

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 444**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.12.2012 PCT/EP2012/075328**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013 WO13087744**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2012 E 12808328 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2019 EP 2791137**

54 Título: **Derivados de pirazol, procedimientos para su preparación y su uso terapéutico**

30 Prioridad:

14.12.2011 FR 1161589

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

10.07.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ALCOUFFE, CHANTAL;
BJEGARDE, KIRSTEN y
MAUGER, JACQUES**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 719 444 T3

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

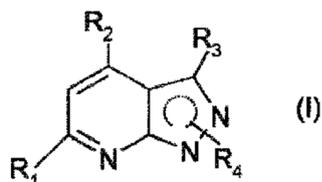
DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazol, procedimientos para su preparación y su uso terapéutico.

5 La presente invención se refiere a derivados de pirazolopirimidina que inhiben los receptores de FGF (Factor de Crecimiento de Fibroblastos), a un procedimiento para prepararlos y a su uso terapéutico.

Los FGF son una familia de polipéptidos sintetizados por un gran número de células durante el desarrollo embrionario y por las células de tejido adulto bajo varias condiciones patológicas.

La presente invención describe compuestos que corresponden a la fórmula (I):

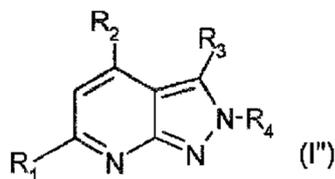


10 en donde:

la representación del anillo pirazol indica que el sustituyente R₄ puede ser transportado o bien por el nitrógeno alfa hacia el anillo piridina (I') o por el nitrógeno alfa hacia el carbono que porta un sustituyente R₃ (I'') de modo tal que:



O bien



15

R₁ representa un grupo arilo, piridilo o pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre:

- 20
- un átomo de halógeno,
 - un grupo -CF₃,
 - un grupo ciano,
 - un grupo -NR₆R₆' en donde R₆ y R₆' son como se definen a continuación,
- 25
- un grupo -NR₁₀R₁₁ tal que R₁₀ y R₁₁ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno como para formar ventajosamente un pirazol, morfolina, pirrolidina o piperidina, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo lineal o ramificado,
- 30
- un grupo -CH₂NR₁₀R₁₁ tal que R₁₀ y R₁₁ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno como para formar ventajosamente un grupo morfolinilo,

◦ un grupo $-\text{COR}_{12}$ en donde R_{12} representa un grupo hidroxilo o un grupo $-\text{NR}_6\text{R}_6'$, en donde R_6 y R_6' son como se definen a continuación,

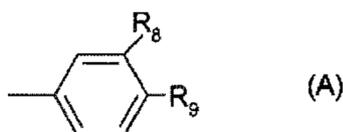
5 ◦ un grupo $-\text{CONR}_7\text{R}_7'$ tal que R_7 y R_7' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno como para formar ventajosamente un grupo pirrolidinilo,

◦ un grupo $-(\text{CH}_2)_p\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ en donde p representa 0 o 1,

◦ un grupo $-\text{OR}_{13}$ en donde R_{13} representa un grupo alquilo (C_1 - C_3) lineal,

◦ un grupo alquilo (C_1 - C_3),

O R_1 representa un grupo bicíclico de la fórmula A que sigue:



15 en donde R_8 y R_9 forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, de modo tal que el grupo (A) forma ventajosamente un dihidrobencimidazolono, indolilo, dihidrobenzoxazinilo, benzotiazolilo o bencimidazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo lineales,

➤ R_2 representa:

◦ un grupo $-\text{CF}_3$,

◦ un grupo $-\text{CHF}_2$,

◦ un grupo $-\text{COOH}$,

20 o

◦ un grupo $-\text{CONHR}_5$, en donde R_5 es como se define a continuación,

➤ R_3 representa:

◦ un átomo de hidrógeno,

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

25 ◦ un grupo cicloalquilo,

o

◦ un grupo heteroarilo seleccionado entre grupos tienilo y piridilo,

➤ R_4 representa:

◦ un átomo de hidrógeno,

30 ◦ un grupo alquilo (C_1 - C_3) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo $-\text{NR}_6\text{R}_6'$ en donde R_6 y R_6' son como se definen a continuación o un grupo $-\text{NR}_7\text{R}_7'$ de forma tal que R_7 y R_7' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

➤ R_5 representa:

35 ◦ un átomo de hidrógeno,

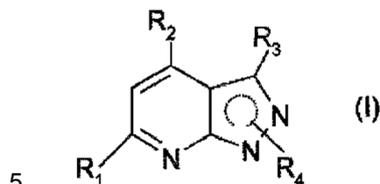
◦ un grupo alquilo (C_1 - C_3) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo piridilo,

o

◦ un grupo aromático seleccionado entre arilo y piridilo,

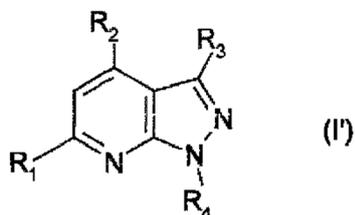
➤ R_6 y R_6' , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, en la forma de la base o de una sal de adición de ácido o adición de base.

En particular, la presente invención se refiere a un compuesto correspondiente a la fórmula (I):

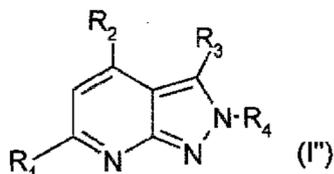


en donde:

la representación del anillo pirazol indica que el sustituyente R_4 puede ser transportado por el nitrógeno alfa al anillo piridina (I') o por el nitrógeno alfa al carbono que porta un sustituyente R_3 (I'') de modo tal que:



10 O bien



➤ R_1 representa un grupo arilo, piridilo o pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre:

◦ un átomo de flúor,

15 ◦ un grupo $-CF_3$,

◦ un grupo ciano,

◦ un grupo $-NR_6R_6'$ en donde R_6 y R_6' son como se definen a continuación,

20 ◦ un grupo $-NR_{10}R_{11}$ de forma tal que R_{10} y R_{11} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo lineal o ramificado,

◦ un grupo $-CH_2NR_{10}R_{11}$ tal que R_{10} y R_{11} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

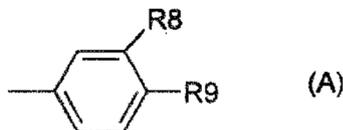
25 ◦ un grupo $-COR_{12}$ en donde R_{12} representa un grupo hidroxilo o un grupo $-NR_6R_6'$, en donde R_6 y R_6' son como se definen a continuación,

◦ un grupo $-CONR_7R_7'$ tal que R_7 y R_7' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

30 ◦ un grupo $-(CH_2)_pNHSO_2CH_3$ en donde p representa 0 o 1,

- un grupo -OR₁₃ en donde R₁₃ representa un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, un grupo etilo, propilo o isopropilo,

O R₁ representa un grupo bicíclico de la fórmula A siguiente:



- 5 en donde R₈ y R₉ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, de modo tal que el grupo (A) forma un grupo dihidrobencimidazonilo, indolilo, dihidrobenzoxazinilo, benzotiazolilo o bencimidazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo lineales,
- 10 \blacktriangleright R₂ representa un grupo:
- -CF₃,
 - -CHF₂,
 - o
 - -CONHR₅, en donde R₅ es como se define a continuación,
- 15 \blacktriangleright R₃ representa:
- un átomo de hidrógeno,
 - un grupo arilo, opcionalmente sustituido con un grupo alcoximetilo,
 - o
 - un grupo heteroarilo seleccionado entre grupos tienilo y piridilo,
- 20 \blacktriangleright R₄ representa:
- un átomo de hidrógeno,
 - un alquilo (C₁), un alquilo (C₃) lineal o un alquilo (C₁-C₃) lineal sustituido con un grupo -NR₆R_{6'} en donde R₆ y R_{6'} son como se definen a continuación o un grupo -NR₇R_{7'} tal que R₇ y R_{7'} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
- 25 \blacktriangleright R₅ representa:
- un átomo de hidrógeno,
 - un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo piridilo,
 - o
- 30 ◦ un grupo aromático seleccionado entre arilo y piridilo,
- \blacktriangleright R₆ y R_{6'}, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, en la forma de la base o de una sal de adición de ácido o adición de base, con la excepción de los siguientes compuestos:
- Ácido 2-fluoro-5-(3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzoico;
- 35 3-(1-Metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzamida;
- N-[4-(1-Metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)bencil]metanosulfonamida;

- 1-Metil-6-(1-metil-1H-indol-6-il)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 N-[3-(1-Metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]metanosulfonamida;
 4-Metil-7-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
 N-[3-(1-Metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)encil]metanosulfonamida;
- 5 6-(4-Metoxifenil)-1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 2-Fluoro-N-metil-5-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzamida;
 Dimetil[3-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]amina;
 6-[4-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)fenil]-1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 1-Metil-6-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
- 10 5-(1-Metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)nicotinonitrilo;
 Ácido 4-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzoico;
 N,N-Dimetil-4-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzamida;
 N,N-Dimetil-3-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzamida;
 1-Metil-6-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
- 15 6-(6-Metoxipiridin-3-il)-1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 1-Metil-3-fenil-6-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 1-Metil-6-(2-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 6-Benzotiazol-5-il-1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 N,N-Dimetil-4-(3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzamida;
- 20 6-(4-Morfolin-4-ilfenil)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 6-(6-Morfolin-4-ilpiridin-3-il)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 6-(6-Metoxipiridin-3-il)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 6-(3-Morfolin-4-ilfenil)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 N-Metil-3-(3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzamida;
- 25 N-[3-(3-Fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]metanosulfonamida;
 3-Fenil-6-(3-piperidin-1-ilfenil)-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 2-Fluoro-N-metil-5-(3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzamida;
 5-(3-Fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)nicotinonitrilo;
 Ácido 2-fluoro-5-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzoico;
- 30 2-Amino-5-(4-difluorometil-2-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo;
 Dimetil[4-(3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]amina;
 4-(3-Fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenilamina;
 6-(4-Metoxifenil)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina; y
 2-Fluoro-5-(3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo;
- 35 6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-4(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;

- 4-(difluorometil)-6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 6-(4-etilfenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 6-(4-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 6-(4-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
- 5 4-(difluorometil)-6-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 6-(3-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 6-(2,5-dimetoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 4-(difluorometil)-6-(4-etilfenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 4-(difluorometil)-6-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina; 1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
- 10 4-(difluorometil)-6-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 4-(difluorometil)-6-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 4-(difluorometil)-6-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 4-(difluorometil)-1-metil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 1-metil-6-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.
- 15 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en la forma de bases o salificados con ácidos o bases, especialmente ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. Dichas sales de adición forman parte de la invención.
- Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero también se describen en la invención sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para purificar o aislar los compuestos de fórmula (I).
- 20 En el contexto de la presente invención, y a menos que se mencione otra cosa en el texto, se aplican las siguientes definiciones:
- un átomo de halógeno: un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo;
 - un grupo alquilo: un grupo alifático hidrocarbonado saturado lineal o ramificado, que comprende entre 1 y 6 átomos de carbono. Los ejemplos que se pueden mencionar incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, etc;
- 25
- un grupo cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico de 3 a 8 miembros, que comprende entre 3 y 6 átomos de carbono, en donde dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno y/o grupos alquilo. Los ejemplos que se pueden mencionar incluyen grupos ciclopropilo y ciclopentilo;
 - un grupo alcoxi: un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es como se definió previamente;
- 30
- un grupo alcoxialquilo: un radical de fórmula alquil-O-alquilo, en donde los grupos alquilo idénticos o diferentes son como se definió previamente;
 - un grupo arilo: un grupo aromático cíclico que comprende entre 5 y 10 átomos de carbono, por ejemplo un grupo fenilo;
- 35
- un grupo heteroarilo: un grupo aromático cíclico que comprende entre 3 y 10 átomos, incluidos uno o más heteroátomos, por ejemplo entre 1 y 4 heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde este grupo comprende uno o más anillos, preferiblemente uno o dos anillos. Los heteroarilos pueden comprender varios anillos condensados. Los heteroarilos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo o un átomo de oxígeno. Los ejemplos que se pueden mencionar incluyen grupos tienilo, piridilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo y triazolilo;
- 40
- un heterocicloalquilo: un grupo alquilo cíclico que comprende entre 4 y 9 átomos que forman este anillo y del cual uno o dos son heteroátomos, como oxígeno, nitrógeno o azufre. Se pueden mencionar especialmente los grupos piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, tetrahidropiraniilo, morfolinilo y homopiperazinilo;
 - un grupo heterocíclico: un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo como se definió previamente.

Un objeto de la presente invención consiste particularmente en los compuestos de fórmula (I) anteriormente definidos en donde R₂ representa un grupo:

o -CHF₂, excepto cuando R₄ localizado en el nitrógeno alfa a R₃ representa un grupo metilo y R₃ representa un átomo de hidrógeno,

5 o

o -CONHR₅, en donde R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo piridilo o un grupo aromático seleccionado entre arilo y piridilo,

en la forma de la base o de una sal de adición de ácido o de adición de base.

10 Un objeto de la presente invención consiste particularmente en los compuestos de fórmula (I) anteriormente definidos en donde R₁ representa un grupo arilo, piridilo o pirazolilo, ventajosamente un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre:

o un átomo de flúor;

y

o un grupo -COR₁₂, en donde R₁₂ representa un grupo hidroxilo,

15 en la forma de la base o de una sal de adición de ácido o adición de base.

Los últimos dos subgrupos definidos anteriormente tomados separados o en combinación también forman parte de la invención.

20 Un objeto de la presente invención consiste particularmente en los compuestos de fórmula (I) anteriormente definidos en donde R₁ representa un grupo arilo, en la forma de la base o de una sal de adición de ácido o adición de base.

Otro objeto de la presente invención consiste particularmente en los compuestos de fórmula (I) anteriormente definidos en donde R₂ representa un grupo:

o -CF₃,

o -CHF₂,

25 o

o -CONHR₅, en donde R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo piridilo o un grupo aromático seleccionado entre arilo y piridilo,

en la forma de la base o de una sal de adición de ácido o de adición de base.

30 Entre los compuestos de fórmula (I) que son objeto de la invención, se pueden mencionar especialmente los siguientes compuestos:

[4-(4-Difluorometil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]pirrolidin-1-ilmethanone;

4-Difluorometil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;

4-Difluorometil-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-1H-pirazo[3,4-b]piridina;

4-Difluorometil-3-fenil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;

35 4-Difluorometil-6-(6-metoxipiridin-3-il)-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;

[3-(4-Difluorometil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]pirrolidin-1-ilmethanone;

4-Difluorometil-3-fenil-6-(3-piperidin-1-ilfenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;

Metilamida de ácido 6-(4-amino-3-metoxifenil)-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;

40 Amida de ácido 6-(4-amino-3-metoxifenil)-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico; compuesto como ácido trifluoroacético;

Metilamida de ácido 6-(4-amino-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;

- Metilamida de ácido 4-(4-amino-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-6-carboxílico;
- Amida de ácido 6-(4-amino-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
- Amida de ácido 6-(4-amino-3-metoxifenil)-2-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
- Ácido 5-(4-carbamoil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2-fluorobenzoico;
- 5 Ácido 2-amino-5-(4-carbamoil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzoico;
- Amida de ácido 6-(4-amino-3-cianofenil)-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
- Amida de ácido 6-(4-amino-3-cianofenil)-3-thiophen-2-il-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
- Ácido 5-(4-carbamoil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2-fluorobenzoico;
- Amida de ácido 6-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
- 10 Ácido 5-(4-difluorometil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2-fluorobenzoico;
- 2-Amino-5-(4-difluorometil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzoniitrilo;
- 2-Amino-5-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzoniitrilo;
- Amida de ácido 6-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-piridin-3-il-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
- 5-(4-Difluorometil-2-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridiri-6-il)-2-fluorobenzoniitrilo;
- 15 6-(1H-Indol-6-il)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
- 5-(3-Fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona;
- Fenilamida de ácido 6-(4-amino-3-cianofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
- (Piridin-2-ilmetil)amida de ácido 6-(4-amino-3-cianofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
- Piridin-2-ilamida de ácido 6-(4-amino-3-cianofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
- 20 Piridin-3-ilamida de ácido 6-(4-amino-3-cianofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
- Piridin-4-ilamida de ácido 6-(4-amino-3-cianofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
- 5-(4-Difluorometil-2-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2-fluorobenzamida;
- 5-(4-Difluorometil-1-metil-3-piridin-4-il-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2-fluorobenzoniitrilo;
- 2-Amino-5-(2-metil-3-fenil-4-trifluorometil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzoniitrilo;
- 25 Fenilamida de ácido 6-(1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
- Piridin-2-ilamida de ácido 6-(1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
- (Piridin-3-ilmetil)amida de ácido 6-(1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
- Fenilamida de ácido 6-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
- 2-Amino-5-(4-difluorometil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzoniitrilo;
- 30 3-(4-Difluorometil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzoniitrilo;
- 4-(4-Difluorometil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenilamina;
- 2-Amino-5-[2-(2-dimetilaminoetil)-3-fenil-4-trifluorometil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzoniitrilo;
- 2-Amino-5-(4-difluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzoniitrilo;
- 2-Amino-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzoniitrilo;
- 35 2-Amino-5-[2-(2-morfolin-4-iletil)-3-fenil-4-trifluorometil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzoniitrilo;

ES 2 719 444 T3

- 2-Metoxi-5-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)nicotinonitrilo;
 2-Amino-5-(4-difluorometil-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo;
 4-(4-Difluorometil-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenilamina;
 [3-(4-Difluorometil-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]dimetilamina;
- 5 2-Amino-5-[3-fenil-1-(2-piperidin-1-iletel)-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo;
 Dimetil{3-[3-fenil-1-(2-piperidin-1-iletel)-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]fenil}amina;
 2-Amino-5-[4-difluorometil-2-(2-dimetilaminoetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo;
 2-Amino-5-[4-difluorometil-2-(2-morfolin-4-iletel)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo;
 2-Amino-5-[4-difluorometil-1-(2-dimetilaminoetil)-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo;
- 10 2-(2-Morfolin-4-iletel)-6-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)-4-trifluorometil-2H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 Dimetil{3-[1-(2-morfolin-4-iletel)-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]fenil}amina;
 5-[1-(2-Morfolin-4-iletel)-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]nicotinonitrilo;
 5-[1-(2-Morfolin-4-iletel)-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]nicotinamida;
 2-Amino-5-(2-metil-4-trifluorometil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo;
- 15 1-Metil-6-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 2-Amino-5-(1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo;
 Dimetil[3-(1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]amina;
 Dimetil[3-(3-fenil-2-propil-4-trifluorometil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]amina;
 2Amino-5-[4-difluorometil-2-(2-piperidin-1-iletel)-2H-pirazolo(3,4-b)piridin-6-il]benzonitrilo;
- 20 2-Amino-5-(4-difluorometil-3-piridin-3-il-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo;
 2-Amino-5-(4-difluorometil-2-propil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo;
 2-Amino-5-(4-difluorometil-3-piridin-4-il-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo;
 1-Metil-6-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)-3-piridin-3-il-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 2-Amino-5-[4-difluorometil-3-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo;
- 25 2-Amino-5-(2-propil-4-trifluorometil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo;
 6-(3-Morfolin-4-ilmetilfenil)-2-propil-4-trifluorometil-2H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 Dimetil[3-(2-propil-4-trifluorometil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]amina;
 6-(3-Morfolin-4-ilmetilfenil)-1-propil-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 6-(4-Metoxifenil)-1-propil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
- 30 5-[3-(3-Metoxifenil)-1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]nicotinonitrilo;
 3-(3-Metoxifenil)-1-metil-6-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 {3-[3-(3-Metoxifenil)-1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]fenil}dimetilamina;
 3-(3-Metoxifenil)-6-(4-metoxifenil)-1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

35 Se ha de observar que los compuestos anteriores se han nombrado de acuerdo con la nomenclatura IUPAC, mediante el software ACD/nombre ACDLABS 10.0 (Advanced Chemistry development) o el software AutoNom (Beilstein Informations system).

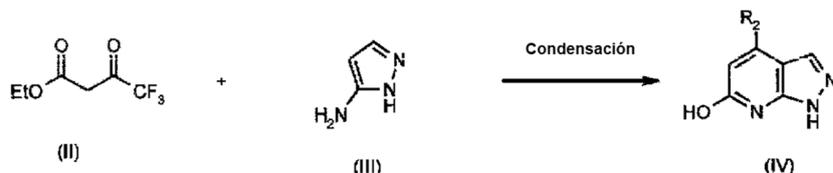
En el texto que sigue, la expresión "grupo protector (P)" significa un grupo que, en primer lugar, puede proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis y, en segundo lugar, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Los ejemplos de grupos protectores y también de métodos de protección y desprotección se exponen en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene et al., 3era edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

5

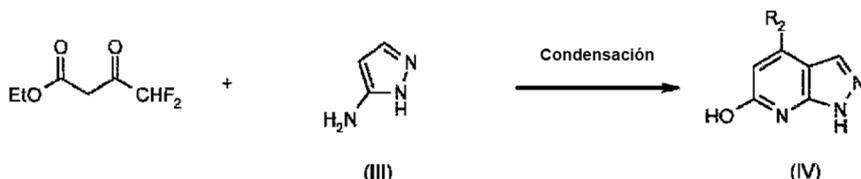
Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento que sigue.

El compuesto de fórmula (IV) cuando R_2 representa un grupo $-CF_3$ se obtiene por métodos conocidos en la bibliografía a partir de 2-aminopirazol (III) y de 4,4,4-trifluoroacetoacetato (II), de acuerdo con el siguiente esquema de reacción descrito en el *Polish Journal of Chemistry*, 1983, 57, 789.

10

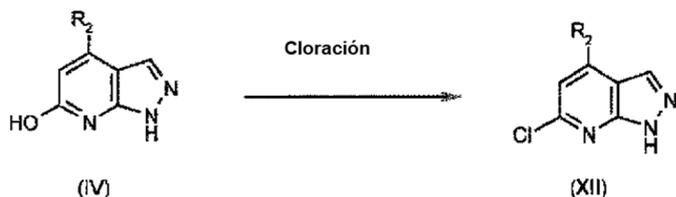


El compuesto de fórmula (IV) cuando R_2 representa un grupo $-CHF_2$ se obtiene mediante un método similar a aquel descrito previamente por condensación del 2-aminopirazol (III) y 4,4-difluoroacetoacetato.



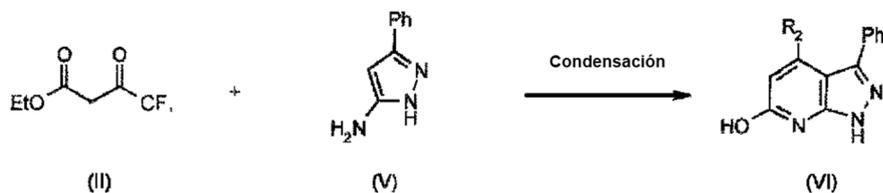
15

El compuesto de fórmula (XII) en donde R_2 representa un grupo $-CHF_2$ o $-CF_3$ se obtiene por cloración en presencia de $POCl_3$ del compuesto de fórmula (IV) en donde R_2 representa un grupo $-CHF_2$ o $-CF_3$.



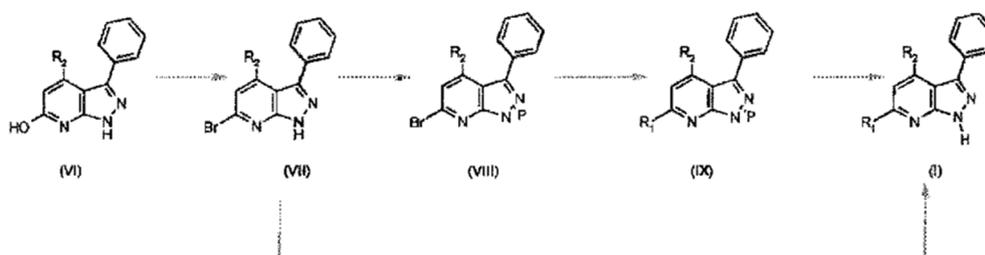
El compuesto de fórmula (VI) en donde R_2 representa un grupo $-CF_3$ y R_3 es un fenilo se obtiene por métodos conocidos en la bibliografía a partir de 3-fenil-1H-pirazol-5-amina (V) y 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción descrito en el *Polish Journal of Chemistry*, 1983, 57, 789.

