	B	[(S)-2-(4-Chloro-fenil)-azetidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,45 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,65 -7,25 (m, 4H), 5,71 - 5,42 (m, 1H), 4,78-4,14 (m, 2H), 2,88-2,66 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,43-2,26 (m, 1H).

N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
242		325	2,55 (L)	A	[(S)-2-(4-Fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ppm = 7,97 (d, J = 8,7 Hz, 0,45H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 0,45H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 0,55H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 0,55H), 7,32-7,26 (m, 0,90H), 7,01 -6,93 (m, 2H), 6,82-6,76 (m, 1.1H), 5,89-5,84 (m, 0,55H), 5,42-5,37 (m, 0,45H), 4,39 (dt, J = 12,3, 6,8 Hz, 0,45H), 4,11 (dt, J = 12,3, 6,8 Hz, 0,45H), 4,06-3,94 (m, 1.1H), 2,73 (s, 1,35H), 2,48 (s, 1,65H), 2,52-2,37 (m, 1.1H), 2,10-1,85 (m, 2,9H).
243		357/359	2,67 (L)	B	[(S)-2-(4-Clorofenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) ppm = 8,72 (s, 0,6H), 8,39 (s, 0,6H), 8,26 (s, 0,4H), 7,86 (s, 0,4H), 7,37 (d, J = 8,1Hz, 1,2H), 7,32 (d, J = 8,1Hz, 1,2H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 0,8H), 6,97 (d, J = 8,0 Hz, 0,8H), 5,21 (t, J = 7,3 Hz, 0,6H), 5,02-4,96 (m, 0,4H), 4,09 (s, 1,8H), 4,01 (s, 1,2H), 4,00-3,85 (m, 1,4H), 3,75-3,68 (m, 0,6H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1,4H), 1,96-1,83 (m, 1,6H).
244		369/371	0,96 (L)	B	[2-(4-Cloro-fenil)-4-metil-piperazin-1-il]-(3-metil-1H-indazol-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) ppm = 7,84 (s, 1H), 7,55-7,34 (m, 6H), 5,64 (s a, 1H), 3,92 (s a, 1H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,53-2,48 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,20-2,14 (m, 1H).
245		347	1,34 (H)	B	[(S)-2-(1H-Indazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,11 (s, 1H), 12,76 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,40-8,09 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,50-7,35 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,79-3,72 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 4H), 1,97-1,90 (m, 3H).

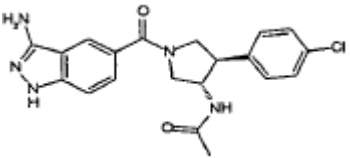
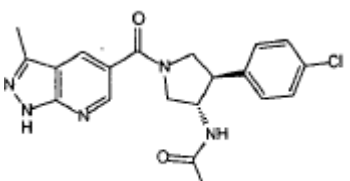
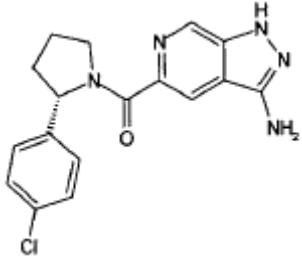
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
246		347	1,44 (H)	D	[(R)-2-(1H-indazol-5-il)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,11 (s, 1H), 12,76 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,40-8,09 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,50-7,35 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,79-3,72 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 4H), 1,97-1,90 (m, 3H).
247		332		B	4-[(S)-1-(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonil)-pirrolidin-2-il]-benzonitrilo	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,13 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,49 (s, 2H), 5,30-5,10 (m, 1H), 3,97-3,78 (m, 1H), 3,76-3,58 (m, 1H), 2,55-2,35 (m, 4H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,82-1,69 (m, 1H).
248		332	1,19 (H)	D	4-[(R)-1-(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonil)-pirrolidin-2-il]-benzonitrilo	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,13 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,49 (s, 2H), 5,30-5,10 (m, 1H), 3,97-3,78 (m, 1H), 3,76-3,58 (m, 1H), 2,55-2,35 (m, 4H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,82-1,69 (m, 1H).
249		385,2	2,32 (B)	B	[3-(4-Cloro-fenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 90 °C) ppm = 13,14 (s, 1H), 8,59 (d, J = 2,1Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,1Hz, 1H), 7,40-7,23 (m, 4H), 4,02 (t, J = 5,1Hz, 1H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,72-3,62 (m, 1H), 3,51-3,39 (m, 1H), 3,27-3,17 (m, 1H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,34-2,15 (m, 2H), 1,97-1,78 (m, 2H).