20

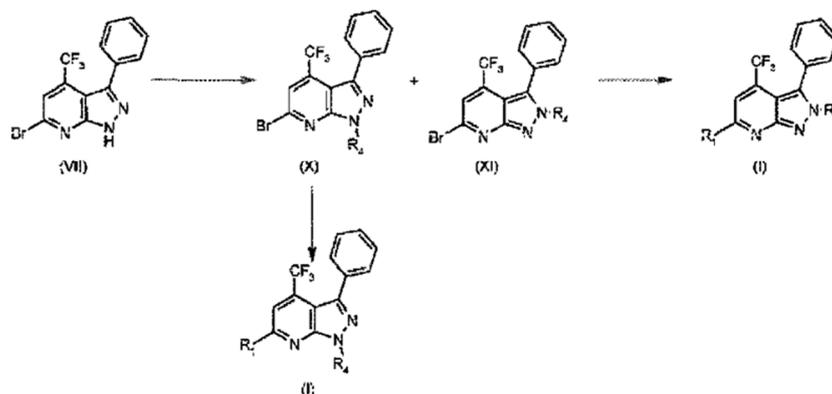


El compuesto de fórmula (VI) en donde R_2 representa un grupo $-CHF_2$ se obtiene mediante un método similar a aquel descrito previamente a partir de 3-fenil-1H-pirazol-5-amina (V) y 4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo.

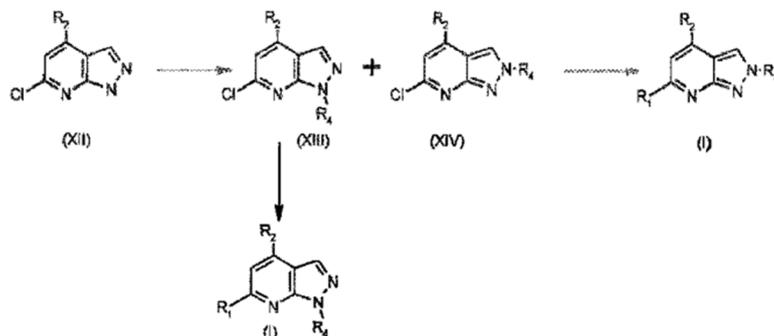
El Esquema 1 presenta una ruta para obtener los compuestos de fórmula (I) en donde R_1 es como se definió previamente, y R_2 representa un grupo $-CF_3$ o $-CHF_2$.

Esquema 1 (Método 1):

- El compuesto de fórmula (VI) se somete a una reacción de bromación en presencia de POBr_3 con el fin de obtener el compuesto de fórmula (VII). El compuesto de fórmula (VII) se somete a una reacción de alquilación en presencia de un grupo protector P con el fin de obtener el compuesto de fórmula (VIII). El compuesto de fórmula (VIII) se somete, en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base, a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o ésteres de fenilboronato o heteroarilboronato de acuerdo con un acoplamiento Suzuki, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (IX). El compuesto de fórmula (IX) se somete a una reacción de desprotección con el fin de obtener los compuestos de fórmula (I) en donde R_1 es como se definió previamente, y R_2 representa un grupo $-\text{CF}_3$ o $-\text{CHF}_2$.
- El compuesto de fórmula (VII) puede opcionalmente someterse, en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base, a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o ésteres de fenilboronato o heteroarilboronato de acuerdo con un acoplamiento Suzuki, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (I) en donde R_1 es como se definió previamente, y R_2 representa un grupo $-\text{CF}_3$ o $-\text{CHF}_2$.
- El Esquema 2 presenta una ruta para obtener los compuestos de fórmula (I) en donde R_1 y R_4 son como se definieron previamente con la excepción de un átomo de hidrógeno.

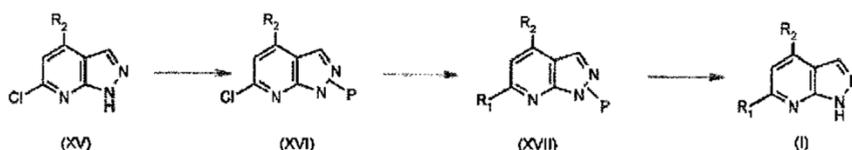
Esquema 2 (Método 2):

- El compuesto de fórmula (VII) se somete a una reacción de alquilación en presencia de una base y un derivado halogenado de fórmula $\text{R}_4\text{-X}$ con el fin de obtener los compuestos de las fórmulas (X) y (XI). Los compuestos de las fórmulas (X) y (XI) se someten por separado, en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base, a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o ésteres de fenilboronato o ésteres de heteroarilboronato de acuerdo con un acoplamiento Suzuki, con el fin de obtener los compuestos de fórmula (I) en donde R_1 y R_4 son como se definieron previamente.
- El Esquema 3 presenta una ruta para obtener los compuestos de fórmula (I) en donde R_2 representa un grupo $-\text{CHF}_2$ o $-\text{CF}_3$; R_1 y R_4 son como se definieron previamente, con la excepción de que R_4 representa un átomo de hidrógeno.

Esquema 3 (Método 3):

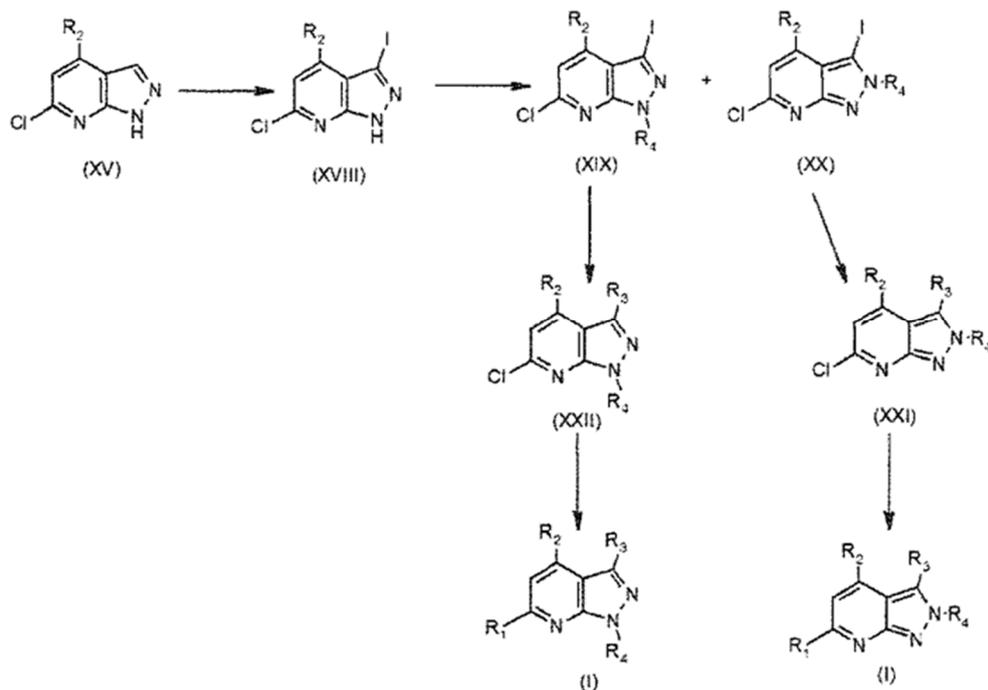
5 El compuesto de fórmula (XII) se somete a una reacción de alquilación en presencia de un derivado halogenado de fórmula R_4-X con el fin de obtener los compuestos de fórmulas (XIII) y (XIV). Los compuestos de fórmulas (XIII) y (XIV) se someten por separado, en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base tal como carbonato de cesio, a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o ésteres de fenilboronato o ésteres de heteroarilboronato de acuerdo con un acoplamiento Suzuki, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (I) en donde R_2 representa un grupo $-CHF_2$ o $-CF_3$; R_1 y R_4 son como se definieron previamente.

El Esquema 4 presenta una ruta para obtener compuestos de fórmula (I) en donde R_2 representa un grupo $-CHF_2$ o $-CF_3$, R_3 y R_4 representan un átomo de hidrógeno y R_1 es como se definió previamente.

Esquema 4 (Método 4):

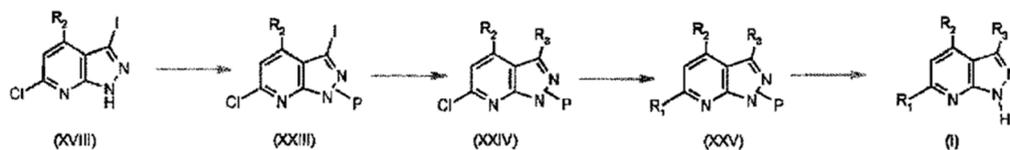
10 El compuesto de fórmula (XV) se somete a una reacción de alquilación en presencia de un grupo protector P con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XVI). El compuesto de fórmula (XVI) se somete, en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base, a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o ésteres de fenilboronato o ésteres de heteroarilboronato de acuerdo con un acoplamiento Suzuki, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XVII). El compuesto de fórmula (XVII) se somete luego a una reacción de desprotección con el fin de obtener el compuesto de fórmula (I) en donde R_2 representa un grupo $-CHF_2$ o $-CF_3$ y R_1 es como se definió previamente.

20 El Esquema 5 presenta un primer procedimiento de acuerdo con la presente invención para preparar los compuestos de fórmula (I) reivindicados, en donde R_2 representa un grupo $-CHF_2$ o $-CF_3$; R_1 , R_3 y R_4 son como se definieron previamente, con la excepción de que R_3 y R_4 representan un átomo de hidrógeno.

Esquema 5 (Método 5):

El compuesto de fórmula (XV) se somete a una reacción de yodación en presencia de N-yodosuccinimida con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XVIII). El compuesto de fórmula (XVIII) se somete luego a una reacción de alquilación en presencia de un derivado halogenado de fórmula R_4-X con el fin de obtener los compuestos de las fórmulas (XIX) y (XX). Los compuestos de las fórmulas (XIX) y (XX) se someten por separado, en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base, a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o ésteres de fenilboronato o ésteres de heteroarilboronato de acuerdo con un acoplamiento Suzuki, con el fin de obtener los compuestos de las fórmulas (XXI) y (XXII). Los compuestos de las fórmulas (XXI) y (XXII) se someten por separado, en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base, a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o ésteres de fenilboronato o ésteres de heteroarilboronato de acuerdo con un acoplamiento Suzuki, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (I) en donde R_2 representa un grupo $-CHF_2$ o $-CF_3$ y R_1 , R_3 y R_4 son como se definieron previamente, con la excepción de un átomo de hidrógeno.

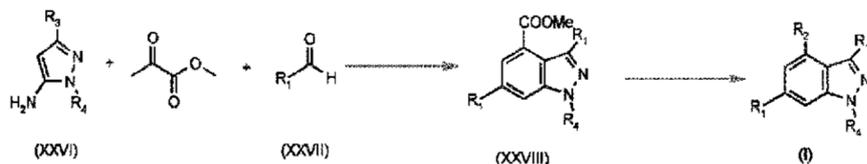
El Esquema 6 presenta un segundo procedimiento de acuerdo con la invención para preparar los compuestos de fórmula (I) reivindicados, en donde R_2 representa un grupo $-CHF_2$ o $-CF_3$, y R_1 y R_3 son como se definieron previamente, con la excepción de R_3 que representa un átomo de hidrógeno.

Esquema 6 (Método 6):

El compuesto de fórmula (XVIII) se somete a una reacción de alquilación en presencia de un grupo protector P con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XXIII). El compuesto de fórmula (XXIII) se somete, en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base, a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o ésteres de fenilboronato o ésteres de heteroarilboronato de acuerdo con un acoplamiento Suzuki, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XXIV). El compuesto de fórmula (XXIV) se somete, en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base, a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o ésteres de fenilboronato o ésteres de heteroarilboronato de acuerdo con un acoplamiento Suzuki, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XXV). El compuesto de fórmula (XXV) se somete luego a una reacción de protección con el fin de obtener el compuesto de fórmula (I) en donde R_2 representa un grupo $-CHF_2$ o $-CF_3$, y R_1 y R_3 son como se definieron previamente, con la excepción que R_3 y R_4 representan un átomo de hidrógeno.

El Esquema 7 presenta una ruta para obtener compuestos de fórmula (I) en donde R₂ es como se definió previamente, con la excepción de un grupo -CHF₂ o -CF₃; R₁, R₃ y R₄ son como se definieron previamente.

Esquema 7 (Método 7):



5 El compuesto de fórmula (XXVI) se somete a una reacción de condensación con el compuesto de fórmula (XXVII) y 2-oxopropanoato de metilo con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XXVIII). El compuesto de fórmula (XXVIII) se somete a una reacción de saponificación o a sustitución con una amina con el fin de obtener el compuesto de fórmula (I) en donde R₂ es como se definió previamente, excepto por un grupo -CHF₂ o -CF₃; R₁, R₃ y R₄ son como se definieron previamente.

10 En los esquemas precedentes, los compuestos de partida, los reactivos y los intermedios, cuando no se describe su método de preparación, se comercializan o se describen en la bibliografía, o alternativamente se pueden preparar de acuerdo con métodos que se describen allí o que conoce el experto en la técnica.

La invención describe también los compuestos de las fórmulas (II) a (XXVIII) definidas anteriormente. Estos compuestos son útiles como intermedios para sintetizar los compuestos de fórmula (I).

15 Los ejemplos que siguen describen la preparación de ciertos compuestos de acuerdo con la invención y fuera de la invención. Estos ejemplos no son limitativos y sirven exclusivamente para ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos ejemplificados hacen referencia a aquellos que se exponen en la tabla que sigue, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de una serie de compuestos de acuerdo con la invención y fuera de la invención.

La presente invención se ilustra también en dos figuras de forma tal que:

20 Figura 1: angiogénesis *in vitro* (longitud de pseudotúbulos) de células HUVEC estimuladas con FGF-2 en ausencia o presencia de antagonistas de FGF-R.

Figura 2: Efecto de antagonistas de FGF-R en un modelo de angiogénesis inflamatoria en el peso seco de la piel (peso del granuloma) o en su contenido de tinte de rojo carmín (tinte).

Se emplean las siguientes abreviaturas y fórmulas empíricas:

25 AcOH: ácido acético

PTSA: ácido para-toluenosulfónico

DME: etilenglicol dimetil éter

DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO: sulfóxido de dimetilo

30 g: gramo

(M)Hz: (mega) Hertz

ml: mililitro

POBr₃: hipobromito de dibromofosfanilo

TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio

35 TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

En los ejemplos que siguen:

• los análisis de RMN se realizaron en aparatos Brüker Avance 250 MHz, 300 MHz, 400 MHz y 600 MHz. El espectro de resonancia magnética de protones (^1H NMR), como se describe a continuación, se registra a 400 MHz o 600 MHz en DMSO- d_6 , usando el pico de DMSO- d_6 como referencia. Los desplazamientos químicos δ se expresan en partes por millón (ppm). Las señales observadas se expresan de la siguiente manera: s = singlete; d = doblete; t = triplete; m = masa o singlete ancho; H = protón (para los rotámeros, H_M y H_m se observan con referencia a los isómeros mayores o menores M y m , respectivamente).

• los puntos de fusión se midieron en un aparato BUCHI B-545.

• los análisis de espectrometría de masas se efectuaron en un aparato Alliance 2695 (UV: PDA 996, MS: ZQ (simple Quad) ZQ2), Waters UPLC Acquity (UV: Acquity PDA, MS: SQD (simple Quad) SQW)

10 Ejemplo 1: (compuesto 46 de acuerdo con la invención)

Ácido 5-(4-carbamoil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2-fluorobenzoico

A 5 ml de una disolución 0,3 M en etanol de 3-fenil-1H-pirazol-5-amina en un tubo sellado se le añadieron 5 ml de una disolución 0,3 M en etanol de ácido 2-fluoro-5-formilbenzoico y 1,5 mmol de 2-oxopropanoato de etilo a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. El tubo se sella y se mantiene a una temperatura de 75°C durante 18 horas. La cápsula se extrae y se sigue calentando durante 4 horas a 60°C. El medio de reacción se concentra luego a presión reducida. El residuo se recoge en un tubo sellado con una disolución 7 N de amoníaco en metanol. El medio luego se calienta durante 3 días a 80°C y luego se concentra a presión reducida. Después de la purificación por cromatografía en columna C-18 sobre gel de sílice de fase inversa, eluyendo con una mezcla de acetonitrilo/ H_2O /0,1% TFA, se obtienen 23,7 mg de un liofilizado.

20 MH^+ : 377 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 14,10 (s, 1 H), 13,43 (s (ancho), 1 H), 8,79 (dd, $J_A = 7,2$ Hz, $J_B = 2,3$ Hz, 1 H), 8,50 (m, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,70 (dd, $J_A = 7,8$ Hz, $J_B = 1,6$ Hz, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,46 (m, 2 H), 7,41 (m, 1 H)

Ejemplo 2: (compuesto 38 fuera de la invención)

Ácido 6-(4-amino-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico

25 Ácido 6-(4-amino-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico

A 20 g (0,12 mol) de 3-hidroxi-4-nitrobenzaldehído en 200 ml de DMF anhidra se le añaden 42 g (0,13 mol) de carbonato de cesio. La disolución obtenida se somete a ultrasonificación durante 5 minutos, y se añaden luego 9,4 ml (0,29 mol) de yoduro de metilo. El medio de reacción se calienta a 80°C durante 18 horas y luego se diluye con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con disolución saturada de cloruro de sodio acuoso, se seca sobre sulfato de magnesio y luego se concentra a presión reducida. El residuo se recrystaliza a partir de 300 ml de una mezcla caliente de 1/2 DMF/etanol. Los cristales formados se separan por filtración, se enjuagan con etanol frío y con hexano, y luego se secan a presión reducida. Se obtienen 12,1 g de un sólido.

35 A 2 g (11 mmol) de 3-metoxi-4-nitrobenzaldehído en 150 ml de etanol anhidro en un tubo sellado se le añaden 1,17 g (13,3 mmol) de ácido pirúvico y 1,1 g (15,5 mmol) de 1H-pirazol-5-amina. El medio de reacción se calienta a 80°C durante 18 horas y luego se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en 160 ml de una mezcla 3/1 DMSO/metanol, a la cual se le añaden 80 g de resina Dowex 1x8-400. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se filtra. La resina se enjuaga varias veces con DMSO y luego con metanol, y finalmente se trata durante 30 minutos en una disolución al 10% de TFA en metanol. Después de filtrar, la fase orgánica se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en 100 ml de etanol y 40 ml de ácido acético. Se añaden 300 mg de polvo de zinc. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente. Se añade 1 g de polvo de zinc después de 15 minutos. El medio de reacción se filtra y luego se concentra a presión reducida. Después de la purificación por cromatografía en columna C-18 de fase inversa sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla acetonitrilo/ H_2O /0,1% TFA, se obtienen 23,7 mg de un liofilizado.

45 MH^+ : 285 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 8,28 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,67 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,59 (dd, $J_A = 8,4$ Hz, $J_B = 1,9$ Hz, 1 H), 6,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H)

Ejemplo 3: (compuesto 53 de acuerdo con la invención)

Ácido 5-[4-(difluorometil)-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]-2-fluorobenzoico

4-(difluorometil)-3-fenil-1H-indazol-6-ol

50 A 2,1 g (12,7 mmol) de 4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo en 16 ml de una mezcla 1/1 AcOH/ H_2O se le añaden 2 g (12,5 mmol) de 3-fenil-1H-pirazol-5-amina. El medio de reacción se calienta a 90°C durante 18 horas. El medio se

enfria y el precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con disolución al 20% de ácido acético y luego se seca a presión reducida. Se obtienen 2,5 g de un sólido. MH⁺: 262

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

- 5 A 1 g (3,8 mmol) de 4-(difluorometil)-3-fenil-1H-indazol-6-ol en 20 ml de tolueno se le añaden 3,1 g (10,8 mmol) de POBr₃. El medio de reacción se calienta a 90°C durante 18 horas. El medio de reacción se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 4/1 hexano/acetato de etilo. Se obtienen 620 mg de un sólido. MH⁺: 324

Ácido 5-[4-(difluorometil)-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]-2-fluorobenzoico

- 10 A 78 mg (0,24 mmol) de 6-bromo-4-(difluorometil)-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en 4 ml de una mezcla 4/1 THF/agua se le añaden 92 mg (0,43 mmol) de ácido [3-(etoxicarbonil)-4-fluorofenil]borónico, 35 mg (0,03 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y 261 mg (0,8 mmol) de carbonato de cesio, en atmósfera inerte de argón. El medio de reacción se calienta a 150°C durante 60 minutos en microondas. La fase orgánica se separa por sedimentación de las fases, se diluye con THF, se lava con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se concentra a presión reducida. Después de la purificación por cromatografía en columna en C-18 de fase inversa sobre gel de sílice,
- 15 eluyendo con una mezcla de acetonitrilo/H₂O/0,1% TFA, se obtienen 12,3 mg de un liofilizado.