N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
250		385,2	2,13 (B)	C	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-[3-(4-cloro-fenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,65-11,47 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,48 -7,11 (m, 6H), 5,48 (s, 2H), 4,41 - 4,30, 4,30-4,20 (2x m, 1H, proporción de mezcla de rotámeros = 1:1), 3,88-3,74 (m, 2H), 3,70-3,57 (m, 1H), 3,45-3,33 (m, 1H), 3,21 - 3,07, 3,01-2,89 (2x m, 1H, mezcla de rotámeros, proporción = 1:1), 2,37-1,64 (m, 4H).
251		356	0,93 (H)	C	[(2S,4R)-4-Amino-2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 8,70 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 2H), 5,28 (m, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,31 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,84 (m, 3H).
252		366	1,34 (H)	C	2-Cloro-5-[(S)-1-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonil)-pirrolidin-2-il]-benzonitrilo	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,14 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 5,19-5,15 (m, 1H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,67-3,62 (m, 1H), 2,50-2,47 (m, 3H), 2,43-2,37 (m, 1H), 1,98-1,83 (m, 3H)
253		366	1,33 (H)	D	2-Cloro-5-[(R)-1-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonil)-pirrolidin-2-il]-benzonitrilo	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,14 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 5,19-5,15 (m, 1H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,67-3,65 (m, 1H), 2,48-2,47 (m, 3H), 2,39-2,37 (m, 1H), 1,96-1,77 (m, 3H)

N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
254		369			C	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,38 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 2H), 5,20 (m, 1H), 4,11-4,07 (m, 1H), 3,46-3,41 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,37-2,15 (m, 5H), 1,84 (m, 2H).
255		357			D	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,15 (s, 1H), 8,65-8,64 (m, 1H), 8,36-8,35 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 4H), 5,30-5,00 (m, 1H), 4,27-4,25 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,32-3,24 (m, 1H), 2,52 (s, 3H).
256		356	0,90 (J)		A	RMN <sup>1</sup> H (300 Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,15 (s, 1H), 8,65-8,64 (m, 1H), 8,36-8,35 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 4H), 5,30-5,00 (m, 1H), 4,27-4,25 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,32-3,24 (m, 1H), 2,52 (s, 3H).
257		375	1,31 (M)		A	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,82-7,74 (m, 2H), 8,00-7,55 (m, 3H), 7,47-7,42 (m, 4H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,02-5,97 (m, 1H), 5,47 (dd a, J = 7,8, 5,2 Hz, 1H), 4,45 (dt, J = 12,0, 6,9 Hz, 1H), 4,19 (dt, J = 12,4, 6,8 Hz, 1H), 4,08-4,01 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,51-2,42 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,10-1,98 (m, 4H), 1,96-1,89 (m, 2H).
258		332	1,10 (H)		D	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm- 13,12 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,28-8,24 (s, 1H), 7,70-7,46 (m, 4H), 5,21-5,19 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,92 (s, 1H), 1,90-1,78 (m, 3H)