MH⁺: 384 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 14,31 (s, 1 H), 8,76 (dd, J_A = 7,2 Hz, J_B = 2,3 Hz, 1 H), 8,47 (m, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,67 (d, J_A = 7,9 Hz, 2 H), 7,51 (m, 4 H), 7,33 (t, J_A = 54,6 Hz, 1 H)

Ejemplo 4: (compuesto 56 de acuerdo con la invención)

Ácido 2-fluoro-5-[3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzoico

- 20 3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ol

A 2,1 g (11,4 mmol) de 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo en 16 ml de una mezcla 1/1 AcOH/H₂O se le añaden 2 g (12,5 mmol) de 3-fenil-1H-pirazol-5-amina. El medio de reacción se calienta a 90°C durante 18 horas. El medio se enfria y el precipitado se separa por filtración, se lava con disolución acuosa al 20% de ácido acético y luego se seca a presión reducida. Se obtienen 2,5 g de un sólido. MH⁺: 280

- 25 6-bromo-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

A 1 g (3,8 mmol) de 3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ol en 20 ml de tolueno se le añaden 3,1 g (10,8 mmol) de POBr₃. El medio de reacción se calienta a 90°C durante 18 horas. El medio de reacción se concentra a presión reducida y luego se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 4/1 de hexano/acetato de etilo. Se obtienen 338 mg de un sólido. MH⁺: 306

- 30 Ácido 2-fluoro-5-[3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzoico

- 35 A 103 mg (0,33 mmol) de 6-bromo-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en 4 ml de una mezcla 4/1 THF/agua se le añaden 187 mg (0,88 mmol) de ácido [3-(etoxicarbonil)-4-fluorofenil]borónico, 41 mg (0,035 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y 293 mg (0,9 mmol) de carbonato de cesio, en atmósfera inerte de argón. El medio de reacción se calienta a 150°C durante 60 minutos en microondas. La fase orgánica se separa por sedimentación de las fases, se diluye con THF, se lava con disolución saturada acuosa de cloruro de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna en C-18 de fase inversa sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetonitrilo/H₂O/0,1% TFA. El sólido obtenido se recoge en una mezcla 1/1 DMF/NaOH (1N) y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la purificación por cromatografía en columna en C-18 de fase inversa sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla acetonitrilo/H₂O/0,1% TFA, se obtienen 34 mg de un liofilizado.
- 40

MH⁺: 402 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 14,51 (s, 1 H), 13,51 (s (ancho), 1 H), 8,80 (dd, J_A = 7,1 Hz, J_B = 2,4 Hz, 1 H), 8,51 (m, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,51 (m, 6 H)

Ejemplo 5: (compuesto 61 de acuerdo con la invención)

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

- 45 6-bromo-3-fenil-4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

A 10 g (29 mmol) de 6-bromo-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en 100 ml de DMF anhidra, bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se le añaden 7,3 g (43,8 mmol) de [2-(clorometoxi)etil](trimetil)silano y 6,11 ml (43,8 mmol) de trietilamina, a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita durante 2 horas y luego se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca sobre

sulfato de sodio y luego se concentra a presión reducida. El aceite incoloro obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla heptano/acetato de etilo. Se obtienen 13,3 g de un aceite incoloro. MH⁺: 472

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

- 5 A 0,4 g (0,85 mmol) de 6-bromo-3-fenil-4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 4 ml de una mezcla 1/1 DME/H₂O en atmósfera inerte de argón se le añaden 0,168 g (1,02 mmol) de ácido [4-(dimetilamino)fenil]borónico, 0,63 g (2,54 mmol) de dihidrato de fosfato de potasio y 19,6 mg (0,02 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. El medio de reacción se calienta a 150°C durante 15 minutos en microondas. El medio de reacción se hidroliza con agua y luego se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de heptano/diclorometano. Se obtienen 380 mg de un sólido amarillo. MH⁺: 513

Punto de fusión: 98°C

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

- 15 A 0,38 g (0,74 mmol) de *N,N*-dimetil-4-[3-fenil-4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il]anilina se le añaden 3,56 ml (3,56 mmol) de una disolución 1N de TBAF en THF a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. El medio de reacción se somete a reflujo durante 8 horas, se añade 1 ml más de la disolución 1N de TBAF en THF y se sigue calentando durante 8 horas. Este paso se repite tres veces, y el medio de reacción luego se hidroliza con agua y se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en una mezcla de H₂O/metanol.
- 20 El precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con agua y se seca a 50°C a presión reducida durante 18 horas. Se obtienen 260 mg de un sólido amarillo. MH⁺: 383

Punto de fusión: 227°C

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

25 Ejemplo 6: (compuesto 57 de acuerdo con la invención)

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

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

- 30 A 10 g (29 mmol) de 6-bromo-3-fenil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 200 ml de DMF anhídrico, bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se le añaden 2,18 ml (35 mmol) de yoduro de metilo y 4,8 g (35,08 mmol) de carbonato de potasio, a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita durante 2 horas y luego se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra a presión reducida. El aceite incoloro obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de heptano/diclorometano. Se obtienen 7,03 g de un aceite incoloro. MH⁺: 356

- 35 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

- 40 A 3 g (19,7 mmol) de 2-amino-5-clorobenzonitrilo en 95 ml de dioxano en atmósfera inerte de argón se le añaden 6 g (23,6 mmol) de 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, 2,4 g (29,5 mmol) de acetato de sodio, 540 mg (0,59 mmol) de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio y 386 mg (1,38 mmol) de triciclohexilfosfina. El medio de reacción se calienta a 90°C durante 30 horas y luego se hidroliza con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en éter de petróleo. El precipitado obtenido se separa por filtración y luego se seca a presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtienen 2,81 g de un sólido blanco. MH⁺: 245

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

- 45 A 250 mg (0,7 mmol) de 6-bromo-1-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 4 ml de DMF en atmósfera inerte de argón se le añaden 0,205 g (0,84 mmol) de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo, 0,556 g (2,11 mmol) de dihidrato de fosfato de potasio y 16 mg (0,01 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. El medio de reacción se calienta a 150°C durante 15 minutos en microondas. El medio de reacción se hidroliza con agua y luego se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla heptano/diclorometano. Se obtienen 170 mg de un sólido blanco. MH⁺: 394

Punto de fusión: 269°C

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,50 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H) 8,36 (dd, $J=8,9, 2,2$ Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 7,45 - 7,53 (m, 5 H) 6,96 (d, $J=8,9$ Hz, 1 H) 6,65 (s, 2 H) 4,20 (s, 3 H)

Ejemplo 7: (compuesto 108 de acuerdo con la invención)

2-Amino-5-[2-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzoniitrilo

5 6-bromo-2-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina

A 10 g (29 mmol) de 6-bromo-3-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en 200 ml de DMF anhidra, bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se le añaden 2,18 ml (35 mmol) de yoduro de metilo y 4,8 g (35,08 mmol) de carbonato de potasio, a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita durante 2 horas y luego se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra a presión reducida. El aceite incoloro obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla heptano/diclorometano. Se obtienen 2,11 g de un aceite incoloro. MH^+ : 356

2-amino-5-[2-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzoniitrilo

15 A 200 mg (0,56 mmol) de 6-bromo-2-metil-3-fenil-4-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina en 3 ml de una mezcla 1/1 DME/ H_2O en atmósfera inerte de argón se le añaden 0,164 g (0,67 mmol) de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoniitrilo, 0,418 g (1,68 mmol) de dihidrato de fosfato de potasio y 13 mg (0,01 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. El medio de reacción se calienta a 150°C durante 15 minutos en microondas. El medio de reacción se hidroliza con agua y luego se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y luego se agita durante 2 horas en presencia de gel de sílice de mercaptopropilo. Después de filtrar, la fase orgánica se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en metanol. El precipitado obtenido se separa por filtración y luego se seca a presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtienen 196 mg de un sólido amarillo. MH^+ : 394

Punto de fusión: 295°C

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,39 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H) 8,29 (dd, $J=8,9, 2,2$ Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,46 - 7,65 (m, 5 H) 6,94 (d, $J=8,9$ Hz, 1 H) 6,59 (s, 2 H) 3,92 (s, 3 H)

Ejemplo 8: (compuesto 88 de acuerdo con la invención)

2-Amino-5-[1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzoniitrilo

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

30 Se disuelven 5 g (24,6 mmol) de 4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-ol en 50 ml de POCl_3 bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. El medio de reacción se calienta a 80°C durante 5 horas y luego se concentra a presión reducida. El residuo se recoge en acetato de etilo y luego se hidroliza con disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato sódico. El medio de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra a presión reducida. Se obtienen 5 g de un sólido de color beis. MH^+ : 222

35 Punto de fusión: 112°C

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

40 A 2 g (9 mmol) de 6-cloro-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en 30 ml de DMF anhidra, bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se le añaden 0,67 ml (10,8 mmol) de yoduro de metilo y 3,5 g (10,83 mmol) de carbonato de cesio, a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita durante 20 horas y luego se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra a presión reducida. El aceite incoloro obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de heptano/diclorometano. Se obtienen 1,42 g de un sólido blanco.

MH^+ : 236

Punto de fusión: 123°C

45 2-amino-5-[1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzoniitrilo

A 200 mg (0,85 mmol) de 6-cloro-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en 3 ml de una mezcla 1/1 DME/ H_2O en atmósfera inerte de argón se le añaden 0,248 g (1,02 mmol) de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoniitrilo, 0,632 g (2,55 mmol) de dihidrato de fosfato de potasio y 19,6 mg (0,02 mmol) de

tetrakis(trifenilfosfina)paladio. El medio de reacción se calienta a 150°C durante 15 minutos en microondas. El medio de reacción se hidroliza con agua y luego se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en THF. La disolución obtenida se agita durante 2 horas en presencia de gel de sílice de mercaptopropilo (Sigma-Aldrich). Después de filtrar, el medio se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en metanol. El precipitado obtenido se separa por filtración y luego se seca a presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtienen 216 mg de un sólido amarillo. MH⁺: 318

Punto de fusión: 276°C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 8,34 (dd, J=8,9, 2,2 Hz, 1 H) 8,21 - 8,23 (m, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 6,94 (d, J=9,0 Hz, 1 H) 6,64 (s, 2 H) 4,16 (s, 3 H)

Ejemplo 9: (compuesto 114 de acuerdo con la invención)

2-Amino-5-[2-metil-4-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzoniitrilo

6-cloro-2-metil-4-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina

A 2 g (9 mmol) de 6-cloro-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en 30 ml de DMF anhidra, bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se le añaden 0,67 ml (10,8 mmol) de yoduro de metilo y 3,5 g (10,83 mmol) de carbonato de cesio, a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita durante 20 horas y luego se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra a presión reducida. El aceite incoloro obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de heptano/diclorometano. Se obtienen 0,425 g de un sólido amarillo. MH⁺: 236

Punto de fusión: 124°C

2-amino-5-[2-metil-4-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzoniitrilo

A 425 mg (1,8 mmol) de 6-cloro-2-metil-4-(trifluorometil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridina en 10 ml de una mezcla 1/1 DME/H₂O en atmósfera inerte de argón se le añaden 0,528 g (2,16 mmol) de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoniitrilo, 1,34 g (5,41 mmol) de dihidrato de fosfato de potasio y 42 mg (0,04 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. El medio de reacción se calienta a 150°C durante 15 minutos en microondas. El medio de reacción se hidroliza con agua y luego se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de heptano/diclorometano. El sólido obtenido se recoge en una mezcla de diclorometano/pentano. El precipitado obtenido se separa por filtración y luego se seca a presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtienen 267 mg de un sólido amarillo. MH⁺: 318

Punto de fusión: 249°C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62 (s, 1 H) 8,39 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 8,27 (dd, J=8,9, 2,2 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 6,93 (d, J=8,9 Hz, 1 H) 6,58 (s, 2 H) 4,24 (s, 3 H)

Ejemplo 10: (compuesto 72 de acuerdo con la invención)

2-Amino-5-[4-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzoniitrilo

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

A 5 g (60,2 mmol) de 3-aminopirazol en una mezcla de ácido acético/H₂O se le añaden 10 g (60,2 mmol) de 4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo. El medio de reacción se calienta a 85°C durante 8 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con agua y luego se seca a presión reducida. Se obtienen 7,2 g de un sólido y se recogen en 28,7 g (187,1 mmol) de POCl₃. El medio de reacción se calienta a 85°C durante 4 horas y luego se concentra a presión reducida. Después de la purificación por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/ciclohexano, se obtienen 2,56 g de un sólido blanco. MH⁺: 204

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

A 1 g (4,91 mmol) de 6-cloro-4-(difluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en 20 ml de DMF anhidra, bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se le añaden 0,37 ml (5,89 mmol) de yoduro de metilo y 0,814 g (5,89 mmol) de carbonato de potasio a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita durante 20 horas y luego se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra a presión reducida. El aceite incoloro obtenido se purifica por cromatografía en

columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de heptano/diclorometano. Se obtienen 0,715 g de un sólido blanco.

MH⁺: 218

Punto de fusión: 105°C

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

A 200 mg (0,92 mmol) de 6-cloro-4-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 4 ml de una mezcla 1/1 DME/H₂O en atmósfera inerte de argón se le añaden 0,269 g (1,10 mmol) de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo, 0,684 g (2,76 mmol) de dihidrato de fosfato de potasio y 21 mg (0,02 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. El medio de reacción se calienta a 150°C durante 15 minutos en microondas. El medio de reacción se hidroliza con agua y luego se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en THF. La disolución obtenida se agita durante 2 horas en presencia de gel de sílice de mercaptopropilo (Sigma-Aldrich). Después de filtrar, el medio se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en metanol. El precipitado obtenido se separa por filtración y luego se seca a presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtienen 134 mg de un sólido de color beis.

MH⁺: 300

Punto de fusión: 251°C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,36 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 8,28 (dd, J=8,9, 2,2 Hz, 1 H), 8,16 (t, J=1,1 Hz, 1 H), 7,97 (t, J=1,3 Hz, 1 H), 7,38 (t, J=54,6 Hz, 1 H), 6,94 (d, J=8,9 Hz, 1 H), 6,60 (s, 2 H), 4,13 (s, 3 H)

20 **Ejemplo 11: (compuesto 106 de acuerdo con la invención)**

2-Amino-5-[4-difluorometil]-2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il]benzonitrilo

6-cloro-4-(difluorometil)-2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina

A 1 g (4,91 mmol) de 6-cloro-4-(difluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 20 ml de DMF anhidra, bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se le añaden 0,37 ml (5,89 mmol) de yoduro de metilo y 0,814 g (5,89 mmol) de carbonato de potasio, a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita durante 20 horas y luego se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra a presión reducida. El aceite incoloro obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de heptano/diclorometano. Se obtienen 0,145 g de un sólido blanco.

30 MH⁺: 218

Punto de fusión: 152°C

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

A 145 mg (0,67 mmol) de 6-cloro-4-(difluorometil)-2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 3 ml de una mezcla 1/1 DME/H₂O en atmósfera inerte de argón se le añaden 0,195 g (0,8 mmol) de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo, 0,469 g (2 mmol) de dihidrato de fosfato de potasio y 15 mg (0,01 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. El medio de reacción se calienta a 150°C durante 15 minutos en microondas. El medio de reacción se hidroliza con agua y luego se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en THF. La disolución obtenida se agita durante 2 horas en presencia de gel de sílice de mercaptopropilo. Después de filtrar, el medio se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en diclorometano. El precipitado obtenido se separa por filtración y luego se seca a presión reducida a 50°C durante 18 horas. El sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de tolueno/acetona. Se obtienen 0,015 g de un sólido amarillo. MH⁺: 300

45 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,51 (s, 1 H), 8,26 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J=8,9, 2,2 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,28 (t, J=54,9 Hz, 1 H), 6,93 (d, J=8,9 Hz, 1 H), 6,55 (s, 2 H), 4,22 (s, 3 H)

Ejemplo 12: (compuesto 75 de acuerdo con la invención)

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

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

5 A 10 g (49,12 mmol) de 6-cloro-4-(difluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en 200 ml de diclorometano anhidro, bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se le añaden 5,38 ml (58,95 mmol) de 3,4-dihidro-2H-piran y 0,934 g (4,91 mmol) de PTSA, a 0°C. El medio de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y luego se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en una mezcla de diclorometano/pentano. El precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con pentano y luego se seca a presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtienen 3,3 g de un polvo de color beis después de la recristalización a partir de diclorometano.

MH⁺: 288

10 Punto de fusión: 93°C

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

15 A 700 mg (2,43 mmol) de 6-cloro-4-(difluorometil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en 12 ml de una mezcla 1/1 DME/H₂O en atmósfera inerte de argón se le añaden 0,831 g (3,41 mmol) de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzocitrilo, 1,81 g (7,30 mmol) de dihidrato de fosfato de potasio y 53 mg (0,05 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. El medio de reacción se calienta a 150°C durante 15 minutos en microondas. El medio de reacción se hidroliza con agua y luego se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de tolueno/acetona. El residuo obtenido se recoge en una mezcla de diclorometano/heptano. El precipitado obtenido se separa por filtración y luego se seca a presión reducida a 50°C durante 18 horas. El sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de tolueno/acetona. Se obtienen 0,6 g de un sólido blanco.

20 MH⁺: 370

Punto de fusión: 192°C

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

25 A 339 mg (0,92 mmol) de 2-amino-5-[4-(difluorometil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzocitrilo en 4 ml de metanol se le añaden 0,34 ml de una disolución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano a temperatura ambiente, bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. El medio de reacción se agita durante 4 horas y luego se hidroliza con disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato sódico. El precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con agua y luego se seca a presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtienen 196 mg de un polvo amarillo.

30 MH⁺: 286

Punto de fusión: 263°C

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,90 (br. s., 1H), 8,27 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 8,16 - 8,22 (m, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 7,37 (t, J= 54,7 Hz, 1 H), 6,93 (d, J= 9,0 Hz, 1 H), 6,58 (s, 2 H)

35 Ejemplo 13: (compuesto 83 de acuerdo con la invención)

2-Amino-5-(4-(difluorometil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzocitrilo

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

40 A 10 g (49,12 mmol) de 6-cloro-4-(difluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en 200 ml de dicloroetano se le añaden 12,1 g (54,03 mmol) de N-yodosuccinimida a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. El medio de reacción se somete a reflujo durante 9 horas y luego se hidroliza con disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato sódico. El medio de reacción se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra a presión reducida. El sólido obtenido se recoge en una cantidad mínima de diclorometano, se separa por filtración y luego se seca a presión reducida a 50°C durante 18 horas.

Se obtienen 12,63 g de un sólido de color beis.

45 MH⁺: 330

Punto de fusión: 175°C

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

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

MH⁺: 401

10 2-[6-cloro-4-(difluorometil)-3-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]-*N,N*-dimetiletanamina

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

MH⁺: 351

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

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

MH⁺: 433

30 Punto de fusión: 163°C

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

Ejemplo 14: (compuesto 93 de acuerdo con la invención)

35 1-Metil-6-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina

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

40 A 3 g (13,54 mmol) de 6-cloro-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 50 ml de dicloroetano se le añaden 3,35 g (14,89 mmol) de *N*-yodosuccinimida a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. El medio de reacción se somete a reflujo durante 9 horas, seguido de adición de 600 mg de *N*-yodosuccinimida. El medio de reacción se somete a reflujo durante 9 horas y luego se hidroliza con disolución saturada acuosa de hidrógeno carbonato sódico. El medio de reacción se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra a presión reducida. El sólido obtenido se recoge en una cantidad mínima de diclorometano, se separa por filtración y luego se seca a presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtienen 3,8 g de un sólido de color beis.

45 MH⁺: 347

Punto de fusión: 204°C

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

50 A 3,8 g (10,94 mmol) de 6-cloro-3-yodo-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 40 ml de DMF anhidra, bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se le añaden 0,82 ml (13,12 mmol) de yoduro de metilo y 4,27 g (13,12 mmol) de carbonato de cesio, a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita durante 6 horas y luego se hidroliza con

agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra a presión reducida. El sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de heptano/diclorometano. Se obtienen 2,94 g de un sólido de color beis.

5 MH⁺: 362

6-cloro-1-metil-3-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina

10 A 1,2 g (3,32 mmol) de 6-cloro-3-yodo-1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 16 ml de una mezcla 1/1 DME/H₂O en atmósfera inerte de argón se le añaden 0,490 g (3,98 mmol) de ácido 3-piridilborónico, 2,47 g (9,96 mmol) de dihidrato de fosfato de potasio y 77 mg (0,07 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. El medio de reacción se calienta a 90°C en un tubo sellado durante 24 horas. El medio de reacción se hidroliza con agua y luego se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. El residuo obtenido se recoge en una mezcla de diclorometano/pentano. El precipitado obtenido se separa por filtración y luego se seca a presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtienen 0,298 g de un sólido pardo.

15 de un sólido pardo.

MH⁺: 313

Punto de fusión: 147°C

1-metil-6-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-3-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina

20 A 149 mg (0,48 mmol) de 6-cloro-1-metil-3-(3-piridil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 4,8 ml de una mezcla 1/1 DME/H₂O en atmósfera inerte de argón se le añaden 0,173 g (0,57 mmol) de 4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil]morfolina, 0,355 g (1,43 mmol) de dihidrato de fosfato de potasio y 11 mg (0,01 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. El medio de reacción se calienta a 150°C durante 15 minutos en microondas. El medio de reacción se hidroliza con agua y luego se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. Después de la recristalización a partir de éter diisopropílico, se obtienen 0,106 g de un sólido blanco.

25 sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. Después de la recristalización a partir de éter diisopropílico, se obtienen 0,106 g de un sólido blanco.

MH⁺: 454

Punto de fusión: 155°C

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,68 - 8,74 (m, 2 H), 8,22 - 8,29 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 7,96 (dt, J=7,9 Hz, 1,7 Hz, 1 H), 7,50 - 7,61 (m, 3 H), 4,28 (s, 3 H), 3,55 - 3,69 (m, 6 H), 2,43 (m, 4 H)

Ejemplo 15: (compuesto 91 de acuerdo con la invención)

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

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

35 A 11,3 g (34,45 mmol) de 6-cloro-4-(difluorometil)-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 150 ml de diclorometano anhidro, bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, se le añaden 3,77 ml (41,34 mmol) de dihidropirano y 0,655 g (3,44 mmol) de PTSA a 0°C. El medio de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y luego se hidroliza con agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se recoge en una mezcla de diclorometano/pentano. El precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con pentano y luego se seca a presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtienen 11,93 g de un polvo de color beis.

40 presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtienen 11,93 g de un polvo de color beis.

MH⁺: 413

Punto de fusión: 157°C

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

45 A 0,8 g (1,93 mmol) de 6-cloro-4-(difluorometil)-3-yodo-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina en 10 ml de una mezcla 1/1 DME/H₂O en atmósfera inerte de argón se le añaden 0,237 g (1,93 mmol) de ácido 3-piridilborónico, 1,44 g (9,96 mmol) de dihidrato de fosfato de potasio y 45 mg (0,04 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. El medio de reacción se calienta a 90°C en un tubo sellado durante 24 horas. El medio de reacción se hidroliza con agua y luego se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre

gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. El residuo obtenido se recoge en una mezcla de diclorometano/pentano. El precipitado obtenido se separa por filtración y luego se seca a presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtienen 0,517 g de un sólido amarillo.

MH⁺: 365

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

A 200 mg (0,55 mmol) de 6-cloro-4-(difluorometil)-3-(piridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en 4 ml de una mezcla 1/1 DME/H₂O en atmósfera inerte de argón se le añaden 0,160 g (0,66 mmol) de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo, 0,408 g (1,64 mmol) de dihidrato de fosfato de potasio y 13 mg (0,01 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. El medio de reacción se calienta a 150°C durante 15 minutos en microondas. El medio de reacción se hidroliza con agua y luego se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol. El residuo obtenido se recoge en una mezcla de diclorometano/pentano. El precipitado obtenido se separa por filtración y luego se seca a presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtienen 0,204 g de un sólido amarillo.

15 MH⁺: 447

Punto de fusión: 140°C

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

A 204 mg (0,46 mmol) de 2-amino-5-[4-(difluorometil)-3-(piridin-3-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo en 5 ml de una mezcla de 8/2 dioxano/acetona se le añaden 0,57 ml de una disolución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano a temperatura ambiente, bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. El medio de reacción se agita durante 24 horas, seguido de adición de metanol y 0,6 ml de una disolución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano. El medio de reacción se agita durante 24 horas y luego se hidroliza con disolución saturada acuosa de carbonato de hidrógeno sódico. El precipitado obtenido se separa por filtración, se enjuaga con agua y luego se seca a presión reducida a 50°C durante 18 horas. Se obtienen 131 mg de un polvo amarillo.

25 MH⁺: 363

Punto de fusión: 296°C

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

30 La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de una serie de ejemplos de compuestos de acuerdo con la invención y fuera de la invención. En esta tabla:

- Me y Et representan, respectivamente, grupos metilo y etilo;
- Ph representa un grupo fenilo;
- "m.p." representa el punto de fusión del compuesto, expresado en grados Celsius;

35 • "M+H⁺" representa la masa del compuesto, obtenida por LC-MS (Cromatografía de líquidos – Espectroscopia de masas). El método analítico de cromatografía de líquidos de alto rendimiento se detalla a continuación:

Columna: Kromasil, 50x2.1 mm, 3,5 μm

Disolvente A: H₂O/ACN/TFA (1000/30/0,5); disolvente B: ACN/TFA (1000/0,5); caudal = 0,5 ml/min

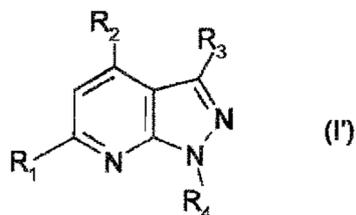
Gradiente: 100/0 (0 min) a 0/100 (12 min) a 0/100 (15 min)

40 Detección: 220 nM

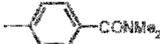
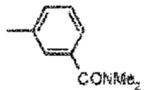
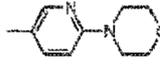
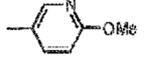
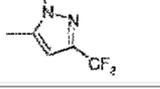
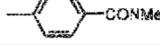
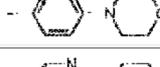
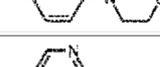
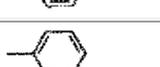
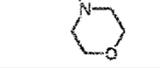
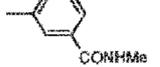
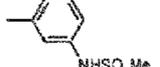
Ionización: ESI+

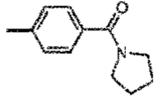
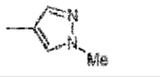
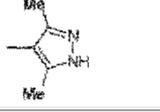
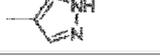
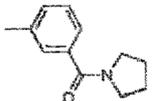
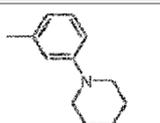
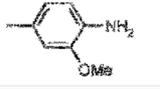
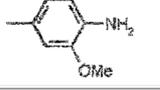
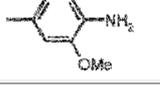
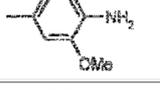
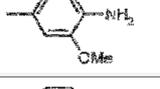
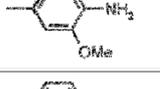
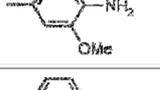
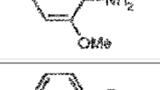
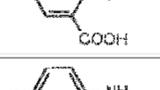
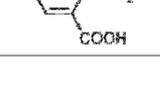
- en la columna "sal", "/" representa un compuesto en la forma de base libre, mientras que "HCl" representa un compuesto en la forma de hidrocloreuro y TFA representa un compuesto en la forma de sal de ácido trifluoroacético.