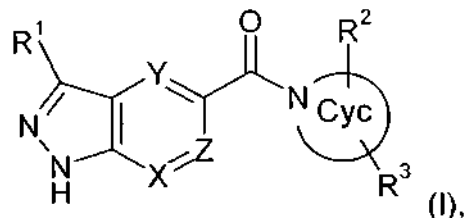
N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
259		332	1,10 (H)	C	3-[(S)-1-(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonil)-pirrolidin-2-il]-benzotrilo	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,14-13,12 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,51-7,46 (m, 1H), 5,21-5,17 (m, 1H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,68-3,67 (m, 1H), 2,488-2,482 (s, 3H), 2,250 (s, 1H), 1,94-1,77 (m, 3H)
260		359/361	1,40 (K)	A	[2-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) ppm = 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 0,5H), 7,85 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 0,5H), 7,29 (t, J = 8,1 Hz, 0,5H), 7,17 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 0,5H), 7,09 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 0,5H), 7,05 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 0,5H), 6,88 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 0,5H), 6,81 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 0,5H), 5,92 (dd, J = 7,5, 2,7 Hz, 0,5H), 5,34 (dd, J = 7,8, 5,3 Hz, 0,5H), 4,38 (dt, J = 11,7, 6,9 Hz, 0,5H), 4,11 (dt, J = 11,7, 6,9 Hz, 0,5H), 4,02 - 3,94 (m, 1H), 2,75 (s, 1,5H), 2,49-2,34 (m, 2,5H), 2,10-1,82 (m, 3H).
261		357	1,02 (H)	C	[(2S,4R)-2-(4-Cloro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) ppm = 8,49 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,86 (s, 0,48H), 7,43 (s, 0,43H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,01-6,98 (m, 1H), 6,82-6,80 (d, J = 4 Hz, 0,87H), 5,37-5,32 (m, 1H), 5,09-5,04 (m, 0,39H), 4,55 (s, 0,44H), 4,40 (s, 1H), 4,19-4,14 (m, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,59-3,56 (m, 1H), 3,28-3,23 (s, 0,38H), 2,58 (m, 3H), 2,52-2,43 (m, 3H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,39-1,37 (m, 0,5H), 1,34-1,32 (m, 0,66H), 1,25-1,22 (s, 2H), 1,02-0,99 (m, 0,5H), 0,87-0,82 (m, 1H)
262		336	1,18 (G)	C	[(S)-2-(4-Aminometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 8,54-8,50 (s, 1H), 8,18-8,17 (s, 1H), 7,24-7,16 (m, 4H), 5,12 (s, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,48-2,33 (m, 5H), 1,92-1,78 (m, 4H)

N.º	Estructura	[M+1] <sup>+</sup>	TR [min] (método de HPLC)	Cl <sub>50</sub> [µM]	Nombre químico	RMN
263		398	1,64 (A)	B	N-[(3S,4R)-1-(3-Amino-1H-indazol-5-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-acetamida (racémica)	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , T = 363K) ppm = 7,98 (s, 1H), 7,91 (d, a, J = 7,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,34 (s, 4H), 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,47-4,36 (m, 1H), 3,99 (dd, J = 11,3, 7,9 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 11,3, 7,4 Hz, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,42 - 3,36 (m, 2H), 1,76 (s, 3H), tres protones móviles no fueron visibles a efectos de intercambio.
264		398	1,73 (A)	B	N-[(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonil)-pirrolidin-3-il]-acetamida (racémica)	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,14 (s, 1H), 8,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (s, 4H), 4,59 -4,35 (m, 1H), 4,09-3,95 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,69 - 3,56 (m, 1H), 3,48 - 3,32 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,76 (s, 3H).
265		342	1,17 (J)	0,34	(3-Amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-[(S)-2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	RMN <sup>1</sup> H (300 Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,84 (s, 1H), 8,65-8,64 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,27 (s, 4H), 5,60-5,20 (m, 3H), 4,12-3,90 (m, 1H), 3,90-3,70 (m, 1H), 2,41-2,29 (m, 1H), 1,99-1,77 (m, 4H).

Los números de ejemplo 7, 8, 42, 75, 119, 126, 128, 140, 146, 151, 161, 163, 187, 201, 212, 213, 233 y 234 se omitieron intencionadamente.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



en la que:

- 5 X, Y son independientemente CH o N,  
 Z es CH, C-Hal o N,  
 R<sup>1</sup> es H, LA, CA, NH<sub>2</sub>, NH(LA) o (LA)NH(LA), Hal, -S(LA), -SO<sub>2</sub>(LA), O(LA),  
 Cyc es un heterociclo alifático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que tiene 1 o 2 átomos de N, o 1 átomo de N y 1 átomo de O,  
 10 R<sup>2</sup> es -LA-Ar o Ar, que está en la posición 2 o 3 con respecto al átomo de N de Cyc,  
 R<sup>3</sup> es H, OH, NH<sub>2</sub>, COO(LA), CONH<sub>2</sub>, CONH(LA), NHCO(LA), (LA)OH, NH(LA) o LA, que está en cualquier posición de Cyc,  
 Ar es un homo o heterociclo, mono o binuclear, alifático o aromático de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros, que tiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de N, O y/o S, que puede estar sin sustituir o mono o disustituido independientemente con Hal, OH, CN, LA, O(LA), S(LA),  
 15 LA es alquilo sin ramificar o ramificado, que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, que puede estar saturado o parcialmente insaturado, en el que 1, 2 o 3 átomos de H están reemplazados por Hal,  
 CA es cicloalquilo que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, o cicloalquil alquilo que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en el anillo y 1 o 2 átomos de carbono no anulares,  
 20 Hal es F, Cl, Br o I.

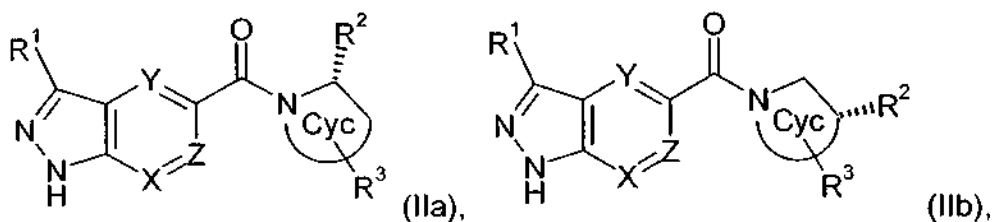
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, en la que

- X, Y, Z son independientemente CH o N,  
 R<sup>1</sup> es H, LA, CA, NH<sub>2</sub>, NH(LA) o (LA)NH(LA),  
 25 Cyc es un heterociclo alifático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que tiene 1 átomo de N,  
 R<sup>2</sup> es -LA-Ar o Ar, que está en la posición 2 o 3 con respecto al átomo de N de Cyc,  
 R<sup>3</sup> es H, OH, NH<sub>2</sub>, COO(LA), CONH<sub>2</sub>, CONH(LA) o LA, que está en cualquier posición de Cyc,  
 Ar es un homo o heterociclo, mono o binuclear, alifático o aromático de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros, que tiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de N, O y/o S, que puede estar sin sustituir o mono o disustituido independientemente con Hal, OH, CN, LA, O(LA), S(LA),  
 30 LA es alquilo sin ramificar o ramificado, que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, que puede estar saturado o parcialmente insaturado, en el que 1, 2 o 3 átomos de H están reemplazados por Hal,  
 CA es cicloalquilo que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, o cicloalquil alquilo que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en el anillo y 1 o 2 átomos de carbono no anulares,  
 35 Hal es F, Cl, Br o I.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, en la que

- X, Y son independientemente CH o N,  
 Z es CH,  
 40 R<sup>1</sup> es H, LA, CA, NH<sub>2</sub>, NH(LA) o (LA)NH(LA),  
 Cyc es un heterociclo alifático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que tiene 1 átomo de N,  
 R<sup>2</sup> es -LA-Ar o Ar, que está en la posición 2 o 3 con respecto al átomo de N de Cyc,  
 R<sup>3</sup> es H, NH<sub>2</sub> o LA, que está en cualquier posición de Cyc,  
 Ar es un homo o heterociclo mononuclear, aromático, de 6 miembros, que tiene 0, 1 o 2 átomos de N, que puede estar sin sustituir o mono o disustituido independientemente con Hal, OH, CN, LA, O(LA), S(LA),  
 45 LA es alquilo sin ramificar o ramificado, que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, que puede estar saturado o parcialmente insaturado, en el que 1, 2 o 3 átomos de H están reemplazados por Hal,  
 CA es cicloalquilo que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, o cicloalquil alquilo que tiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en el anillo y 1 o 2 átomos de carbono no anulares,  
 50 Hal es F, Cl, Br o I.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, que está de acuerdo con las Fórmulas (IIa) o (IIb),



o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

- 5 El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 4, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, en el que los restos no designados con mayor detalle tienen el significado indicado en la reivindicación 1, pero en los que

en la Subfórmula 1

- 10 Ar es un homo o heterociclo mononuclear, aromático, de 6 miembros, que tiene 0, 1 o 2 átomos de N, que está sin sustituir o monosustituido con Hal, LA u O(LA),

en la Subfórmula 2

X es N,

en la Subfórmula 3

X es CH,

- 15 en la Subfórmula 4

Y es CH,

en la Subfórmula 5

Y es N,

- 20 en la Subfórmula 6

Z es CH,

en la Subfórmula 7

X es CH,

Y es N,

Z es CH,

- 25 en la Subfórmula 8

X es N,

Y es CH,

Z es CH,

- 30 en la Subfórmula 9

Ar es un homo o heterociclo mononuclear, aromático, de 6 miembros, que tiene 0, 1 o 2 átomos de N, que puede estar sin sustituir o mono o disustituido independientemente con Hal, OH, CN, LA, O(LA), S(LA), X es CH,