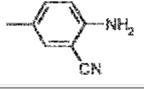
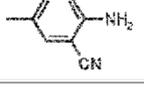
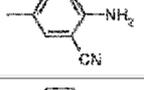
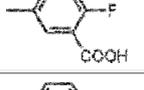
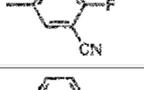
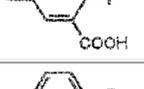
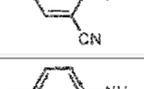
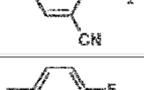
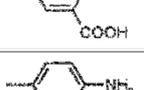
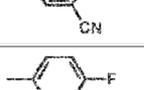
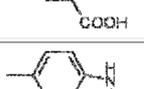
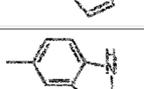
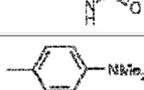
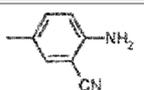
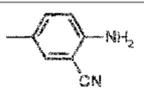
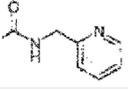
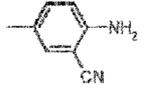
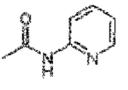
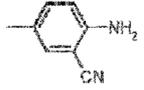
Tabla



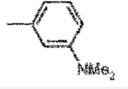
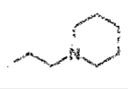
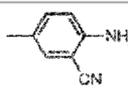
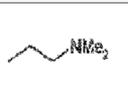
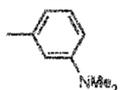
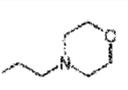
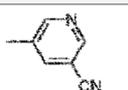
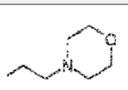
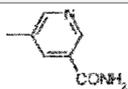
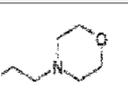
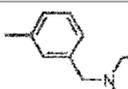
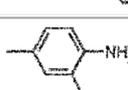
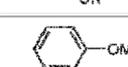
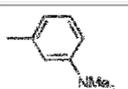
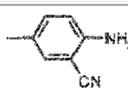
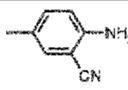
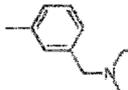
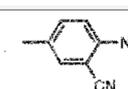
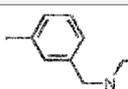
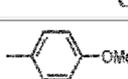
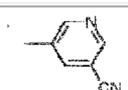
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
1 (Invención)	CF ₃	Ph		Me	/	/	397
2 (Invención)	CF ₃	Ph		Me	/	/	461
3 (Invención)	CF ₃	Ph		Me	/	/	407
4 (Invención)	CF ₃	Ph		Me	/	/	447
5 (Invención)	CF ₃	Ph		Me	/	/	426
6 (Invención)	CF ₃	Ph		Me	/	/	461
7 (Invención)	CF ₃	Ph		Me	/	/	384
8 (Invención)	CF ₃	Ph		Me	/	/	429
9 (Invención)	CF ₃	Ph		Me	/	/	397
10 (Invención)	CF ₃	Ph		Me	/	/	448
11 (Invención)	CF ₃	Ph		Me	/	/	453
12 (Invención)	CF ₃	Ph		Me	/	/	380
13 (Invención)	CF ₃	Ph		Me	/	/	398

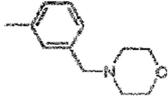
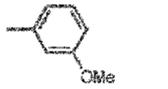
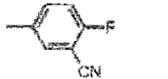
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
14 (Invención)	CF ₃	Ph		Me	/	/	425
15 (Invención)	CF ₃	Ph		Me	/	/	425
16 (Invención)	CF ₃	Ph		Me	/	/	440
17 (Invención)	CF ₃	Ph		Me	/	/	385
18 (Invención)	CF ₃	Ph		Me	/	/	424
19 (Fuera de la invención)	CF ₃	Ph		Me	/	/	426
20 (Invención)	CF ₃	Ph		Me	/	/	411
21 (Invención)	CF ₃	Ph		H	HCl	/	411
22 (Invención)	CF ₃	Ph		H	HCl	/	425
23 (Invención)	CF ₃	Ph		H	HCl	/	426
24 (Invención)	CF ₃	Ph		H	HCl	/	371
25 (Invención)	CF ₃	Ph		H	HCl	/	425
26 (Invención)	CF ₃	Ph		H	HCl	/	397
27 (Invención)	CF ₃	Ph		H	HCl	/	433
28 (Invención)	CF ₃	Ph		H	HCl	/	423
29 (Invención)	CF ₃	Ph		H	HCl	/	415
30 (Invención)	CF ₃	Ph		H	HCl	/	366

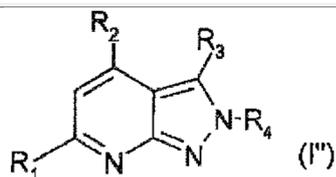
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
31 (Invención)	CHF ₂	Ph		H	HCl	248	455
32 (Fuera de la invención)	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	362
33 (Fuera de la invención)	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	376
34 (Invención)	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	348
35 (Invención)	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	389
36 (Invención)	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	455
37 (Invención)	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	441
38 Ej.2 (Fuera de la invención)	COOH	H		H	/	/	285
39 (Invención)	CONHMe	Ph		H	TFA	/	458
40 (Invención)	CONH ₂	Ph		H	TFA	/	474
41 (Invención)	CONHMe	H		H	TFA	/	412
42 (Invención)	CONH ₂	H		H	TFA	/	398
43 (Fuera de la invención)	COOH	Ph		H	/	/	361
44 (Fuera de la invención)	COOH	Ph		Me	/	/	375
45 (Fuera de la invención)	COOH	H		Me	/	/	299
46 Ej. 1 (Invención)	CONH ₂	Ph		H	TFA	/	377
47 (Invención)	CONH ₂	Ph		H	/	/	374

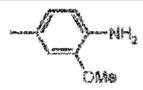
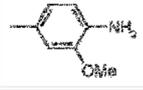
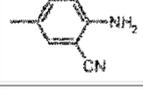
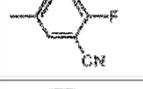
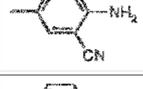
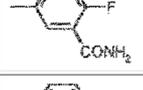
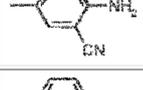
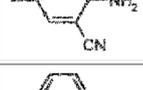
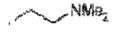
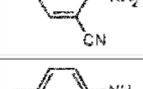
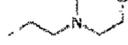
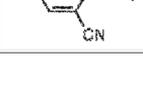
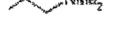
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
48 (Invención)	CONH ₂	Ph		H	TFA	/	355
49 (Invención)	CONH ₂			H	/	/	361
50 (Fuera de la invención)	COOH	cPr		H	/	/	320
51 (Invención)	CONH ₂	H		H	/	/	301
52 (Invención)	CONH ₂	Ph		H	/	/	358
53 Ej. 3 (Invención)	CHF ₂	Ph		H	/	/	384
54 (Invención)	CF ₃	Ph		H	/	/	383
55 (Invención)	CHF ₂	Ph		H	HCl	282	362
56 Ej. 4 (Invención)	CF ₃	Ph		H	/	/	402
57 Ej. 6 (Invención)	CF ₃	Ph		Me	/	269	394
58 (Invención)	CF ₃	Ph		Me	/	/	416
59 (Invención)	CF ₃	Ph		H	/	/	379
60 (Invención)	CF ₃	Ph		H	/	380	396
61 Ej. 5 (Invención)	CF ₃	Ph		H	/	227	383
62 (Invención)	CONHPh	H		H	HCl	/	355
63 (Invención)		H		H	HCl	/	370
64 (Invención)		H		H	HCl	/	356

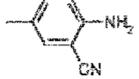
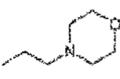
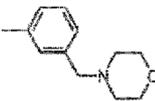
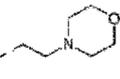
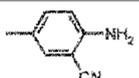
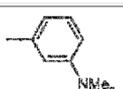
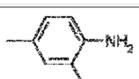
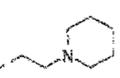
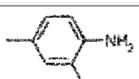
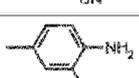
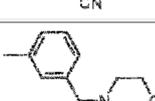
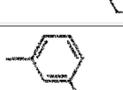
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
65 (Invención)		H		H	HCl	/	356
66 (Invención)		H		H	HCl	/	356
67 (Invención)	CHF ₂	4-Py		Me	/	/	380
68 (Invención)	CONHPh	H		H	HCl	/	355
69 (Invención)		H		H	HCl	/	356
70 (Invención)		H		H	HCl	/	370
71 (Invención)	CONHPh	H		H	/	/	371
72 Ej. 10 (Invención)	CHF ₂	H		Me	/	251	300
73 (Invención)	CHF ₂	H		Me	/	162	285
74 (Invención)	CHF ₂	H		Me	/	149	275
75 Ej. 12 (Invención)	CHF ₂	H		H	/	263	286
76 (Invención)	CF ₃	Ph			/	183	451
77 (Invención)	CF ₃	Ph		Me	/	250	410
78 (Invención)	CHF ₂	Ph		Me	/	246	376
79 (Invención)	CHF ₂	Ph		Me	/	176	351
80 (Invención)	CHF ₂	Ph		Me	/	154	379
81 (Invención)	CF ₃	Ph			/	192	491

Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
82 (Invención)	CF ₃	Ph			HCl	227	494
83 Ej. 13 (Invención)	CHF ₂	Ph			/	163	433
84 (Invención)	CF ₃	H			/	110	420
85 (Invención)	CF ₃	H			/	/	403
86 (Invención)	CF ₃	H			/	238	421
87 (Invención)	CF ₃	H		Me	/	105	377
88 Ej. 8 (Invención)	CF ₃	H		Me	/	276	318
89 (Invención)	CF ₃	Ph		Me	/	181	384
90 (Invención)	CF ₃	H		Me	/	91	321
91 Ej. 15 (Invención)	CHF ₂	3-Py		H	/	296	363
92 (Invención)	CHF ₂	4-Py		H	/	325	363
93 Ej. 14 (Invención)	CF ₃	3-Py		Me	/	155	454
94 (Invención)	CHF ₂	MeO-Ph		Me	/	233	392
95 (Invención)	CF ₃	H		Pr	HCl	271	405
96 (Invención)	CF ₃	H		Pr	/	72	336
97 (Invención)	CF ₃	MeO-Ph		Me	/	194	410

Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
98 (Invención)	CF ₃	MeO-Ph		Me	/	114	483
99 (Invención)	CF ₃	MeO-Ph		Me	/	138	427
100 (Invención)	CF ₃	MeO-Ph		Me	/	133	414
101 (Invención)	CONH ₂	3-Py		H	/	/	377



Núm.	R ₂	R ₃	R _i	R ₄	Sal	m.p.(°C)	M+H ⁺
102 (Fuera de la invención)	COOH	H		Me	/	/	299
103 (Invención)	CONH ₂	H		Me	TFA	/	412
104 (Fuera de la invención)	COOH	H		Me	/	/	294
105 (Invención)	CHF ₂	H		Me	/	/	303
106 Ej. 11 (Invención)	CHF ₂	H		Me	/	/	300
107 (Invención)	CHF ₂	H		Me	/	/	321
108 Ej. 7 (Invención)	CF ₃	Ph		Me	/	295	394
109 (Invención)	CF ₃	Ph			/	237	451
110 (Invención)	CF ₃	Ph			/	249	493
111 (Invención)	CHF ₂	H			/	182	357

Núm.	R ₂	R ₃	R _i	R ₄	Sal	m.p.(°C)	M+H ⁺
112 (Invención)	CHF ₂	H			/	242	399
113 (Invención)	CF ₃	H			/	101	476
114 Ej. 9 (Invención)	CF ₃	H		Me	/	249	318
115 (Invención)	CF ₃	H		Pr	HCl	181	425
116 (Invención)	CHF ₂	H			/	230	397
117 (Invención)	CHF ₂	H		Pr	/	214	328
118 (Invención)	CF ₃	H		Pr	/	239	346
119 (Invención)	CF ₃	H		Pr	/	288	405
120 (Invención)	CF ₃	H		Pr	/	89	349

Los compuestos de acuerdo con la invención y fuera de la invención se sometieron a ensayos farmacológicos para determinar su efecto inhibitor sobre los receptores de FGF.

Ejemplo 16: angiogénesis *in vitro* de células HUVEC inducida con FGF-2

- 5 Con el fin de demostrar la capacidad de los antagonistas de FGF-R de la presente invención de inhibir la angiogénesis inducida por FGF, se llevaron a cabo experimentos de angiogénesis *in vitro* con células endoteliales humanas de tipo HUVEC, estimuladas con FGF-2 o b-FGF.

Para esto, se depositan matrices compuestas de matrigel (matrigel reducido en factor de crecimiento, Becton Dickinson 356230) y de colágeno (colágeno de tipo I de rabo de rata, Becton Dickinson 354236) en una cantidad de 160 µl en cada pocillo de la placa (colágeno Biocoat Cellware, Tipo I, cultivos de 8 pocillos: Becton dickinson 354630), o 60 µl por pocillo de placas de 96 pocillos (Biocoat collagen I cellware, Becton Dickinson 354407). La matriz se prepara mezclando 1/3 de matrigel, 1 mg/ml final de colágeno, NaOH 0,1 N (0,026× el volumen de colágeno en µl), PBS 1x, y el volumen luego se ajusta con agua. Los geles se mantienen durante 1 hora a 37°C para permitir su polimerización. Luego, las células endoteliales venosas humanas (HUVEC ref.: C-12200 - Promocell) se siembran a 15×10³ o 6×10³ células/pocillo en 400 o 120 µl (para las placas de 8 pocillos o 96 pocillos, respectivamente) de medio EBM (Clonetics C3121) + 2% FBS + hEGF 10 µg/ml. Se estimulan con 1 o 3 ng/ml de FGF-2 (R&D system, 133-FB-025; Invitrogen, PHG0026) durante 24 horas a 37°C en presencia de 5% CO₂. Después de 24 horas, la longitud de la red de microtúbulos formados se mide con un sistema de análisis de imágenes asistido por ordenador (Imagenia Biocom, Courtaboeuf, Francia) y se determina la longitud total de los pseudotúbulos en cada pocillo. La longitud promedio total de la red microcapilar se calcula en µm para cada condición correspondiente al promedio en 6 réplicas

La estimulación con FGF-2 permite la inducción de la formación de túbulos nuevos. Un antagonista de FGF-R se considera activo en este ensayo si es capaz de inhibir parcialmente esta angiogénesis en una dosis de menos de o igual a 300 nM.

Ejemplo de selección de antagonistas de FGF-R

En este experimento, se evalúan las moléculas de 0,03 nM a 300 nM dependiendo de la molécula con respecto a la inducción de la angiogénesis de células HUVEC humanas con FGF-2. Los compuestos 38 fuera de la invención (Ejemplo 2), 46 de acuerdo con la invención (Ejemplo 1), 53 de acuerdo con la invención (Ejemplo 3), 56 de acuerdo con la invención (Ejemplo 4), 57 de acuerdo con la invención (Ejemplo 6), 61 de acuerdo con la invención (Ejemplo 5), 75 de acuerdo con la invención (Ejemplo 12), 83 de acuerdo con la invención (Ejemplo 13), 88 de acuerdo con la invención (Ejemplo 8), 91 de acuerdo con la invención (Ejemplo 15), 93 de acuerdo con la invención (Ejemplo 14), 106 de acuerdo con la invención (Ejemplo 11), 108 de acuerdo con la invención (Ejemplo 7) y 114 de acuerdo con la invención (Ejemplo 9) son activos, dado que poseen actividad inhibitoria de la formación de pseudotúbulos de más de o igual a 20% en una dosis menor o igual a 300 nM (figura 1).

Ejemplo 17: Modelo de angiogénesis inflamatoria en ratones

Se requiere angiogénesis para el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoidea. La formación de nuevos vasos permite no solamente la perfusión de los tejidos patológicos sino también el transporte de citocinas que son responsables de establecer el estado crónico de la enfermedad.

El modelo descrito por Colville-NH et al. en 1995 hace posible estudiar agentes farmacológicos capaces de modular la aparición de angiogénesis en un contexto inflamatorio. El modelo se desarrolla en ratones OF1 hembra (Charles River laboratories) que pesan aproximadamente 25 g, y por grupos de 12. Los animales son anestesiados por vía intraperitoneal con pentobarbital sódico (60 mg/kg; Sanofi Nutrition Santé Animale). Se crea un saco de aire en el lomo del animal inyectando 3 ml de aire subcutáneamente. Tras despertar, los animales reciben un tratamiento en general por gavaje y reciben una inyección de 0,5 ml de adyuvante de Freud (Sigma) con aceite de croton 0,1% (Sigma) en el saco. Siete días después, los ratones son anestesiados nuevamente y se los dispone en una placa caliente a 40°C. Se inyecta 1 ml de rojo carmín (Aldrich Chemicals, 5% en 10% de gelatina) en la vena caudal. Luego se dispone a los animales a 4°C durante 2-3 horas. Se les quitan las pieles y se secan durante 24 horas en un horno a 56°C. Los tejidos secos se pesan y disponen en 1,8 ml de disolución de digestión (ditiotreitól 2 mM, Na₂HPO₄ 20 mM, EDTA 1 mM, papaína 12 U/ml) durante 24 horas. El tinte luego se disuelve en 0,2 ml de NaOH 5M. Las pieles se centrifugan a 2000 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente. Los sobrenadantes se filtran con 0,2 µm membranas de acetato de celulosa. Los filtrados se leen en un espectrofotómetro a 492 nm contra un rango de calibración de rojo carmín. Se estudian dos parámetros: el peso seco del granuloma y la cantidad de tinte después de la digestión de los tejidos. Los resultados se expresan como valores promedio (± sem). Las diferencias entre los grupos se ensayan con un ANOVA seguido de una prueba de Dunnett, en donde el grupo de referencia es el grupo "control de disolvente".

Los antagonistas de FGF-R se evalúan entre 1 y 50 mg/kg usando metilcelulosa/Tween (0,6% v/v) como vehículo o cualquier otro vehículo que permite la disolución del principio activo. Las moléculas se administran diariamente por vía oral (una o dos veces al día) por gavaje. Los antagonistas de la presente invención se consideran activos si permiten o bien una reducción importante en la masa del granuloma midiendo la masa de la piel seca, o una reducción importante en el parámetro angiogénico midiendo la cantidad de tinte rojo carmín en las pieles de los animales tratados.

Ejemplo de evaluación de antagonistas de FGF-R en el modelo de angiogénesis inflamatoria en ratones. El compuesto 46 de acuerdo con la invención (Ejemplo 1) a 30 mg/kg, después de una semana del tratamiento, reduce significativamente el peso del granuloma (peso seco de la piel; figura 2).

En general, los FGF y sus receptores están significativamente implicados, mediante secreciones autocrinas, paracrinas o yuxtacrinas, en el fenómeno de desregulación de estimulación del crecimiento de células cancerosas. Asimismo, los FGF y sus receptores afectan la angiogénesis tumoral, que cumple una función predominante tanto en el crecimiento del tumor como en el fenómeno metastásico.

La angiogénesis es un proceso de generación de nuevos capilares de vasos sanguíneos pre-existentes o por movilización y diferenciación de células de médula ósea. Por lo tanto, tanto la proliferación descontrolada de células endoteliales como la movilización de angioblastos de médula ósea se observan en los procesos de neovascularización tumoral. Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que varios factores de crecimiento estimulan la proliferación endotelial, y especialmente FGF-1 o a-FGF y FGF-2 o b-FGF. Estos dos factores inducen la proliferación, migración y producción de proteasas por las células endoteliales en cultivo y neovascularización *in vivo*. a-FGF y b-FGF interactúan con las células epiteliales mediante dos clases de receptores, los receptores de gran afinidad con la actividad de tirosina cinasa (FGF-R) y los receptores de baja afinidad de tipo heparán sulfato proteoglicano (HSPG) localizados en la superficie de las células y en las matrices extracelulares. Si bien la función paracrina de estos dos factores en las células endoteliales se describe ampliamente, estos FGF podrían también intervenir en estas células mediante un proceso autocrino. Por lo tanto, los FGF y sus receptores representan dianas muy pertinentes para terapias dirigidas a inhibir los procesos de angiogénesis (Keshet E., Ben-Sasson S.A., J. Clin. Invest. (1999), vol. 501, pág. 104-1497; Presta M., Rusnati M., Dell'Era P., Tanghetti E., Urbinati C., Giuliani R. *et al.*,

New York: Plenum Publishers, (2000), pág. 7-34, Billottet C., Janji B., Thierry J.P., Jouanneau J., *Oncogene, (2002)* vol. 21, pág. 8128-8139).

5 A su vez, estudios sistemáticos dirigidos a determinar la expresión debida a los FGF y sus receptores (FGF-R) en diversos tipos de células tumorales revelan que una respuesta celular a estos factores es funcional en una gran mayoría de líneas tumorales humanas estudiadas. Estos resultados respaldan la hipótesis de que un antagonista de los receptores de FGF podría también inhibir la proliferación de células tumorales (Chandler L.A., Sosnowski B.A., Greenlees L., Aukerman S.L., Baird A., Pierce G.F., *Int. J. Cancer, (1999),* vol. 58, pág. 81-451).

10 Los FGF cumplen una función importante en el desarrollo y el mantenimiento de células de próstata. Se ha demostrado tanto en modelos animales como en el hombre que un deterioro de la respuesta celular a estos factores cumple una función fundamental en el progreso del cáncer de próstata. Concretamente, en estas patologías, se registra un incremento en la producción de a-FGF, b-FGF, FGF-6, FGF-8, etc. por los fibroblastos, células estromales, células basales residuales y células endoteliales presentes en el tumor y un incremento en la expresión de los receptores de FGF y de los ligandos por las células tumorales. Por consiguiente, opera la estimulación paracrina de las células cancerosas de la próstata, y este proceso se considera un componente importante de esta patología. Un compuesto con actividad antagonista de los receptores de FGF tal como los compuestos de la presente invención podría representar una terapia de opción en estas patologías (Giri D., Ropiquet F., *Clin. Cancer Res., (1999),* vol. 71, pág. 5-1063; Doll J.A., Reiher F.K., Crawford S.E., Pins M.R., Campbell S.C., Bouck N.P., *Prostate, (2001),* vol. 305, pág. 49-293) (Sahadevan *et al., (2007)* (Kwabi-Addo *et al., (2004)*).