Y es N,

Z es CH,

- 35 en la Subfórmula 10

Ar es un homo o heterociclo mononuclear, aromático, de 6 miembros, que tiene 0, 1 o 2 átomos de N, que puede estar sin sustituir o mono o disustituido independientemente con Hal, OH, CN, LA, O(LA), S(LA), X es N,

Y es CH,

Z es CH,

- 40 en la Subfórmula 11

R<sup>1</sup> es LA o NH<sub>2</sub>, NHLA

en la Subfórmula 12

Cyc tiene 4, 5 o 6 átomos en el anillo,

en la Subfórmula 13  
 $R^3$  es H, OH,  $NH_2$  o metilo,

en la Subfórmula 14  
 $R^3$  es H,

5 en la Subfórmula 15  
 $R^2$  es bencilo,  
 $R^3$  es H,  $NH_2$  o metilo,  
 Cyc tiene 6 átomos en el anillo,

10 en la Subfórmula 16  
 Cyc tiene 5 o 6 átomos en el anillo,  
 $R^2$  es fenilo, que está sin sustituir, o mono o disustituido independientemente con Hal o LA,

en la Subfórmula 17  
 $Z$  es CH,  
 $R^2$  es bencilo o fenilo, fenilo que está sin sustituir, o mono o disustituido independientemente con Hal o LA,

15 en la Subfórmula 18  
 $X$  es N o CH,  
 $Y$  es CH,  
 $Z$  es CH,  
 $R^1$  es metilo, n-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo,  $NH_2$ , NHLA

20 en la Subfórmula 19  
 $Z$  es CH,  
 Cyc tiene 5 átomos en el anillo,

25 en la Subfórmula 20  
 $Z$  es CH,  
 $R^2$  es fenilo, que está sin sustituir o monosustituido con Br, Cl, metilo o  $CF_3$ ,  
 $R^3$  es H,

30 en la Subfórmula 21  
 $Z$  es CH,  
 $R^2$  es fenilo, que está sin sustituir o monosustituido con Br, Cl, metilo o  $CF_3$ ,  
 $R^3$  es H,

en la Subfórmula 22  
 $Z$  es CH,  
 $R^2$  es fenilo, que está sin sustituir o para-sustituido con Br, Cl, metilo o  $CF_3$ ,  
 $R^3$  es H,

35 en la Subfórmula 23  
 $Y$  es CH,  
 $Z$  es CH,  
 $R^1$  es metilo, n-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo o  $NH_2$ ,

40 en la Subfórmula 24  
 $X$  es N o CH,  
 $Y$  es CH,  
 $Z$  es CH,  
 $R^1$  es metilo, n-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo o  $NH_2$ ,  
 Cyc tiene 4, 5 o 6 átomos en el anillo,

45 en la Subfórmula 25  
 $X$  es N o CH,  
 $Y$  es CH,  
 $Z$  es CH,  
 $R^1$  es metilo, n-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo o  $NH_2$ ,

50 Cyc tiene 4, 5 o 6 átomos en el anillo,  
 $R^2$  es fenilo, que está sin sustituir o para-sustituido con Br, Cl, metilo o  $CF_3$ ,  
 $R^3$  es H,

en la Subfórmula 26

X es N o CH,

Y es CH,

Z es CH,

5 R<sup>1</sup> es metilo, n-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo o NH<sub>2</sub>,

Cyc tiene 5 átomos en el anillo,

R<sup>2</sup> es fenilo, que está sin sustituir o para-sustituido con Br, Cl, metilo o CF<sub>3</sub>,

R<sup>3</sup> es H.

en la Subfórmula 27

10 R<sup>1</sup> es metilo, n-propilo, *i*-propilo, ciclopropilo, metilsulfanilo, metanosulfonilo, metoxi, F o NH<sub>2</sub>,

en la Subfórmula 28

R<sup>3</sup> es H, OH, NH<sub>2</sub>, metilo, acetamido, 2-hidroxietilo o metilamino.

en la Subfórmula 29

Z es CH o C(Hal),

15 Cyc tiene 4, 5 o 6 átomos en el anillo, de los cuales 1 átomo es N los otros átomos son C,

R<sup>2</sup> es fenilo, que está sin sustituir o para-sustituido con Br, Cl, F, metilo, metoxi, isopropilo o CF<sub>3</sub>, o independientemente meta-/para- disustituido con Cl y F,

R<sup>3</sup> es H.

en la Subfórmula 30

20 Z es CH o C(Hal),

Cyc tiene 4 o 5 átomos en el anillo, de los cuales 1 átomo es N los otros átomos son C,

R<sup>2</sup> es fenilo, que está sin sustituir o para-sustituido con Br, Cl, F, metilo, metoxi, isopropilo o CF<sub>3</sub>, o meta-sustituido con F y para-sustituido con Cl,

R<sup>3</sup> es H.