20 Varios estudios demuestran la presencia de FGF y de sus receptores FGF-R tanto en líneas tumorales mamarias humanas (especialmente MCF7) como en biopsias de tumores. Se cree que estos factores son responsables en esta patología para la aparición de un fenotipo muy agresivo que induce fuerte formación de metástasis. Por lo tanto, un compuesto con actividad agonista de los receptores FGF-R, como los compuestos de fórmula I, puede representar una terapia de elección en estas patologías (Vercoutter-Edouart A-S, Czeszak X, Crépin M, Lemoine J, Boilly B, Le Bourhis X et al., *Exp.Cell Res., (2001),* vol. 262, pág. 59-68) (Schwertfeger, 2009).

25 Los melanomas cancerosos son tumores que inducen metástasis con alta frecuencia y que son muy resistentes a los distintos tratamientos de quimioterapia. Los procesos de angiogénesis cumplen una función predominante en el progreso de un melanoma canceroso. Además, se ha demostrado que la probabilidad de aparición de metástasis aumenta mucho a medida que aumenta la vascularización del tumor primario. Las células de melanoma producen y segregan varios factores angiogénicos, incluidos a-FGF y b-FGF. Asimismo, se ha demostrado que la inhibición del efecto celular de estos dos factores por el receptor soluble FGF-R1 bloquea la proliferación y supervivencia de células tumorales de melanoma *in vitro* y bloquea el progreso del tumor *in vivo*. Por lo tanto, un compuesto con actividad antagonista de los receptores de FGF, tal como los compuestos de la presente invención, puede representar una terapia de elección en estas patologías (Rofstad E.K., Halsor E.F., *Cancer Res., (2000)*; Yapon A., Ma Y-S, Safran M., Klagsbrun M., Halaban R., *Oncogene, (1997),* vol. 14, pág. 2999-3009).

35 Las células de glioma producen a-FGF y b-FGF *in vitro* e *in vivo* y tienen varios receptores de FGF en su superficie. Esto sugiere entonces que estos dos factores mediante un efecto autocrino y paracrina cumplen una función pivotal en el progreso de este tipo de tumor. Asimismo, como para la mayoría de los tumores sólidos, el progreso de gliomas y su capacidad de inducir metástasis depende mucho más de los procesos de angiogénesis en el tumor primario. También se ha demostrado que los factores antisentido de los receptores FGF-R1 bloquean la proliferación de astrocitomas humanos. Asimismo, se describe que los naftalenosulfonatos inhiben los efectos celulares de a-FGF y b-FGF *in vitro* y la angiogénesis inducida por estos factores de crecimiento *in vivo*. La inyección intracerebral de estos compuestos induce un incremento muy importante en apoptosis y una reducción sustancial en la angiogénesis, reflejadas por la considerable regresión de gliomas en ratas. Por consiguiente, un compuesto con actividad antagonista de los receptores de a-FGF y/o b-FGF y/o FGF, como los compuestos de la presente invención, puede representar una terapia de elección en estas patologías (Yamada S.M., Yamaguchi F., Brown R., Berger M.S., Morrison R.S., *Glia, (1999),* vol. 76, pág. 28-66; Auguste P., Gursel D.B., Lemièrre S., Reimers D., Cuevas P., Carceller F. et al., *Cancer Res., (2001),* vol. 26, pág. 61-1717) (Loilome *et al., (2008)*).

50 La angiogénesis activa también se describe para hepatocarcinomas o carcinoma hepatocelular (HCC). El progreso del tumor de HCC, *in vivo*, necesita un suministro sustancial de oxígeno y nutrientes. Los hepatocarcinomas son típicamente tumores angiogénicos, ya que se observa un deterioro drástico en la vascularización arterial, y esto conduce a la adquisición de un potencial invasivo y metastásico (Tanaka *et al., (2006)*). Los FGF participan activamente en el desarrollo de angiogénesis tumoral en HCC y frecuentemente se asocian con procesos inflamatorios. También se expresan en forma excesiva en el caso de hepatitis crónica y cirrosis hepática (Uematsu *et al., (2005)*), y el nivel de FGF en el suero se ha correlacionado con el progreso clínico-patológico de HCC. Además, se ha descrito que los receptores FGF-R4 y FGF-R1 participan activamente en la génesis tumoral de HCC (Huang *et al., (2006)* (Nicholes *et al., (2002)*). Los antagonistas de la presente invención pueden por lo tanto ser un tratamiento de elección para carcinomas hepatocelulares o hepatocarcinomas.

55

En cáncer de pulmón de tipo NSCLC (cáncer de pulmón de células no pequeñas), estudios recientes demuestran que b-FGF, FGF-9, FGF-R1 y FGF-R2 habitualmente se co-expresan en líneas de cáncer NSCLC y especialmente en aquellas resistentes al tratamiento anti-EGFR tal como gefitinib. Estas expresiones se relacionan con la capacidad de proliferación por señalización celular autocrina y crecimiento independiente de un anclaje de tumores de tipo NSCLC y principalmente que es insensible al tratamiento con gefitinib (Marek *et al.*, 2008). Asimismo, se ha sugerido que b-FGF cumple una función importante en la supervivencia de células de NSCLC durante el tratamiento de quimioterapia, induciendo la expresión excesiva de las proteínas anti-apoptosis BCL-2, BCL-X, XIAP o BIRC3 (Pardo *et al.*, 2002, 2003 y 2006). Por lo tanto, un antagonista de los receptores de FGF tal como aquellos de la presente invención puede representar una terapia de elección para cáncer de pulmón de tipo NSCLC, solo o en combinación con inhibidores de los receptores de EGF o quimioterapias.

En aproximadamente 10% de los tipos de cáncer de estómago, se observa la ampliación de un gen de FGF-R2. Esta ampliación se asocia con un mal pronóstico vital para cáncer de tipo difuso. La proliferación de las células tumorales puede ser independiente del ligando o dependiente de la activación paracrina con FGF-7 (Turner *et al.*, 2010). Los antagonistas de la presente invención pueden por lo tanto ser un tratamiento de elección para cáncer de estómago.

Más recientemente, se ha documentado la función potencial de agentes pro-angiogénicos en leucemias y linfomas. Concretamente, en general, se ha descrito que los clones celulares en estas patologías o bien se pueden destruir naturalmente por el sistema inmune o pueden transformarse en un fenotipo angiogénico que favorece su supervivencia y su proliferación. Este cambio de fenotipo es inducido por una expresión excesiva de factores angiogénicos, especialmente por los macrófagos y/o movilización de estos factores de la matriz extracelular (Thomas D.A., Giles F.J., Cortes J., Albitar M., Kantarjian H.M., *Acta Haematol.*, (2001), vol. 207, pág. 106-190). Entre los factores angiogénicos, se ha detectado b-FGF en numerosas líneas de células tumorales linfoblásticas y hematopoyéticas. Los receptores de FGF también están presentes en la mayoría de estas líneas celulares, sugiriendo un posible efecto celular autocrino de a-FGF y b-FGF que induce la proliferación de estas células. Asimismo, se ha descrito que la angiogénesis de la médula ósea mediante efectos paracrinos se correlacionó con el progreso de algunas de estas patologías.

Más particularmente, se ha demostrado en células CLL (leucemia linfocítica crónica) que b-FGF induce un incremento en la expresión de proteína anti-apoptótica (Bcl2) que conduce a un incremento en la supervivencia de estas células, y por lo tanto participa sustancialmente en su cancerización. Asimismo, los niveles de b-FGF medidos en estas células se correlacionan en gran medida con el grado de avance clínico de la enfermedad y la resistencia a quimioterapia aplicada en esta patología (fludarabina). Por lo tanto, un compuesto con actividad antagonista de los receptores de FGF, tal como los compuestos de la presente invención, puede representar una terapia de elección sola o en combinación con fludarabina u otros productos que son activos en esta patología (Thomas D.A., Giles F.J., Cortes J., Albitar M., Kantarjian H.M., *Acta Haematol.*, (2001), vol. 207, pág. 106-190; Gabrilove J.L., *Oncologist*, (2001), vol. 6, pág. 4-7).

Asimismo, se ha demostrado en numerosos estudios recientes que los FGF y FGF-R participan activamente en la resistencia de células tumorales y/o endoteliales a los tratamientos de quimioterapia o radioterapia o alternativamente a terapias anti-VEGF. Estas resistencias implican diferentes mecanismos celulares tales como protección contra apoptosis por regulación positiva de la proteína Bcl-xl por FGF-R4 en el caso de resistencia de cáncer de mama a doxorrubicina (Roidl *et al.*, 2009) o la producción de FGF-2 en el caso de resistencia a cisplatino de tumores de vejiga (Miyake *et al.*, 1998), por activación de la vía Pi3K/AKT por FGF2/FGF-R1 en el caso de resistencia a citarabina de células de leucemia mieloide aguda (Karajannis *et al.*, 2006), por estimulación de RAS/MAP-K, PI3-K y la vía de mTOR por FGF-1 para ciertos tumores de mama resistentes a los tratamientos anti-estrógenos (Manuvakhova *et al.*, 2006). La dupla FGF/FGF-R también está implicada en la resistencia a tratamientos anti-VEGF en el contexto de carcinomas pancreáticos (Casanovas *et al.*, 2005) o glioblastomas (Batchelor *et al.*, 2007) o alternativamente en fenómenos de resistencia a la radioterapia (Gu *et al.*, 2004; Moyal *et al.*, 2009). Por lo tanto, los compuestos de la presente invención podrían combinarse con las terapias existentes para limitar la aparición de fenómenos de resistencia.

Asimismo, la innovación de tumores, que es uno de los sellos distintivos de malignidad, consiste en la translocación de células tumorales del foco neoplásico inicial a los tejidos hospedantes aledaños, permitiendo que el tumor penetre en el tejido endotelial vascular con el fin de circular y formar focos metastásicos remotos del tumor primario. Un número en aumento de artículos recientes sugiere que los cambios en la arquitectura de los tejidos en la periferia del tumor son la causa de la transición epitelial-mesenquimal (EMT). La EMT es un proceso celular mediante el cual las células epiteliales modulan su fenotipo y adquieren propiedades de células mesenquimales perturbando la adhesión intercelular y aumentando la movilidad de las células, cumpliendo así una función crucial en el progreso de tumores al impartir un fenotipo invasivo y metastásico a los carcinomas. Los factores de crecimiento tales como FGF participan en este proceso celular mediante su actividad estimuladora sobre la migración e invasión celular, pero además, para los receptores de FGF, mediante su capacidad de interactuar con cadherinas, facilitando así la migración de células tumorales (Cowin *et al.*, 2005). Los antagonistas de FGF-R descritos aquí se pueden utilizar para prevenir estas fases metastásicas de un gran número de tipos de cáncer.

Hay una correlación entre el proceso de angiogénesis de la médula ósea y la "enfermedad extramedular" en CML (leucemia mielomonocítica crónica). Diversos estudios demuestran que la inhibición de la angiogénesis, en particular por un compuesto con actividad antagonista de los receptores de FGF, podría representar una terapia de elección en esta patología.

- 5 La proliferación y migración de células de músculo liso vascular contribuye a la hipertrofia íntima de las arterias y por lo tanto cumple una función predominante en aterosclerosis y en restenosis después de angioplastia y endoarterectomía.

Estudios *in vivo* demuestran después de la lesión de la arteria carótida por "lesión con globo", una producción local de a-FGF y b-FGF. En este mismo modelo, un anticuerpo neutralizante anti-FGF2 inhibe la proliferación de células de músculo liso vascular y por lo tanto reduce la hipertrofia íntima.

10 Una proteína quimérica de FGF2 vinculada a una molécula tal como saporina inhibe la proliferación de células de músculo liso vascular *in vitro* y la hipertrofia íntima *in vivo* (Epstein C.E., Siegall C.B., Biro S, Fu Y.M., FitzGerald D., Circulation, (1991), vol. 87, pág. 84-778; Waltenberger J., Circulation, (1997), pág. 96-4083).

15 Por lo tanto, los antagonistas de los receptores de FGF, como los compuestos de la presente invención, representan una terapia de elección, o bien solos o combinados con compuestos antagonistas de otros factores de crecimiento implicados en estas patologías tales como PDGF, en el tratamiento de patologías asociadas con la proliferación de células de músculo liso vascular, como aterosclerosis, restenosis post-angioplastia o restenosis que le sigue a la inserción de prótesis endovasculares (stents) o durante bypasses aorto-coronarios.

20 La hipertrofia cardíaca surge en respuesta al estrés en la pared ventricular inducida por una sobrecarga en términos de presión o volumen. Esta sobrecarga puede ser la consecuencia de numerosas condiciones fisiopatológicas tales como hipertensión, AC (coartación de la aorta), infarto de miocardio y diversos trastornos vasculares. Las consecuencias de esta patología son cambios morfológicos, moleculares y funcionales tales como hipertrofia de los miocitos cardíacos, la acumulación de las proteínas de matriz y la re-expresión de genes fetales. b-FGF está implicado en esta patología. Concretamente, la adición de b-FGF a cultivos de cardiomiocitos de ratas neonatas modifica el perfil de los genes correspondiente a las proteínas contráctiles, lo que produce un perfil génico de tipo fetal. En un modo complementario, los miocitos de ratas adultas exhiben una respuesta hipertrófica bajo el efecto de b-FGF, esta respuesta es bloqueada por anticuerpos neutralizantes anti-b-FGF. Experimentos realizados *in vivo* en ratones transgénicos con genes inactivados de b-FGF demuestran que b-FGF es un factor estimulante importante de la hipertrofia de miocitos cardíacos en esta patología (Schultz JeJ, Witt S.A., Nieman M.L., Reiser P.J., Engle S.J., Zhou M. et al., J.Clin. Invest., (1999), vol. 19, pág. 104-709). Por lo tanto, un compuesto con actividad antagonista de los receptores de FGF, como los compuestos de la presente invención, representa una terapia de elección en el tratamiento de insuficiencia cardíaca y cualquier otra patología asociada con degeneración del tejido cardíaco. Este tratamiento podría efectuarse solo o combinado con tratamientos frecuentes (agentes beta-bloqueantes, diuréticos, antagonistas de angiotensina, antiarrítmicos, anti-calcio, antitrombóticos etc.).

35 Los trastornos vasculares relacionados con diabetes se caracterizan por un deterioro de la reactividad vascular y del flujo sanguíneo, hiperpermeabilidad, una respuesta proliferativa exacerbada y un incremento en los depósitos de la proteína de matriz. Más precisamente, a-FGF y b-FGF están presentes en las membranas prerretinales de pacientes con retinopatía diabética, en membranas de los capilares subyacentes y en el humor vítreo de pacientes que padecen retinopatía proliferativa. Un receptor de FGF soluble que es capaz de unirse tanto a a-FGF como a b-FGF se desarrolla en trastornos vasculares relacionados con diabetes (Tilton R.G., Dixon R.A.F., Brock T.A., Exp. Opin. Invest. Drugs, (1997), vol. 84, pág. 6-1671). Por ende, un compuesto con actividad antagonista de los receptores de FGF, como los compuestos de fórmula I, representa una terapia de elección o bien sola o combinada con compuestos antagonistas de otros factores de crecimiento implicados en estas patologías, por ejemplo VEGF, tal como la terapia anti-VEGF anteriormente mencionada.

45 La fibrosis es la formación anormal de tejido cicatricial que le sigue a una lesión del tejido, y produce deterioro crónico y progresivo del órgano afectado, lo que puede resultar en la disfunción grave del órgano afectado. Puede surgir en cualquier tejido, pero es principalmente prevalente en órganos expuestos a ataque químico o biológico, como los pulmones, la piel, los riñones, el tubo digestivo, el hígado, etc. Los FGF participan en este proceso celular y promueven la producción y acumulación de matrices extracelulares por los fibroblastos, y su proliferación e infiltración en numerosos órganos tales como los riñones o los pulmones (Khalil *et al.*, 2005) (Strutz *et al.*, 2003). Los antagonistas de la actividad de estos FGF, como las moléculas de la presente invención, se pueden usar solos o en combinación en el tratamiento de fibrosis.

55 La artritis reumatoidea (RA) es una enfermedad crónica de etiología desconocida. Si bien afecta a numerosos órganos, la RA más severa es la inflamación sinovial gradual de las articulaciones, que provoca su destrucción. La angiogénesis parece afectar sustancialmente el progreso de esta patología. Por lo tanto, se han detectado a-FGF y b-FGF en tejido sinovial y en el líquido articular de pacientes que sufren de RA, lo que indica que este factor de crecimiento interviene en el inicio y/o el progreso de esta patología. En modelos de AIA (modelo de artritis inducido

por adyuvantes) en ratas, se ha demostrado que la expresión excesiva de b-FGF aumenta la gravedad de la enfermedad, mientras que un anticuerpo neutralizante anti-b-FGF bloquea el progreso de RA (Malemud, 2007) (Yamashita A, Yonemitsu Y, Okano S, Nakagawa K, Nakashima Y, Irida T et al., J. Immunol., (2002), vol. 57, pág. 168-450; Manabe N, Oda H, Nakamura K, Kuga Y, Uchida S, Kawaguchi H, Rheumatol, (1999), vol. 20, pág. 38-714). Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la invención representan una terapia de elección en esta patología.

Artículos científicos recientes documentan la participación de b-FGF en dolor neuropático. Concretamente, se observa un incremento de b-FGF astroglial en astrocitos después de una lesión en la médula espinal (Madiari *et al.*, 2003). Este b-FGF contribuye al dolor de contacto neuropático o alodinia. El tratamiento que emplea un anticuerpo neutralizante anti-FGF2 bloquea esta alodinia mecánica (Madiari *et al.*, 2005). Los antagonistas de la presente invención son tratamientos de elección para el dolor que inhiben el efecto de FGF-2 en estos receptores.

Se ha descrito también que los niveles de factores de crecimiento con actividad pro-angiogénica tales como FGF-1 y -2 aumentaron en gran medida en el líquido sinovial de pacientes que padecen artrosis. En este tipo de patología, se registra una modificación sustancial en el equilibrio entre los factores pro- y anti-angiogénicos que inducen la formación de nuevos vasos sanguíneos, y en consecuencia la vascularización de estructuras no vascularizadas tales como cartílago articular o discos intervertebrales. Por lo tanto, la angiogénesis representa un factor clave en la formación ósea (osteofitos), contribuyendo así al progreso de la enfermedad. En un modo complementario, la innervación de nuevos vasos sanguíneos puede también contribuir al dolor crónico con esta patología (Walsh D.A., Curr. Opin. Rheumatol. 2004 Sep; 16(5):609-15) Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la invención representan una terapia de elección en esta patología.

La IBD (enfermedad inflamatoria intestinal) comprende dos formas de enfermedad inflamatoria crónica del intestino: UC (colitis ulcerosa) y enfermedad de Crohn (CD). La IBD se caracteriza por una disfunción inmunitaria que se refleja en una producción inadecuada de citocinas inflamatorias, lo que induce el establecimiento de un sistema microvascular local. Una consecuencia de esta angiogénesis de origen inflamatorio es una isquemia intestinal inducida por vasoconstricción. Se han medido niveles sustanciales circulantes y locales de b-FGF en el caso de pacientes que sufren de estas patologías (Kanazawa S, Tsunoda T, Onuma E, Majima T, Kagiya M, Kkuchi K., American Journal of Gastroenterology, (2001), vol. 28, pág. 96-822; Thorn M, Raab Y, Larsson A, Gerdin B, Hallgren R., Scandinavian Journal of Gastroenterology, (2000), vol. 12, pág. 35-408). Los compuestos de la invención con actividad antiangiogénica sustancial en un modelo de angiogénesis inflamatoria representan una terapia de elección en estas patologías.

Otra enfermedad con un componente inflamatorio sustancial y para la cual se describe una fuerte participación de los FGF y FGF-R es la hiperplasia prostática benigna (BPH). La BPH es una enfermedad relacionada con la edad que se caracteriza por hiperplasia de los tejidos glandulares y de estroma alrededor de la uretra hasta el punto de su obstrucción. A nivel celular, esta patología implica hiperplasia de las células basales, un incremento de la masa estromal, una ampliación de la deposición de matriz o una reducción en la elasticidad de los tejidos (Untergasser *et al.*, 2005). Los FGF participan en el desarrollo de esta enfermedad estimulando la proliferación de las células estromales y epiteliales de la próstata y especialmente FGF-7 o KGF, pero también FGF-2 o FGF-17 (Wang 2008, Boget 2001, Giri 2001). Asimismo, los FGF promueven la etapa de transdiferenciación modificando las interacciones de células epiteliales/células estromales, en combinación con TGF- β (Untergasser 2005). Finalmente, ciertos receptores tales como FGF-R1 se expresan en forma excesiva en BPH, promoviendo la inducción de la patología y potenciando los efectos paracrinos de FGF-2 (Boget 2001). Un antagonista del efecto de estos FGF es por lo tanto un tratamiento de elección para hiperplasia de próstata benigna.

La psoriasis es una enfermedad crónica de la piel causada por hiperproliferación de la queratinocitos epidérmica, mientras que el acantoma de células claras (CCA) es una neoplasia epidérmica benigna que también implica la proliferación de queratinocitos anormales. Estas dos enfermedades de la piel tienen características histológicas similares a pesar de tener causas subyacentes diferentes: engrosamiento de la epidermis, infiltraciones inflamatorias de linfocitos y neutrófilos, dilatación y tortuosidad de los capilares papilares. En ambos casos, KGF o FGF-7 cumplen una función predominante en el desarrollo de la patología (Kovacs *et al.*, 2006) (Finch *et al.*, 1997). El uso de los antagonistas de la presente invención puede posibilitar la demora del desarrollo de dichas enfermedades de la piel.

FGF-R1, -R2 y -R3 están implicados en los procesos de cronogénesis y osteogénesis. Las mutaciones que conducen a la expresión de los FGF-R que están siempre activados se han asociado a un gran número de enfermedades genéticas humanas reflejadas por malformaciones esqueléticas tales como los síndromes de Pfeiffer, Crouzon, Apert, Jackson-Weiss y Bear-Stevenson cutis gyrate. Algunas de estas mutaciones afectan más particularmente al receptor de FGF-R3 especialmente a acondroplasias (ACH), hipocondroplasias (HCH) y TD (displasia tanatóforica); en donde ACH es la forma más común de enanismo. Desde el punto de vista bioquímico, la activación sostenida de estos receptores tiene lugar mediante la dimerización del receptor en ausencia de ligando (Chen L., Adar R., Yang X. Monsonigo E.O., Li C., Hauschka P.V., Yagon A. y Deng C.X., (1999), The Journ. of Clin. Invest., vol. 104, No. 11, pág. 1517-1525). Por lo tanto, los compuestos de la invención con actividad

antagonista hacia los FGF o los receptores de FGF y que inhiben la señalización intracelular dependiente de FGF-R- representan una terapia de elección en estas patologías.

Asimismo, se sabe que el tejido adiposo es uno de los tejidos raros que se pueden desarrollar o retrotraer en adultos. Este tejido está altamente vascularizado y una red muy densa de microvasos rodea a cada adipocito. Estas observaciones conducen a pruebas del efecto de los agentes anti-angiogénicos sobre el desarrollo de tejido adiposo en adultos. Por lo tanto, parece que en modelos farmacológicos en ratones ob/ob, la inhibición de la angiogénesis se refleja en una pérdida importante de peso de los ratones (Rupnick M.A. et al, (2002), PNAS, vol. 99, No. 16, pág. 10730-10735). Asimismo, los, FGF aparecen como reguladores clave de adipogénesis en el hombre (Hutley *et al.*, 2004). Por lo tanto, un compuesto antagonista de los receptores de FGF con actividad antiangiogénica potente puede representar una terapia de elección en patologías relacionadas con obesidad.