25 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

[2-(4-Bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona,

[(S)-2-(4-Bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona,

[2-(4-Bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-propil-1H-indazol-5-il)-metanona,

30 [(S)-2-(4-Bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-propil-1H-indazol-5-il)-metanona,

[2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-propil-1H-indazol-5-il)-metanona,

[2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona,

[(S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-propil-1H-indazol-5-il)-metanona,

35 [(S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona,

[2-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona,

[(S)-2-(4-Fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona,

(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-(2-fenil-piperidin-1-il)-metanona,

(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona,

[2-(3-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona,

40 (3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-(3-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona,

[2-(2-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona,

[2-(4-Fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona,

(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-((S)-2-fenil-piperidin-1-il)-metanona,

[(S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-isobutil-1H-indazol-5-il)-metanona,

45 [(S)-2-(2-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona,

(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-((S)-2-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona,

(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-((S)-3-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona,

[(S)-2-(4-Fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona,

[(S)-2-(3-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona,

50 [(S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-indazol-5-il)-metanona,

[(S)-2-(4-Bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-indazol-5-il)-metanona,

[(S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-metanona,

[(S)-2-(4-Bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-metanona,

[2-(4-Cloro-fenil)-azetidín-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona,

55 (3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-(2-p-tolil-pirrolidin-1-il)-metanona,

(3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona,

[3-(4-Cloro-fenil)-piperidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona,

[3-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona,

[2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-(3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metanona,



- (3-Amino-1H-indazol-5-il)-[2-(4-bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 (3-Amino-1H-indazol-5-il)-[(S)-2-(4-bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 (3-Amino-1H-indazol-5-il)-[2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 (3-Amino-1H-indazol-5-il)-[(S)-2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 5 (3-Amino-1H-indazol-5-il)-(2-fenil-piperidin-1-il)-metanona,  
 (3-Amino-1H-indazol-5-il)-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona,  
 (3-Amino-1H-indazol-5-il)-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 (3-Amino-1H-indazol-5-il)-((S)-2-bencil-piperidin-1-il)-metanona,  
 (3-Amino-1H-indazol-5-il)-((S)-2-fenil-piperidin-1-il)-metanona,  
 10 (3-Amino-1H-indazol-5-il)-((R)-2-fenil-piperidin-1-il)-metanona,  
 (3-Amino-1H-indazol-5-il)-[(S)-2-(4-fluoro-fenil)-piperidin-1-il]-metanona,  
 (3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[(S)-2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 (3-Amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[(S)-2-(4-bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 (3-Amino-1H-indazol-5-il)-[2-(4-cloro-fenil)-azetidín-1-il]-metanona,  
 15 (3-Amino-1H-indazol-5-il)-[2-(4-fluoro-fenil)-azetidín-1-il]-metanona,  
 (3-Amino-1H-indazol-5-il)-[3-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 (3-Amino-1H-indazol-5-il)-[(S)-2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 (3-Amino-1H-indazol-5-il)-[(S)-2-(4-fluoro-fenil)-azetidín-1-il]-metanona,  
 (3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-((S)-2-p-tolil-pirrolidin-1-il)-metanona,  
 20 [(S)-2-(2-Metoxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona,  
 [(2R,3R)-3-Amino-2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona,  
 [(S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona,  
 [2-(4-Bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-[1H-indazol-5-il]-metanona,  
 [(S)-2-(4-Bromo-fenil)-pirrolidin-1-il]-[1H-indazol-5-il]-metanona,  
 25 (3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[(S)-2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 (3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[3-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 N-4-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonil)-pirrolidin-3-il]-acetamida,  
 (3-Amino-1H-indazol-5-il)H<sub>2</sub>-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 [(S)-2-(1H-Indazol-6-il)-pirrolidin-1-il]-[3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona,  
 30 (3-Cloro-1H-indazol-5-il)-[(S)-2-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 [(S)-2-(4-Fluoro-fenil)-azetidín-1-il]-[3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona,  
 [(S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona,  
 (3-Cloro-1H-indazol-5-il)-[3-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 [2-(4-Cloro-fenil)-4-metil-piperazin-1-il]-[3-metil-1H-indazol-5-il]-metanona,  
 35 [2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona,  
 (3-Amino-1H-indazol-5-il)-[(S)-2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 (3-Amino-1H-indazol-5-il)-[2-(4-isopropil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 (3-Cloro-1H-indazol-5-il)H<sub>2</sub>-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 [(S)-2-(4-Cloro-fenil)-azetidín-1-il]-[3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona,  
 40 [(s)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-il]-metanona,  
 [2-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona,  
 [(S)-2-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona,  
 [3-(4-Cloro-fenil)-morfolin-4-il]-[3-metil-1H-indazol-5-il]-metanona,  
 [(S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-fluoro-1H-indazol-5-il]-metanona,  
 45 [(S)-2-(4-Metoxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona,  
 (3-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-[(2S,3R)-3-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 [(S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona,  
 [(S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metilsulfanil-1H-indazol-5-il]-metanona,  
 [2-(4-Isopropil-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona,  
 50 Trans-[3-(4-Cloro-fenil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il]-[3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona,  
 (3-Amino-1H-indazol-5-il)-[(S)-2-(4-isopropil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 [(S)-2-(4-Fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-metanona,  
 (3-Metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-[(S)-2-(4-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona,  
 [(S)-2-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona,  
 55 [2-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-metanona,  
 [(S)-2-(4-Isopropil-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metanona,  
 [(S)-2-(4-Fluoro-fenil)-azetidín-1-il]-[3-metil-1H-indazol-5-il]-metanona,  
 [(S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[3-metilamino-1H-indazol-5-il]-metanona,  
 [(S)-2-(4-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-[6-fluoro-3-metil-1H-indazol-5-il]-metanona,  
 60 [(S)-2-(4-Cloro-fenil)-azetidín-1-il]-[3-metil-1H-indazol-5-il]-metanona.