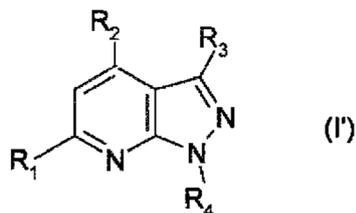
En función de su baja toxicidad y sus propiedades farmacológicas y biológicas, los compuestos de la presente invención encuentran utilidad en el tratamiento y la prevención de cualquier carcinoma que tenga un grado sustancial de vascularización, como los carcinomas de pulmón, mama, próstata, esófago, páncreas, hígado, intestino o riñón, o que inducen metástasis, como los carcinomas de intestino, mama, hígado y estómago, melanomas, o que sean sensibles a a-FGF o b-FGF en un modo autocrino, o alternativamente en patologías tales como glioma, linfoma y leucemia, o finalmente en cualquier fenómeno resistente a la terapia. Estos compuestos representan una terapia de elección o bien solos o combinados con quimioterapia, radioterapia o cualquier otro tratamiento adecuado. Los compuestos de acuerdo con la invención son también útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis, restenosis post-angioplastia, en el tratamiento de enfermedades asociadas con complicaciones que surgen después de la inserción de prótesis endovasculares y/o bypasses aorto-coronarios u otros injertos vasculares e hipertrofia cardíaca o complicaciones vasculares de diabetes tales como retinopatía diabética. Los compuestos de acuerdo con la invención son también útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoidea, IBD o hiperplasia prostática benigna. Finalmente, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en el tratamiento y la prevención de acondroplasias (ACH), hipocondroplasias (HCH) y TD (displasia tanatofórica), y también en el tratamiento de la obesidad.

Un objeto de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I)

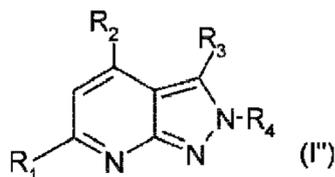


en donde:

- 30 la representación del anillo pirazol indica que el sustituyente R_4 puede ser transportado o bien por el nitrógeno alfa hacia el anillo piridina (I') o por el nitrógeno alfa hacia el carbono que porta un sustituyente R_3 (I'') tal como:



O bien

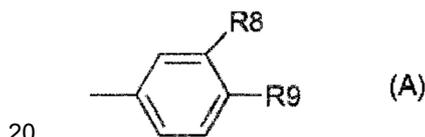


- 35 ➤ R_1 representa un grupo arilo, piridilo o pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre:

• un átomo de halógeno,

- un grupo $-CF_3$,
- un grupo ciano,
- un grupo $-NR_6R_6'$ en donde R_6 y R_6' son como se definen a continuación,
- 5 ◦ un grupo $-NR_{10}R_{11}$ de forma tal que R_{10} y R_{11} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo lineal o ramificado,
- 10 ◦ un grupo $-CH_2NR_{10}R_{11}$ tal que R_{10} y R_{11} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
- un grupo $-COR_{12}$ en donde R_{12} representa un grupo hidroxilo o un grupo $-NR_6R_6'$, en donde R_6 y R_6' son como se definen a continuación,
- un grupo $-CONR_7R_7'$ tal que R_7 y R_7' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
- 15 ◦ un grupo $-(CH_2)_pNHSO_2CH_3$ en donde p representa 0 o 1,
- un grupo $-OR_{13}$ en donde R_{13} representa un grupo alquilo (C_1 - C_3) lineal,
- un grupo alquilo (C_1 - C_3),

O R_1 representa un grupo bicíclico de la fórmula A que sigue:



en donde R_8 y R_9 forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo lineales,

➤ R_2 representa un grupo:

- 25
- $-CF_3$,
 - $-CHF_2$,
 - $-COOH$,
 - o
 - $-CONHR_5$, en donde R_5 es como se define a continuación,

30 ➤ R_3 representa:

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo arilo, opcionalmente sustituido con un grupo alcoximetilo,
- un grupo cicloalquilo,
- o
- 35 ◦ un grupo heteroarilo seleccionado entre grupos tienilo y piridilo,

➤ R_4 representa:

- un átomo de hidrógeno,

◦ un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo -NR₆R₆' en donde R₆ y R₆' son como se definen a continuación o un grupo -NR₇R₇' tal que R₇ y R₇' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

5 ➤ R₅ representa:

◦ un átomo de hidrógeno,

◦ un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo piridilo,

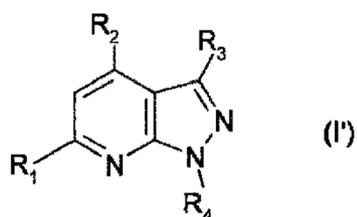
o

◦ un grupo aromático seleccionado entre arilo y piridilo,

10 ➤ R₆ y R₆', que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal,

en la forma de la base o de una sal de adición de ácido o de adición de base, para uso como medicamento.

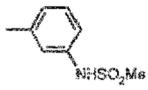
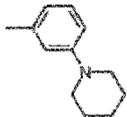
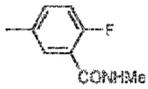
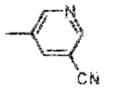
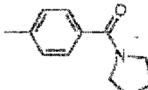
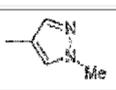
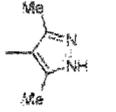
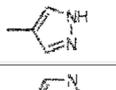
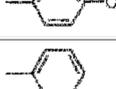
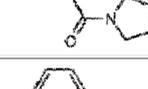
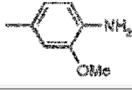
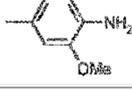
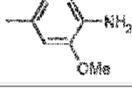
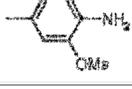
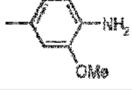
En particular, la presente invención se refiere al compuesto seleccionado entre los siguientes compuestos:

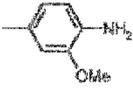
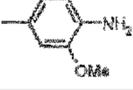
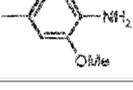
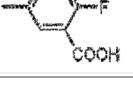
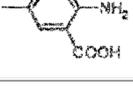
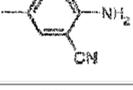
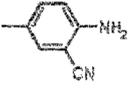
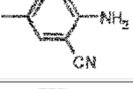
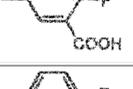
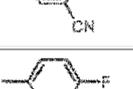
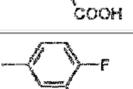
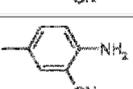
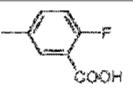
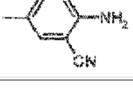
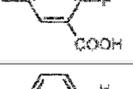
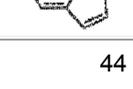


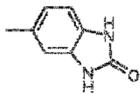
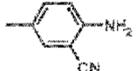
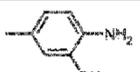
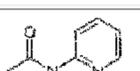
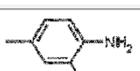
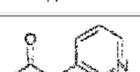
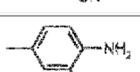
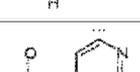
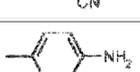
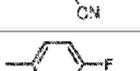
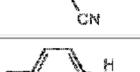
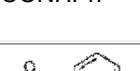
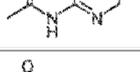
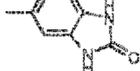
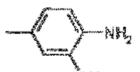
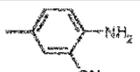
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
1	CF ₃	Ph		Me	/	/	397
2	CF ₃	Ph		Me	/	/	461
3	CF ₃	Ph		Me	/	/	407
4	CF ₃	Ph		Me	/	/	447
5	CF ₃	Ph		Me	/	/	426
6	CF ₃	Ph		Me	/	/	461
7	CF ₃	Ph		Me	/	/	384
8	CF ₃	Ph		Me	/	/	429
9	CF ₃	Ph		Me	/	/	397

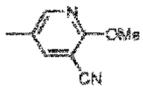
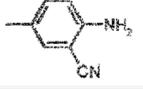
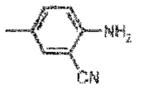
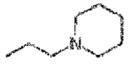
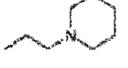
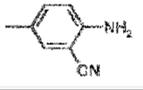
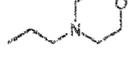
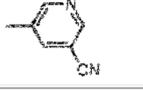
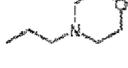
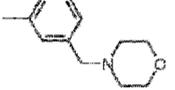
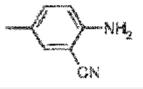
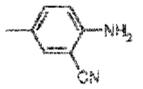
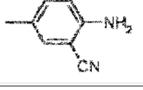
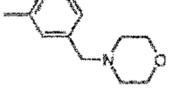
ES 2 719 444 T3

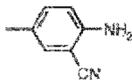
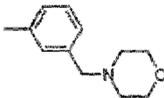
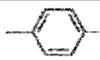
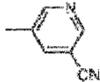
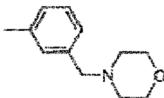
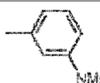
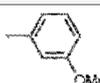
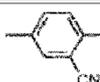
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
10	CF ₃	Ph		Me	/	/	448
11	CF ₃	Ph		Me	/	/	453
12	CF ₃	Ph		Me	/	/	380
13	CF ₃	Ph		Me	/	/	398
14	CF ₃	Ph		Me	/	/	425
15	CF ₃	Ph		Me	/	/	425
16	CF ₃	Ph		Me	/	/	440
17	CF ₃	Ph		Me	/	/	385
18	CF ₃	Ph		Me	/	/	424
19	CF ₃	Ph		Me	/	/	426
20	CF ₃	Ph		Me	/	/	411
21	CF ₃	Ph		H	HCl	/	411
22	CF ₃	Ph		H	HCl	/	425
23	CF ₃	Ph		H	HCl	/	426
24	CF ₃	Ph		H	HCl	/	371
25	CF ₃	Ph		H	HCl	/	425
26	CF ₃	Ph		H	HCl	/	397

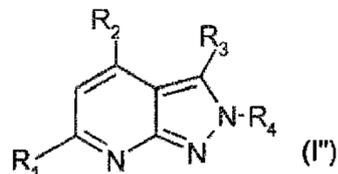
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
27	CF ₃	Ph		H	HCl	/	433
28	CF ₃	Ph		H	HCl	/	423
29	CF ₃	Ph		H	HCl	/	415
30	CF ₃	Ph		H	HCl	/	366
31	CHF ₂	Ph		H	HCl	248	455
32	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	362
33	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	376
34	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	348
35	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	389
36	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	455
37	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	441
38 Ej. 2	COOH	H		H	/	/	285
39	CONHMe	Ph		H	TFA	/	458
40	CONH ₂	Ph		H	TFA	/	474
41	CONHMe	H		H	TFA	/	412
42	CONH ₂	H		H	TFA	/	398

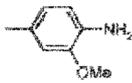
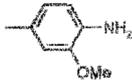
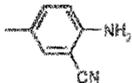
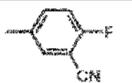
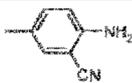
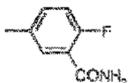
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
43	COOH	Ph		H	/	/	361
44	COOH	Ph		Me	/	/	375
45	COOH	H		Me	/	/	299
46 Ej. 1	CONH ₂	Ph		H	TFA	/	377
47	CONH ₂	Ph		H	/	/	374
48	CONH ₂	Ph		H	TFA	/	355
49	CONH ₂			H	/	/	361
50	COOH	cPr		H	/	/	320
51	CONH ₂	H		H	/	/	301
52	CONH ₂	Ph		H	/	/	358
53 Ej. 3	CHF ₂	Ph		H	/	/	384
54	CF ₃	Ph		H	/	/	383
55	CHF ₂	Ph		H	HCl	282	362
56 Ej. 4	CF ₃	Ph		H	/	/	402
57 Ej. 6	CF ₃	Ph		Me	/	269	394
58	CF ₃	Ph		Me	/	/	416
59	CF ₃	Ph		H	/	/	379

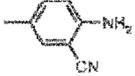
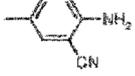
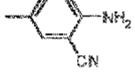
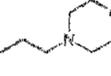
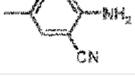
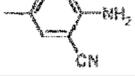
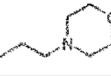
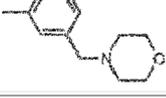
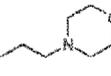
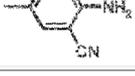
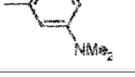
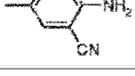
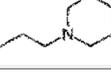
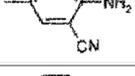
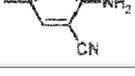
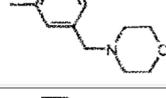
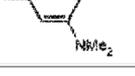
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
60	CF ₃	Ph		H	/	380	396
61 Ej. 5	CF ₃	Ph		H	/	227	383
62	CONHPh	H		H	HCl	/	355
63		H		H	HCl	l	370
64		H		H i	HCl	/	356
65		H		H	HCl	/	356
66		H		H	HCl	/	356
67	CHF ₂	4-Py		Me	/	/	380
68	CONHPh	H		H	HCl	/	355
69		H		H	HCl	/	356
70		H		H	HCl	/	370
71	CONHPh	H		H	/	/	371
72 Ej. 10	CHF ₂	H		Me	/	251	300
73	CHF ₂	H		Me	/	162	285
74	CHF ₂	H		Me	/	149	275
75 Ej. 12	CHF ₂	H		H	/	263	286
76	CF ₃	Ph			/	183	451

Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
77	CF ₃	Ph		Me	/	250	410
78	CHF ₂	Ph		Me	/	246	376
79	CHF ₂	Ph		Me	/	176	351
80	CHF ₂	Ph		Me	/	154	379
81	CF ₃	Ph			/	192	491
82	CF ₃	Ph			HCl	227	494
83 Ej. 13	CHF ₂	Ph			/	163	433
84	CF ₃	H			/	110	420
85	CF ₃	H			/	/	403
86	CF ₃	H			/	238	421
87	CF ₃	H		Me	/	105	377
88 Ej. 8	CF ₃	H		Me	/	276	318
89	CF ₃	Ph		Me	/	181	384
90	CF ₃	H		Me	/	91	321
91 Ej. 15	CHF ₂	3-Py		H	/	296	363
92	CHF ₂	4-Py		H	/	325	363
93 Ej. 14	CF ₃	3-Py		Me	/	155	454

Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
94	CHF ₂	3MeO-Ph		Me	/	233	392
95	CF ₃	H		Pr	HCl	271	405
96	CF ₃	H		Pr	/	72	336
97	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	194	410
98	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	114	483
99	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	138	427
100	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	133	414
101	CONH ₂	3-Py		H	/	/	377



Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
102	COOH	H		Me	/	/	299
103	CONH ₂	H		Me	TFA	/	412
104	COOH	H		Me	/	/	294
105	CHF ₂	H		Me	/	/	303
106 Ej. 11	CHF ₂	H		Me	/	/	300
107	CHF ₂	H		Me	/	/	321

Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
108 Ej. 7	CF ₃	Ph		Me	/	295	394
109	CF ₃	Ph			/	237	451
110	CF ₃	Ph			/	249	493
111	CHF ₂	H			/	182	357
112	CHF ₂	H			/	242	399
113	CF ₃	H			/	101	476
114 Ej. 9	CF ₃	H		Me	/	249	318
115	CF ₃	H		Pr	HCl	181	425
116	CHF ₂	H			/	230	397
117	CHF ₂	H		Pr	/	214	328
118	CF ₃	H		Pr	/	239	346
119	CF ₃	H		Pr	/	288	405
120	CF ₃	H		Pr	/	89	349

para uso como medicamento.

5 Los productos de acuerdo con la invención también son útiles en el tratamiento y la prevención de degeneración macular, especialmente degeneración macular relacionada con la edad (AMD). Una característica principal de la pérdida de visión en adultos es la neovascularización consecutiva y las hemorragias, que causan trastornos funcionales importantes en el ojo y que se reflejan en ceguera de inicio temprano. Recientemente, un estudio de los mecanismos implicados en los fenómenos de neovascularización ocular ha revelado la participación de factores pro-angiogénicos en estas patologías. Al usar un modelo de neovascularización coroidea inducida por láser, fue posible confirmar que los productos de acuerdo con la invención también posibilitan la modulación de la neovascularización de la coroidea.

10 A su vez, los productos de la invención se pueden utilizar en el tratamiento o la prevención de trombocitopenia causada especialmente por quimioterapia antineoplásica. Concretamente, se ha demostrado que los productos de la invención pueden mejorar los niveles de plaquetas circulantes durante la quimioterapia.

Finalmente, los productos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades de la piel o acantoma de células claras, en combatir el progreso de fibrosis hepática, renal o pulmonar, y también en el tratamiento de dolor neuropático.

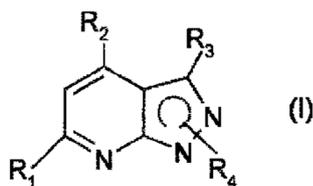
5 La invención también describe medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o su sal de adición de ácido o adición de base farmacéuticamente aceptable.

Estos medicamentos son útiles, por ejemplo, en el tratamiento y la prevención de cualquier carcinoma que tenga un grado sustancial de vascularización, como carcinomas de pulmón, mama, próstata, esófago, páncreas, hígado, intestino o riñón, o que induzca metástasis, como los carcinomas de intestino, mama, hígado y estómago, melanomas, o que sean sensibles a a-FGF o to b-FGF en un modo autocrino, o alternativamente en patologías tales como glioma, linfoma y leucemia, o finalmente en cualquier fenómeno resistente a la terapia. Estos medicamentos son útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis, restenosis post-angioplastia, en el tratamiento de enfermedades asociadas con complicaciones que surgen de la inserción de prótesis endovasculares y/o bypasses aorto-coronarios u otros injertos vasculares e hipertrofia cardíaca o complicaciones vasculares de diabetes tal como retinopatía diabética. También son útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoidea, IBD o hiperplasia prostática benigna. Se pueden utilizar en el tratamiento y la prevención de acondroplasias (ACH), hipocondroplasias (HCH) y TD (displasia tanatofórica), y también en el tratamiento de la obesidad.

Estos medicamentos descritos en la invención también son útiles en el tratamiento y la prevención de degeneración macular, especialmente degeneración macular relacionada con la edad (AMD). También hacen posible modular la neovascularización de la coroides.

Asimismo, los medicamentos descritos en la invención se pueden usar en el tratamiento o la prevención de trombocitopenia causada especialmente por quimioterapia antineoplásica.

Un objeto de la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I)

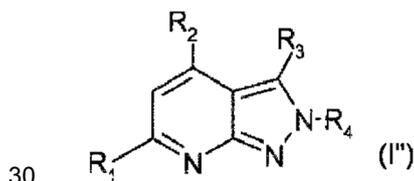


25 en donde:

la representación del anillo pirazol indica que el sustituyente R₄ puede ser transportado por el nitrógeno alfa hacia el anillo piridina (I') o por el nitrógeno alfa hacia el carbono que porta un sustituyente R₃ (I'') de forma tal que:



O bien

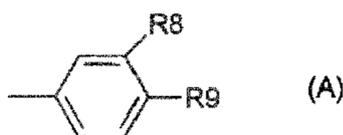


30 ➤ R₁ representa un grupo arilo, piridilo o pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre:

- un átomo de halógeno,
- un grupo -CF₃,

- un grupo ciano,
- un grupo $-NR_6R_6'$ en donde R_6 y R_6' son como se definen a continuación,
- 5 ◦ un grupo $-NR_{10}R_{11}$ tal que R_{10} y R_{11} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo lineal o ramificado,
- un grupo $-CH_2NR_{10}R_{11}$ tal que R_{10} y R_{11} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
- 10 ◦ un grupo $-COR_{12}$ en donde R_{12} representa un grupo hidroxilo o un grupo $-NR_6R_6'$, en donde R_6 y R_6' son como se definen a continuación,
- un grupo $-CONR_7R_7'$ tal que R_7 y R_7' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
- 15 ◦ un grupo $-(CH_2)_pNHSO_2CH_3$ en donde p representa 0 o 1,
- un grupo $-OR_{13}$ en donde R_{13} representa un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal,
- un grupo alquilo (C₁-C₃),

O R_1 representa un grupo bicíclico de la fórmula A que sigue:



- 20 en donde R_8 y R_9 forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo lineales,
- R_2 representa un grupo:
 - $-CF_3$,
 - 25 ◦ $-CHF_2$,
 - $-COOH$,
 - o
 - $-CONHR_5$, en donde R_5 es como se define a continuación,
- > R_3 representa:
 - 30 ◦ un átomo de hidrógeno,
 - un grupo arilo, opcionalmente sustituido con un grupo alcoximetilo,
 - un grupo cicloalquilo,
 - o
 - un grupo heteroarilo seleccionado entre grupos tienilo y piridilo,
- 35 ➤ R_4 representa:
 - un átomo de hidrógeno,
 - un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo $-NR_6R_6'$ en donde R_6 y R_6' son como se definen a continuación o un grupo $-NR_7R_7'$ tal que R_7 y R_7' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están

unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

➤ **R₅** representa:

- un átomo de hidrógeno,
- 5 ◦ un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo piridilo,
- o
- un grupo aromático seleccionado entre arilo y piridilo,

➤ **R₆** y **R'₆**, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, en la forma de la base o de una sal de adición de ácido o de adición de base para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades que necesitan una modulación de los b-FGF.

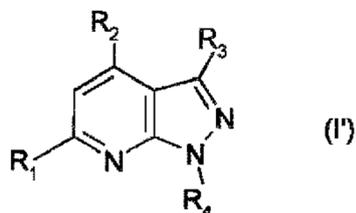
La presente invención también describe un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, para uso en el tratamiento y la prevención de enfermedades que necesitan una modulación de los FGF.

Un objeto de la presente invención es también un compuesto

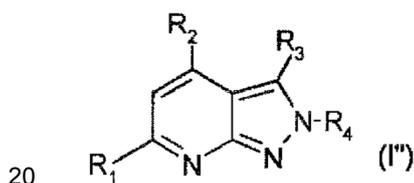


15 en donde:

la representación del anillo pirazol indica que el sustituyente R₄ puede ser transportado o bien por el nitrógeno alfa hacia el anillo piridina (I') o por el nitrógeno alfa hacia el carbono que porta un sustituyente R₃ (I'') de modo tal que:



O bien



➤ **R₁** representa un grupo arilo, piridilo o pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre:

- un átomo de halógeno,
- un grupo -CF₃,
- 25 ◦ un grupo ciano,
- un grupo -NR₆R'₆' en donde R₆ y R'₆' son como se definen a continuación,
- un grupo -NR₁₀R₁₁ tal que R₁₀ y R₁₁ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un

átomo de oxígeno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo lineal o ramificado,

5 ◦ un grupo $-\text{CH}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ tal que R_{10} y R_{11} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

◦ un grupo $-\text{COR}_{12}$ en donde R_{12} representa un grupo hidroxilo o un grupo $-\text{NR}_6\text{R}'_6$, en donde R_6 y R'_6 son como se definen a continuación,

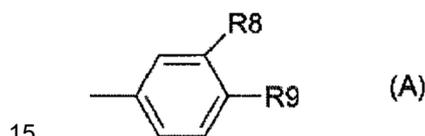
10 ◦ un grupo $-\text{CONR}_7\text{R}'_7$ tal que R_7 y R'_7 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

◦ un grupo $-(\text{CH}_2)_p\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ en donde p representa 0 o 1,

◦ un grupo $-\text{OR}_{13}$ en donde R_{13} representa un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) lineal,

◦ un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$),

O R_1 representa un grupo bicíclico de la fórmula A que sigue:



en donde R_8 y R_9 forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo lineales,

➤ R_2 representa un grupo:

20 ◦ $-\text{CF}_3$,

◦ $-\text{CHF}_2$,

◦ $-\text{COOH}$,

o

◦ $-\text{CONHR}_5$, en donde R_5 es como se define a continuación,

25 ➤ R_3 representa:

◦ un átomo de hidrógeno,

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

◦ un grupo cicloalquilo,

o

30 ◦ un grupo heteroarilo seleccionado entre grupos tienilo y piridilo,

➤ R_4 representa:

◦ un átomo de hidrógeno,

35 ◦ un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo $-\text{NR}_6\text{R}'_6$ en donde R_6 y R'_6 son como se definen a continuación o un grupo $-\text{NR}_7\text{R}'_7$ tal que R_7 y R'_7 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

➤ R_5 representa:

◦ un átomo de hidrógeno,

◦ un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo piridilo,

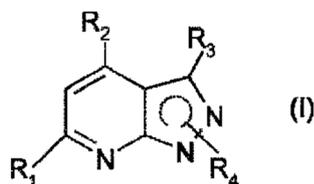
o

◦ un grupo aromático seleccionado entre arilo y piridilo,

5 **R₆** y **R₆'**, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, en la forma de la base o de una sal de adición de ácido o de adición de base, para uso en el tratamiento y la prevención del cáncer, especialmente de carcinomas con un grado sustancial de vascularización tal como carcinomas de pulmón, mama, próstata, páncreas, intestino, riñón y esófago, cáncer que induce metástasis como cáncer de intestino, cáncer de hígado y cáncer de estómago, melanomas, gliomas, linfomas y leucemias, y también de trombocitopenias.

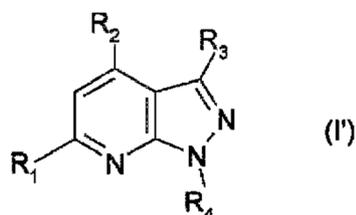
10 Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención se puede administrar solo o combinado con uno o más compuestos con actividad anti-angiogénica o con uno o más compuestos citotóxicos (quimioterapia), o alternativamente en combinación con una radioterapia. Por lo tanto, un objeto de la presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, administrado en combinación con uno o más principios activos antineoplásicos y/o con cualquier anti-VEGF y/o administrado en combinación con una radioterapia.

15 Un objeto de la presente invención se refiere además a un compuesto

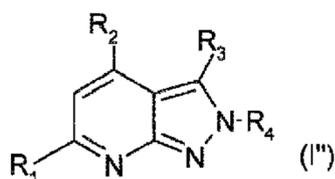


en donde:

20 la representación del anillo pirazol indica que el sustituyente R₄ puede ser transportado o bien por el nitrógeno alfa hacia el anillo piridina (I') o por el nitrógeno alfa hacia el carbono que porta un sustituyente R₃ (I'') tal que:



O bien



25 **R₁** representa un grupo arilo, piridilo o pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre:

◦ un átomo de halógeno,

◦ un grupo -CF₃,

◦ un grupo ciano,

◦ un grupo -NR₆R₆' en donde R₆ y R₆' son como se definen a continuación,

30 ◦ un grupo -NR₁₀R₁₁ tal que R₁₀ y R₁₁ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un

átomo de oxígeno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo lineal o ramificado,

5 ◦ un grupo $-\text{CH}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ tal que R_{10} y R_{11} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

◦ un grupo $-\text{COR}_{12}$ en donde R_{12} representa un grupo hidroxilo o un grupo $-\text{NR}_6\text{R}_6'$, en donde R_6 y R_6' son como se definen a continuación,

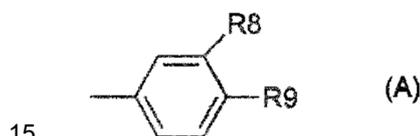
10 ◦ un grupo $-\text{CONR}_7\text{R}_7'$ tal que R_7 y R_7' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

◦ un grupo $-(\text{CH}_2)_p\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ en donde p representa 0 o 1,

◦ un grupo $-\text{OR}_{13}$ en donde R_{13} representa un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) lineal,

◦ un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$),

O R_1 representa un grupo bicíclico de la fórmula A que sigue:



en donde R_8 y R_9 forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo lineales,

➤ R_2 representa un grupo:

20 ◦ $-\text{CF}_3$,

◦ $-\text{CHF}_2$,

◦ $-\text{COOH}$,

o

◦ $-\text{CONHR}_5$, en donde R_5 es como se define a continuación,

25 ➤ R_3 representa:

◦ un átomo de hidrógeno,

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

◦ un grupo cicloalquilo,

o

30 ◦ un grupo heteroarilo seleccionado entre grupos tienilo y piridilo,

➤ R_4 representa:

◦ un átomo de hidrógeno,

35 ◦ un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo $-\text{NR}_6\text{R}_6'$ en donde R_6 y R_6' son como se definen a continuación o un grupo $-\text{NR}_7\text{R}_7'$ tal que R_7 y R_7' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

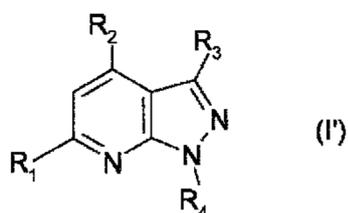
➤ R_5 representa:

◦ un átomo de hidrógeno,

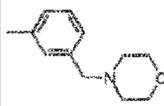
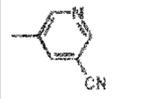
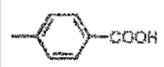
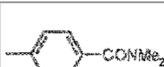
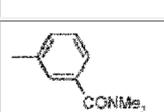
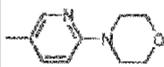
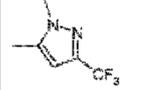
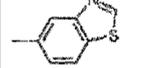
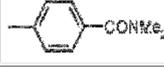
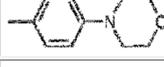
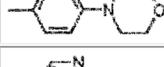
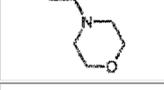
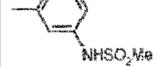
- un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo piridilo, o
- un grupo aromático seleccionado entre arilo y piridilo,

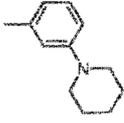
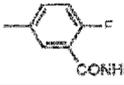
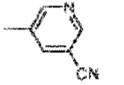
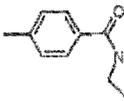
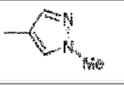
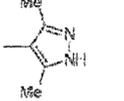
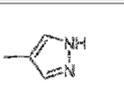
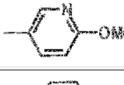
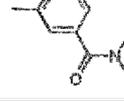
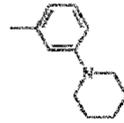
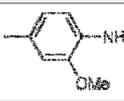
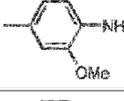
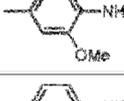
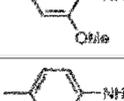
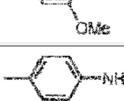
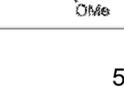
5 ➤ **R₆** y **R'₆**, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, en la forma de la base o de una sal de adición de ácido o de adición de base, para uso en el tratamiento y la prevención de enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis, restenosis post-angioplastia, en el tratamiento de enfermedades asociadas con complicaciones que surgen después de la inserción de prótesis endovasculares y/o bypasses aorto-coronarios u otros injertos vasculares, hipertrofia cardíaca, complicaciones vasculares de diabetes tales como retinopatía diabética, fibrosis hepática, renal y pulmonar, dolor neuropático, enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoidea o IBD, hiperplasia prostática, psoriasis, acantoma de células claras, artrosis, 10 acondroplasias (ACH), hipocondroplasias (HCH), TD (displasia tanatofórica), obesidad y degeneración macular, como degeneración macular relacionada con la edad (AMD).

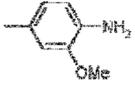
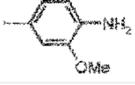
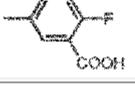
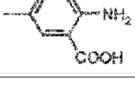
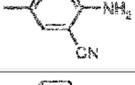
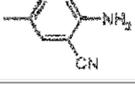
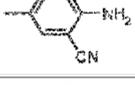
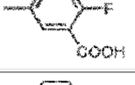
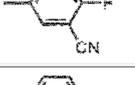
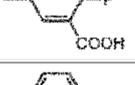
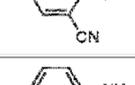
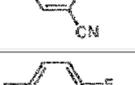
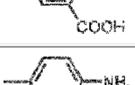
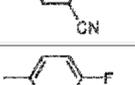
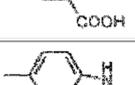
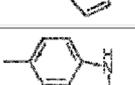
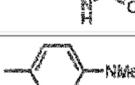
De acuerdo con los tres aspectos precedentes de la invención, el compuesto se selecciona más particularmente entre los siguientes compuestos:

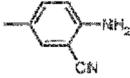
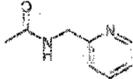
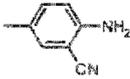
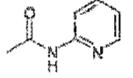
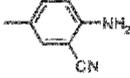
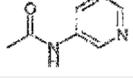
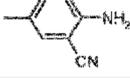
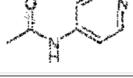
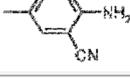
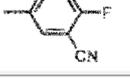
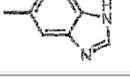
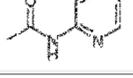
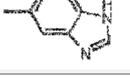
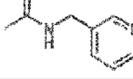
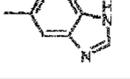
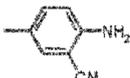
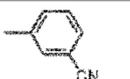
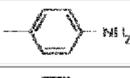
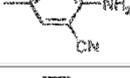
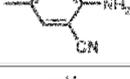
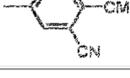


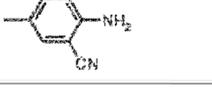
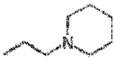
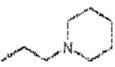
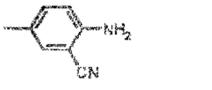
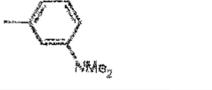
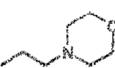
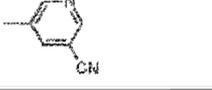
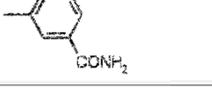
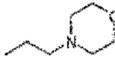
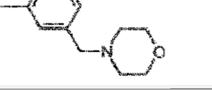
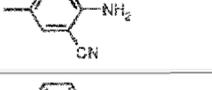
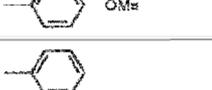
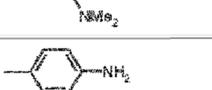
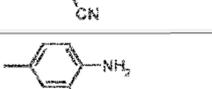
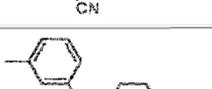
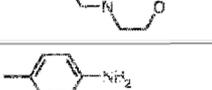
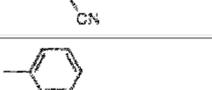
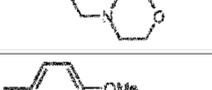
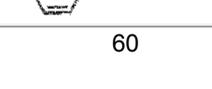
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
1	CF ₃	Ph		Me	/	/	397
2	CF ₃	Ph		Me	/	/	461
3	CF ₃	Ph		Me	/	/	407
4	CF ₃	Ph		Me	/	/	447
5	CF ₃	Ph		Me	/	/	426
6	CF ₃	Ph		Me	/	/	461
7	CF ₃	Ph		Me	/	/	384
8	CF ₃	Ph		Me	/	/	429
9	CF ₃	Ph		Me	/	/	397
10	CF ₃	Ph		Me	/	/	448

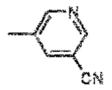
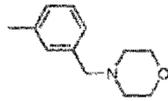
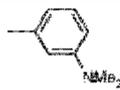
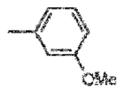
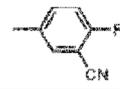
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
11	CF ₃	Ph		Me	/	/	453
12	CF ₃	Ph		Me	/	/	380
13	CF ₃	Ph		Me	/	/	398
14	CF ₃	Ph		Me	/	/	425
15	CF ₃	Ph		Me	/	/	425
16	CF ₃	Ph		Me	/	/	440
17	CF ₃	Ph		Me	/	/	385
18	CF ₃	Ph		Me	/	/	424
19	CF ₃	Ph		Me	/	/	426
20	CF ₃	Ph		Me	/	/	411
21	CF ₃	Ph		H	HCl	/	411
22	CF ₃	Ph		H	HCl	/	425
23	CF ₃	Ph		H	HCl	/	426
24	CF ₃	Ph		H	HCl	/	371
25	CF ₃	Ph		H	HCl	/	425
26	CF ₃	Ph		H	HCl	/	397
27	CF ₃	Ph		H	HCl	/	433

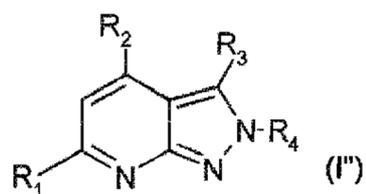
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
28	CF ₃	Ph		H	HCl	/	423
29	CF ₃	Ph		H	HCl	/	415
30	CF ₃	Ph		H	HCl	/	366
31	CHF ₂	Ph		H	HCl	248	455
32	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	362
33	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	376
34	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	348
35	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	389
36	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	455
37	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	441
38 Ej. 2	COOH	H		H	/	/	285
39	CONHMe	Ph		H	TFA	/	458
40	CONH ₂	Ph		H	TFA	/	474
41	CONHMe	H		H	TFA	/	412
42	CONH ₂	H		H	TFA	/	398
43	COOH	Ph		H	/	/	361

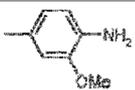
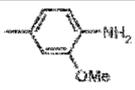
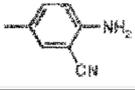
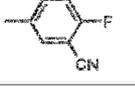
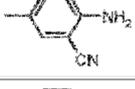
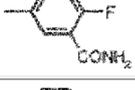
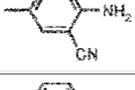
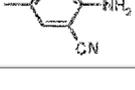
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
44	COOH	Ph		Me	/	/	375
45	COOH	H		Me	/	/	299
46 Ej. 1	CONH ₂	Ph		H	TFA	/	377
47	CONH ₂	Ph		H	/	/	374
48	CONH ₂	Ph		H	TFA	/	355
49	CONH ₂			H	/	/	361
50	COOH	cPr		H	/	/	320
51	CONH ₂	H		H	/	/	301
52	CONH ₂	Ph		H	/	/	358
53 Ej. 3	CHF ₂	Ph		H	/	/	384
54	CF ₃	Ph		H	/	/	383
55	CHF ₂	Ph		H	HCl	282	362
56 Ej. 4	CF ₃	Ph		H	/	/	402
57 Ej. 6	CF ₃	Ph		Me	/	269	394
58	CF ₃	Ph		Me	/	/	416
59	CF ₃	Ph		H	/	/	379
60	CF ₃	Ph		H	/	380	396
61 Ej. 5	CF ₃	Ph		H	/	227	383

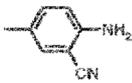
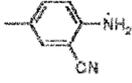
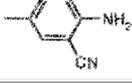
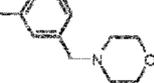
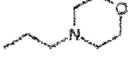
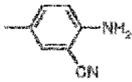
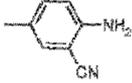
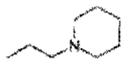
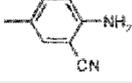
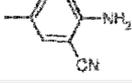
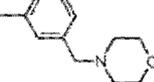
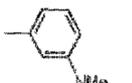
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
62	CONHPh	H		H	HCl	/	355
63		H		H	HCl	/	370
64		H		H	HCl	/	356
65		H		H	HCl	/	356
66		H		H	HCl	/	356
67	CHF ₂	4-Py		Me	/	/	380
68	CONHPh	H		H	HCl	/	355
69		H		H	HCl	/	356
70		H		H	HCl	/	370
71	CONHPh	H		H	/	/	371
72 Ej. 10	CHF ₂	H		Me	/	251	300
73	CHF ₂	H		Me	/	162	285
74	CHF ₂	H		Me	/	149	275
75 Ej. 12	CHF ₂	H		H	/	263	286
76	CF ₃	Ph			/	183	451
77	CF ₃	Ph		Me	/	250	410
78	CHF ₂	Ph		Me	/	246	376
79	CHF ₂	Ph		Me	/	176	351

Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
80	CHF ₂	Ph		Me	/	154	379
81	CF ₃	Ph			/	192	491
82	CF ₃	Ph			HCl	227	494
83 Ej. 13	CHF ₂	Ph			/	163	433
84	CF ₃	H			/	110	420
85	CF ₃	H			/	/	403
86	CF ₃	H			/	238	421
87	CF ₃	H		Me	/	105	377
88 Ej. 8	CF ₃	H		Me	/	276	318
89	CF ₃	Ph		Me	/	181	384
90	CF ₃	H		Me	/	91	321
91 Ej. 15	CHF ₂	3-Py		H	/	296	363
92	CHF ₂	4-Py		H	/	325	363
93 Ej. 14	CF ₃	3-Py		Me	/	155	454
94	CHF ₂	3MeO-Ph		Me	/	233	392
95	CF ₃	H		Pr	HCl	271	405
96	CF ₃	H		Pr	/	72	336

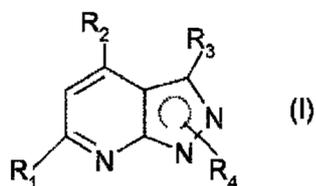
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
97	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	194	410
98	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	114	483
99	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	138	427
100	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	133	414
101	CONH ₂	3-Py		H	/	/	377



Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
102	COOH	H		Me	/	/	299
103	CONH ₂	H		Me	TFA	/	412
104	COOH	H		Me	/	/	294
105	CHF ₂	H		Me	/	/	303
106 Ej. 11	CHF ₂	H		Me	/	/	300
107	CHF ₂	H		Me	/	/	321
108 Ej. 7	CF ₃	Ph		Me	/	295	394
109	CF ₃	Ph			/	237	451

Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
110	CF ₃	Ph			/	249	493
111	CHF ₂	H			/	182	357
112	CHF ₂	H			/	242	399
113	CF ₃	H			/	101	476
114 Ej. 9	CF ₃	H		Me	/	249	318
115	CF ₃	H		Pr	HCl	181	425
116	CHF ₂	H			/	230	397
117	CHF ₂	H		Pr	/	214	328
118	CF ₃	H		Pr	/	239	346
119	CF ₃	H		Pr	/	288	405
120	CF ₃	H		Pr	/	89	349

Otro aspecto de la presente invención se refiere también a la combinación de un compuesto

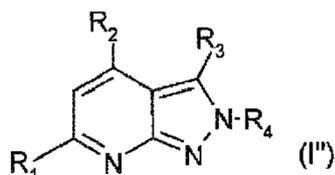


en donde:

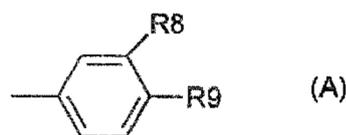
- 5 la representación del anillo pirazol indica que el sustituyente R₄ puede ser transportado o bien por el nitrógeno alfa hacia el anillo piridina (I') o por el nitrógeno alfa hacia el carbono que porta un sustituyente R₃ (I'') tal que:



O bien



- 5 ➤ **R₁** representa un grupo arilo, piridilo o pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre:
- un átomo de halógeno,
 - un grupo -CF₃,
 - un grupo ciano,
 - un grupo -NR₆R₆' en donde R₆ y R₆' son como se definen a continuación,
- 10 ◦ un grupo -NR₁₀R₁₁ tal que R₁₀ y R₁₁ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo lineal o ramificado,
- 15 ◦ un grupo -CH₂NR₁₀R₁₁ tal que R₁₀ y R₁₁ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
- un grupo -COR₁₂ en donde R₁₂ representa un grupo hidroxilo o un grupo -NR₆R₆', en donde R₆ y R₆' son como se definen a continuación,
- 20 ◦ un grupo -CONR₇R₇' tal que R₇ y R₇' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
- un grupo -(CH₂)_pNHSO₂CH₃ en donde p representa 0 o 1,
 - un grupo -OR₁₃ en donde R₁₃ representa un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal,
 - un grupo alquilo (C₁-C₃),
- 25 O R₁ representa un grupo bicíclico de la fórmula A que sigue:



en donde R₈ y R₉ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo lineales,

- 30 ➤ **R₂** representa un grupo:
- -CF₃,

- -CHF₂,
- -COOH,
- o
- -CONHR₅, en donde R₅ es como se define a continuación,

5 ➤ **R₃** representa:

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo arilo, opcionalmente sustituido con un grupo alcoximetilo,
- un grupo cicloalquilo,

o

10 ◦ un grupo heteroarilo seleccionado entre grupos tienilo y piridilo,

➤ **R₄** representa:

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo -NR₆R₆' en donde R₆ y R₆' son como se definen a continuación o un grupo -NR₇R₇' tal que R₇ y R₇' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

15

➤ **R₅** representa:

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo piridilo,

20 o

◦ un grupo aromático seleccionado entre arilo y piridilo,

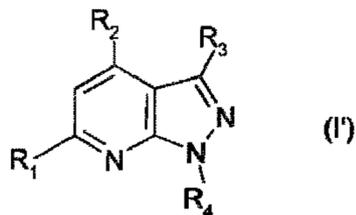
➤ **R₆** y **R₆'**, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, en la forma de la base o de una sal de adición de ácido o de adición de base con uno o más principios activos antineoplásicos y/o con cualquier anti-VEGF

25 De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I).

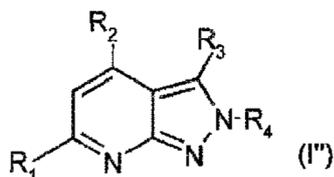


en donde:

30 la representación del anillo pirazol indica que el sustituyente R₄ puede ser transportado o bien por el nitrógeno alfa hacia el anillo piridina (I') o por el nitrógeno alfa hacia el carbono que porta un sustituyente R₃ (I'') tal que:



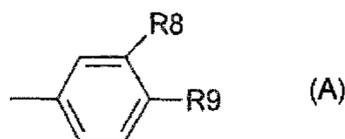
O bien



➤ **R₁** representa un grupo arilo, piridilo o pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre:

- 5
- un átomo de halógeno,
 - un grupo -CF₃,
 - un grupo ciano,
 - un grupo -NR₆R₆' en donde R₆ y R₆' son como se definen a continuación,
- 10
- un grupo -NR₁₀R₁₁ tal que R₁₀ y R₁₁ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo lineal o ramificado,
- 15
- un grupo -CH₂NR₁₀R₁₁ tal que R₁₀ y R₁₁ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
- 20
- un grupo -COR₁₂ en donde R₁₂ representa un grupo hidroxilo o un grupo -NR₆R₆', en donde R₆ y R₆' son como se definen a continuación,
 - un grupo -CONR₇R₇' tal que R₇ y R₇' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
 - un grupo -(CH₂)_pNHSO₂CH₃ en donde p representa 0 o 1,
 - un grupo -OR₁₃ en donde R₁₃ representa un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal,
 - un grupo alquilo (C₁-C₃),

O **R₁** representa un grupo bicíclico de la fórmula A que sigue:



- 25
- en donde R₈ y R₉ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo lineales,

➤ **R₂** representa un grupo:

- 30
- -CF₃,
 - -CHF₂,
 - o
 - -CONHR₅, en donde R₅ es como se define a continuación,

➤ **R₃** representa:

- 35
- un átomo de hidrógeno,

- un grupo arilo, opcionalmente sustituido con un grupo alcoximetilo,
- un grupo cicloalquilo,
- o
- un grupo heteroarilo seleccionado entre grupos tienilo y piridilo,

5 ➤ **R₄** representa:

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo -NR₆R₆' en donde R₆ y R₆' son como se definen a continuación o un grupo -NR₇R₇' tal que R₇ y R₇' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

10

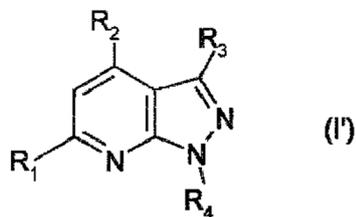
➤ **R₅** representa:

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo piridilo, o
- un grupo aromático seleccionado entre arilo y piridilo,

15 ➤ **R₆** y **R₆'**, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal,

en la forma de la base o de una sal de adición de ácido o de adición de base, y también por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

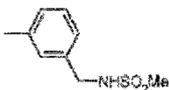
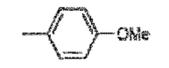
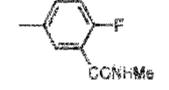
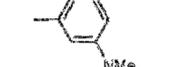
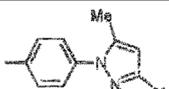
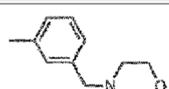
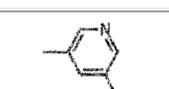
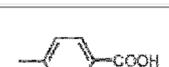
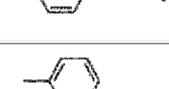
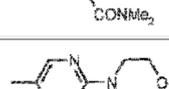
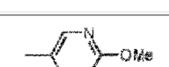
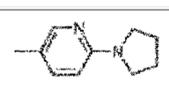
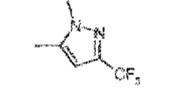
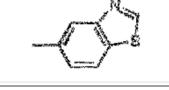
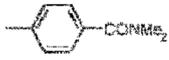
De acuerdo con este aspecto, la presente invención se refiere particularmente a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto seleccionado entre los siguientes compuestos