7. Una composición farmacéutica que comprenden un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas las mezclas de los mismos en todas las relaciones, como principio activo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas las mezclas de los mismos en todas las relaciones, para su uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa, inflamatorias o degenerativa.

5 9. El compuesto para su uso según la reivindicación 8, o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas las mezclas de los mismos en todas las relaciones, en donde la enfermedad hiperproliferativa es cáncer.

10 10. El compuesto para su uso según la reivindicación 9, o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas las mezclas de los mismos en todas las relaciones, en donde el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en cerebro, pulmón, colon, epidermoide, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mama, cabeza y cuello, renal, riñón, el hígado, ovárico, próstata, uterino, esofágico, testicular, ginecológico, cáncer de tiroides, melanoma, leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide aguda, sarcoma de Kaposi.

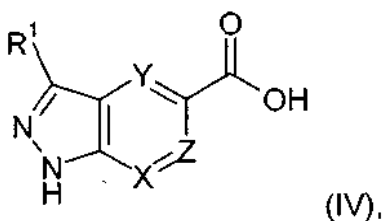
15 11. Uso de un compuesto de una o más de las reivindicaciones 1 a 6, o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas las mezclas de los mismos en todas las relaciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa, inflamatorias o degenerativa.

12. Uso según la reivindicación 11 en donde la enfermedad es cáncer.

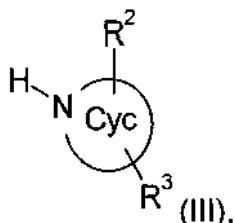
20 13. Uso según la reivindicación 12 en donde el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en cerebro, pulmón, colon, epidermoide, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mama, cabeza y cuello, renal, riñón, el hígado, ovárico, próstata, uterino, esofágico, testicular, ginecológico, cáncer de tiroides, melanoma, leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide aguda, sarcoma de Kaposi.

25 14. Conjunto (kit) que consiste en envases separados de  
 a) una cantidad eficaz de un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluidas las mezclas de los mismos en todas las relaciones, y  
 b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.

15. Procedimiento para la fabricación de compuestos de Fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, en el que un compuesto de Fórmula (IV)



30 se hace reaccionar, opcionalmente en presencia de un agente de activación, con un compuesto de Fórmula (III),



para producir un compuesto de Fórmula (I).