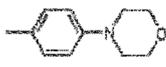
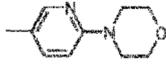
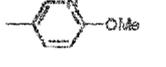
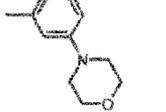
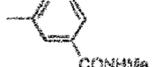
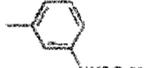
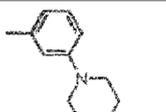
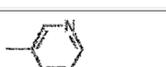
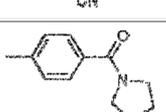
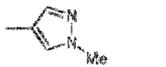
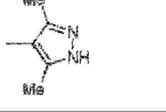
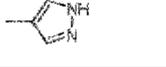
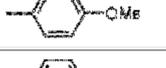
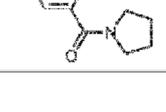
20

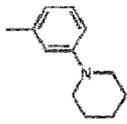
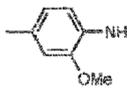
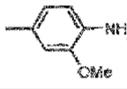
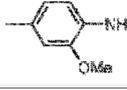
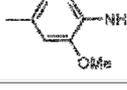
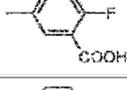
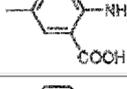
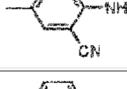
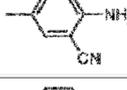
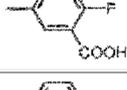
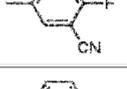
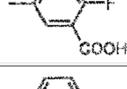
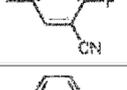
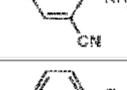
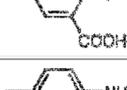
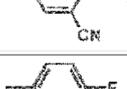
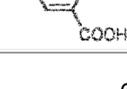
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
1	CF ₃	Ph		Me	/	/	397
2	CF ₃	Ph		Me	/	/	461
3	CF ₃	Ph		Me	/	/	407
4	CF ₃	Ph		Me	/	/	447
5	CF ₃	Ph		Me	/	/	426

ES 2 719 444 T3

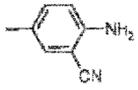
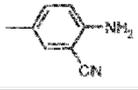
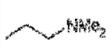
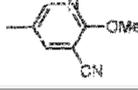
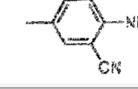
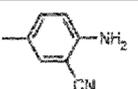
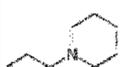
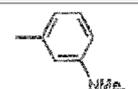
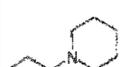
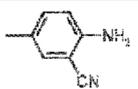
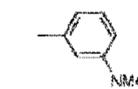
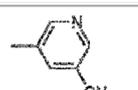
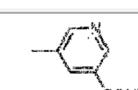
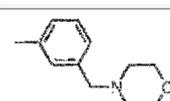
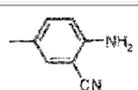
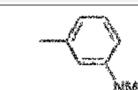
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
6	CF ₃	Ph		Me	/	/	461
7	CF ₃	Ph		Me	/	/	384
8	CF ₃	Ph		Me	/	/	429
9	CF ₃	Ph		Me	/	/	397
10	CF ₃	Ph		Me	/	/	448
11	CF ₃	Ph		Me	/	/	453
12	CF ₃	Ph		Me	/	/	380
13	CF ₃	Ph		Me	/	/	398
14	CF ₃	Ph		Me	/	/	425
15	CF ₃	Ph		Me	/	/	425
16	CF ₃	Ph		Me	/	/	440
17	CF ₃	Ph		Me	/	/	385
18	CF ₃	Ph		Me	/	/	424
19	CF ₃	Ph		Me	/	/	426
20	CF ₃	Ph		Me	/	/	411
21	CF ₃	Ph		H	HCl	/	411

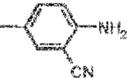
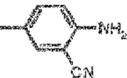
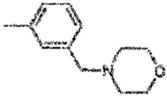
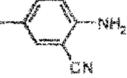
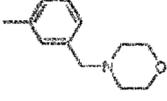
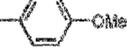
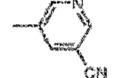
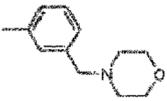
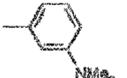
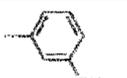
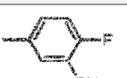
ES 2 719 444 T3

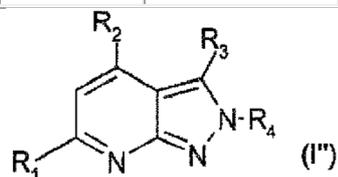
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
22	CF ₃	Ph		H	HCl	/	425
23	CF ₃	Ph		H	HCl	/	426
24	CF ₃	Ph		H	HCl	/	371
25	CF ₃	Ph		H	HCl	/	425
26	CF ₃	Ph		H	HCl	/	397
27	CF ₃	Ph		H	HCl	/	433
28	CF ₃	Ph		H	HCl	/	423
29	CF ₃	Ph		H	HCl	/	415
30	CF ₃	Ph		H	HCl	/	366
31	CHF ₂	Ph		H	HCl	248	455
32	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	362
33	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	376
34	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	348
35	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	389
36	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	455

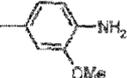
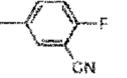
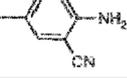
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
37	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	441
39	CONHMe	Ph		H	TFA	/	458
40	CONH ₂	Ph		H	TFA	/	474
41	CONHMe	H		H	TFA	/	412
42	CONH ₂	H		H	TFA	/	398
46 Ej. 1	CONH ₂	Ph		H	TFA	/	377
47	CONH ₂	Ph		H	/	/	374
48	CONH ₂	Ph		H	TFA	/	355
49	CONH ₂			H	/	/	361
51	CONH ₂	H		H	/	/	301
52	CONH ₂	Ph		H	/	/	358
53 Ej. 3	CHF ₂	Ph		H	/	/	384
54	CF ₃	Ph		H	/	/	383
55	CHF ₂	Ph		H	HCl	282	362
56 Ej. 4	CF ₃	Ph		H	/	/	402
57 Ej. 6	CF ₃	Ph		Me	/	269	394
58	CF ₃	Ph		Me	/	/	416

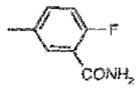
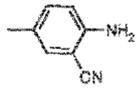
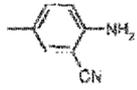
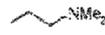
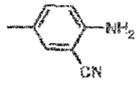
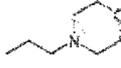
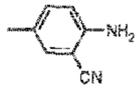
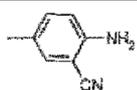
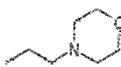
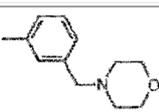
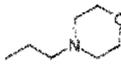
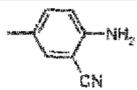
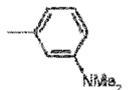
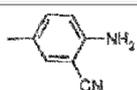
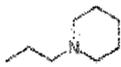
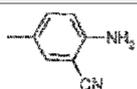
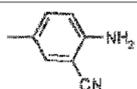
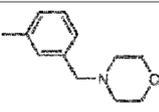
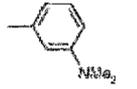
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
59	CF ₃	Ph		H	/	/	379
60	CF ₃	Ph		H	/	380	396
61 Ej.5	CF ₃	Ph		H	/	227	383
62	CONHPh	H		H	HCl	/	355
63		H		H	HCl	/	370
64		H		H	HCl	/	356
65		H		H	HCl	/	356
66		H		H	HCl	/	356
67	CHF ₂	4-Py		Me	/	/	380
68	CONHPh	H		H	HCl	/	355
69		H		H	HCl	/	356
70		H		H	HCl	/	370
71	CONHPh	H		H	/	/	371
72 Ej. 10	CHF ₂	H		Me	/	251	300
73	CHF ₂	H		Me	/	162	285
74	CHF ₂	H		Me	/	149	275

Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
75 Ej. 12	CHF ₂	H		H	/	263	286
76	CF ₃	Ph			/	183	451
77	CF ₃	Ph		Me	/	250	410
78	CHF ₂	Ph		Me	/	246	376
79	CHF ₂	Ph		Me	/	176	351
80	CHF ₂	Ph		Me	/	154	379
81	CF ₃	Ph			/	192	491
82	CF ₃	Ph			HCl	227	494
83 Ej. 13	CHF ₂	Ph			/	163	433
84	CF ₃	H			/	110	420
85	CF ₃	H			/	/	403
86	CF ₃	H			/	238	421
87	CF ₃	H		Me	/	105	377
88 Ej. 8	CF ₃	H		Me	/	276	318
89	CF ₃	Ph		Me	/	181	384
90	CF ₃	H		Me	/	91	321

Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
91 Ej. 15	CHF ₂	3-Py		H	/	296	363
92	CHF ₂	4-Py		H	/	325	363
93 Ej. 14	CF ₃	3-Py		Me	/	155	454
94	CHF ₂	3MeO-Ph		Me	/	233	392
95	CF ₃	H		Pr	HCl	271	405
96	CF ₃	H		Pr	/	72	336
97	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	194	410
98	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	114	483
99	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	138	427
100	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	133	414
101	CONH ₂	3-Py		H	/	/	377



Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
103	CONH ₂	H		Me	TFA	/	412
105	CHF ₂	H		Me	/	/	303
106 Ej. 11	CHF ₂	H		Me	/	/	300

Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
107	CHF ₂	H		Me	/	/	321
108 Ej. 7	CF ₃	Ph		Me	/	295	394
109	CF ₃	Ph			/	237	451
110	CF ₃	Ph			/	249	493
111	CHF ₂	H			/	182	357
112	CHF ₂	H			/	242	399
113	CF ₃	H			/	101	476
114 Ej.9	CF ₃	H		Me	/	249	318
115	CF ₃	H		Pr	HCl	181	425
116	CHF ₂	H			/	230	397
117	CHF ₂	H		Pr	/	214	328
118	CF ₃	H		Pr	/	239	346
119	CF ₃	H		Pr	/	288	405
120	CF ₃	H		Pr	/	89	349

y también por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de por lo menos un compuesto anteriormente definido, o su sal farmacéuticamente aceptable, y también por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichos excipientes se seleccionan, de acuerdo con la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes usuales conocidos por el experto en la técnica.

En las composiciones farmacéuticas para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el compuesto de fórmula (I) anterior, o su sal, se puede administrar en forma de administración unitaria, como una mezcla con excipientes farmacéuticos estándar, a seres humanos y animales para el tratamiento de los trastornos y enfermedades anteriormente mencionados.

5 Las formas de administración unitarias apropiadas incluyen las formas de ruta oral como comprimidos, cápsulas de gel duras o blandas, polvos, gránulos y disoluciones orales o suspensiones, formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular e intranasal, formas de inhalación, formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, formas de administración rectal e implantes. Para administración tópica, los compuestos descritos se pueden usar en cremas, geles, pomadas o lociones.

10 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención preferiblemente se administran por vía oral.

A modo de ejemplo, una forma de administración unitaria de un compuesto de acuerdo con la invención en forma de comprimido puede comprender los siguientes compuestos:

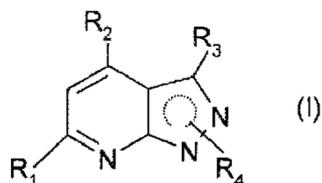
Compuesto de acuerdo con la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscaramelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

15 La presente invención también describe una composición farmacéutica como se definió anteriormente, como medicamento.

20 Las composiciones descritas en la invención, para administración oral, contienen dosis recomendadas de 0,01 a 700 mg. Puede haber casos especiales en los que son adecuadas dosis superiores o inferiores; dichas dosis no están fuera del alcance de la invención. De acuerdo con la práctica habitual, la dosis apropiada para cada paciente la determina el médico de acuerdo con el modo de administración, la edad, el peso y la respuesta del paciente, y también de acuerdo con el grado de progreso de la enfermedad.

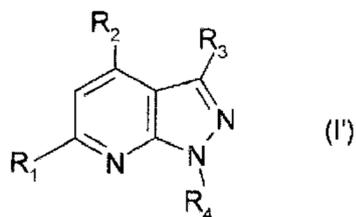
REIVINDICACIONES

1. Compuesto correspondiente a la fórmula (I):

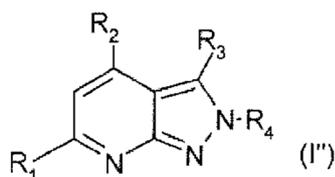


en donde:

- 5 la representación del anillo pirazol indica que el sustituyente R_4 puede ser transportado o bien por el nitrógeno alfa hacia el anillo piridina (I') o por el nitrógeno alfa hacia el carbono que porta un sustituyente R_3 (I'') tal que:



O bien



10

➤ R_1 representa un grupo arilo, piridilo o pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre:

◦ un átomo de flúor,

◦ un grupo $-CF_3$,

15

◦ un grupo ciano,

◦ un grupo $-NR_3R_3'$ en donde R_6 y R_6' son como se definen a continuación,

20

◦ un grupo $-NR_{10}R_{11}$ tal que R_{10} y R_{11} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo lineal o ramificado,

◦ un grupo $-CH_2NR_{10}R_{11}$ tal que R_{10} y R_{11} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

25

◦ un grupo $-COR_{12}$ en donde R_{12} representa un grupo hidroxilo o un grupo $-NR_6R_6'$, en donde R_6 y R_6' son como se definen a continuación,

◦ un grupo $-CONR_7R_7'$ tal que R_7 y R_7' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

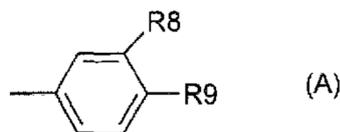
◦ un grupo $-(CH_2)_pNHSO_2CH_3$ en donde p representa 0 o 1,

30

◦ un grupo $-OR_{13}$ en donde R_{13} representa un grupo alquilo (C_1 - C_3) lineal,

- un grupo etilo, propilo o isopropilo,

O R₁ representa un grupo bicíclico de la fórmula A que sigue:



- 5 en donde R₈ y R₉ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, de modo tal que el grupo (A) forma un grupo dihidrobencimidazolono, indolilo, dihidrobenzoxazinilo, benzotiazolilo o bencimidazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo lineales,

➤ R₂ representa un grupo:

- 10 ◦ -CF₃,
- -CHF₂,
- o
- -CONHR₅, en donde R₅ es como se define a continuación,

➤ R₃ representa:

- 15 ◦ un átomo de hidrógeno,
- un grupo arilo, opcionalmente sustituido con un grupo alcoximetilo,
- o
- un grupo heteroarilo seleccionado entre grupos tienilo y piridilo,

➤ R₄ representa:

- 20 ◦ un átomo de hidrógeno,
- un alquilo (C₁), alquilo (C₃) lineal o alquilo (C₁-C₃) lineal sustituido con un grupo -NR₆R'₆ en donde R₆ y R'₆ son como se definen a continuación o un grupo -NR₇R'₇ tal que R₇ y R'₇ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

25 ➤ R₅ representa:

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo piridilo,
- o
- un grupo aromático seleccionado entre arilo y piridilo,

30 ➤ R₆ y R'₆, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal,

en la forma de la base o de una sal de adición de ácido o de adición de base, con la excepción de los siguientes compuestos:

Ácido 2-fluoro-5-(3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzoico;

3-(1-Metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzamida;

35 N-[4-(1-Metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)encil]metanosulfonamida;

1-Metil-6-(1-metil-1H-indol-6-il)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;

ES 2 719 444 T3

- N-[3-(1-Metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]metanosulfonamida;
4-Metil-7-(1-metil-3-fenil)-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina;
N-[3-(1-Metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)encil]metanosulfonamida;
6-(4-Metoxifenil)-1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
- 5 2-Fluoro-N-metil-5-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzamida;
Dimetil[3-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]amina;
6-[4-(3,5-Dimetilpirazol-1-il)fenil]-1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
1-Metil-6-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
5-(1-Metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)nicotinonitrilo;
- 10 Ácido 4-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzoico;
N,N-Dimetil-4-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzamida;
N,N-Dimetil-3-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzamida;
1-Metil-6-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
6-(6-Metoxipiridin-3-il)-1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
- 15 1-Metil-3-fenil-6-(6-pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
1-Metil-6-(2-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
6-Benzotiazol-5-il-1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
N,N-Dimetil-4-(3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzamida;
6-(4-Morfolin-4-ilfenil)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
- 20 6-(6-Morfolin-4-ilpiridin-3-il)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
6-(6-Metoxipiridin-3-il)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
6-(3-Morfolin-4-ilfenil)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
N-Metil-3-(3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzamida;
N-[3-(3-Fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]metanosulfonamida;
- 25 3-Fenil-6-(3-piperidin-1-ilfenil)-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
2-Fluoro-N-metil-5-(3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzamida;
5-(3-Fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)nicotinonitrilo;
Ácido 2-fluoro-5-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzoico;
2-Amino-5-(4-difluorometil-2-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo;
- 30 Dimetil[4-(3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]amina;
4-(3-Fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenilamina;
6-(4-Metoxifenil)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
2-Fluoro-5-(3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo;
6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-4(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
- 35 4-(difluorometil)-6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;

- 6-(4-etilfenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 6-(4-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 6-(4-fluorofenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 4-(difluorometil)-6-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
- 5 6-(3-metoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 6-(2,5-dimetoxifenil)-1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 4-(difluorometil)-6-(4-etilfenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 4-(difluorometil)-6-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 4-(difluorometil)-6-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
- 10 4-(difluorometil)-6-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina);
 4-(difluorometil)-6-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 4-(difluorometil)-1-metil-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 1-metil-6-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.
2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R_2 representa un grupo:
- 15 ◦ $-\text{CHF}_2$, excepto cuando R_4 ubicado en el nitrógeno alfa a R_3 representa un grupo metilo y R_3 representa un átomo de hidrógeno,
 o
 ◦ $-\text{CONHR}_5$, en donde R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo piridilo o un grupo aromático seleccionado entre arilo y piridilo,
- 20 en la forma de la base o de una sal de adición de ácido o de adición de base.
3. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque R_1 representa un grupo arilo, piridilo o pirazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre:
- un átomo de flúor,
- 25 y
 un grupo $-\text{COR}_{12}$, en donde R_{12} representa un grupo hidroxilo, en la forma de la base o de una sal de adición de ácido o de adición de base.
4. Compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque R_1 representa un grupo arilo, en la forma de la base o de una sal de adición de ácido o de adición de base.
- 30 5. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, caracterizados porque R_2 representa un grupo:
- $-\text{CF}_3$,
 ◦ $-\text{CHF}_2$,
- o
- 35 ◦ $-\text{CONHR}_5$, en donde R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo piridilo o un grupo aromático seleccionado entre arilo y piridilo,
 en la forma de la base o de una sal de adición de ácido o de adición de base.
6. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se selecciona entre los siguientes compuestos:

- [4-(4-Difluorometil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]pirrolidin-1-ilmetanona;
 4-Difluorometil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 4-Difluorometil-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 4-Difluorometil-3-fenil-6-(H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
- 5 4-Difluorometil-6-(6-metoxipiridin-3-il)-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 [3-(4-Difluorometil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]pirrolidin-1-ilmetanona;
 4-Difluorometil-3-fenil-6-(3-piperidin-1-ilfenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 Metilamida de ácido 6-(4-amino-3-metoxifenil)-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
 Amida de ácido 6-(4-amino-3-metoxifenil)-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico ;
- 10 Metilamida de ácido 6-(4-amino-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
 Metilamida de ácido 4-(4-amino-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-6-carboxílico;
 Amida de ácido 6-(4-amino-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
 Amida de ácido 6-(4-amino-3-metoxifenil)-2-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
 Ácido 5-(4-carbamoil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2-fluorobenzoico;
- 15 Ácido 2-amino-5-(4-carbamoil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzoico;
 Amida de ácido 6-(4-amino-3-cianofenil)-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
 Amida de ácido 6-(4-amino-3-cianofenil)-3-thiophen-2-il-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
 Ácido 5-(4-carbamoil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2-fluorobenzoico;
 Amida de ácido 6-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
- 20 Ácido 5-(4-difluorometil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2-fluorobenzoico;
 2-Amino-5-(4-difluorometil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonnitrilo;
 2-Amino-5-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonnitrilo;
 Amida de ácido 6-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-3-piridin-3-il-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
 5-(4-Difluorometil-2-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2-fluorobenzonnitrilo;
- 25 6-(1H-Indol-6-il)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
 5-(3-Fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-1,3-dihidrobencimidazol-2-ona;
 Amida de ácido 6-(4-amino-3-cianofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
 (Piridin-2-ilmetil)amida de ácido 6-(4-amino-3-cianofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
 Piridin-2-ilamida de ácido 6-(4-amino-3-cianofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
- 30 Piridin-3-ilamida de ácido 6-(4-amino-3-cianofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
 Piridin-4-ilamida de ácido 6-(4-amino-3-cianofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
 5-(4-Difluorometil-2-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2-fluorobenzamida;
 5-(4-Difluorometil-1-metil-3-piridin-4-il-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2-fluorobenzonnitrilo;
 2-Amino-5-(2-metil-3-fenil-4-trifluorometil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonnitrilo;
- 35 Fenilamida de ácido 6-(1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;

ES 2 719 444 T3

- Piridin-2-ilamida de ácido 6-(1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
- (Piridin-3-ilmetil)amida de ácido 6-(1H-Bencimidazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
- Fenilamida de ácido 6-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-carboxílico;
- 2-Amino-5-(4-difluorometil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo;
- 5 3-(4-Difluorometil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo;
- 4-(4-Difluorometil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenilamina;
- 2-Amino-5-[2-(2-dimetilaminoetil)-3-fenil-4-trifluorometil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo;
- 2-Amino-5-(4-difluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo;
- 2-Amino-5-[1-(2-dimetilaminoetil)-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo;
- 10 2-Amino-5-[2-(2-morfolin-4-iletel)-3-fenil-4-trifluorometil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo;
- 2-Metoxi-5-(1-metil-3-fenil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)nicotinonitrilo;
- 2-Amino-5-(4-difluorometil-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo;
- 4-(4-Difluorometil-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenilamina;
- [3-(4-Difluorometil-1-metil-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]dimetilamina;
- 15 2-Amino-5-[3-fenil-1-(2-piperidin-1-iletel)-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo;
- Dimetil{3-[3-fenil-1-(2-piperidin-1-iletel)-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]fenil}amina;
- 2-Amino-5-[4-difluorometil-2-(2-dimetilaminoetil)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo;
- 2-Amino-5-[4-difluorometil-2-(2-morfolin-4-iletel)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo;
- 2-Amino-5-[4-difluorometil-1-(2-dimetilaminoetil)-3-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo;
- 20 2-(2-Morfolin-4-iletel)-6-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)-4-trifluorometil-2H-pirazolo[3,4-b]piridina;
- Dimetil{3-[1-(2-morfolin-4-iletel)-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]fenil}amina;
- 5-[1-(2-Morfolin-4-iletel)-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]nicotinonitrilo;
- 5-[1-(2-Morfolin-4-iletel)-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]nicotinamida;
- 2-Amino-5-(2-metil-4-trifluorometil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo;
- 25 1-Metil-6-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
- 2-Amino-5-(1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo;
- Dimetil[3-(1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]amina;
- Dimetil[3-(3-fenil-2-propil-4-trifluorometil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]amina;
- 2-Amino-5-[4-difluorometil-2-(2-piperidin-1-iletel)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo;
- 30 2-Amino-5-(4-difluorometil-3-piridin-3-il-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo;
- 2-Amino-5-(4-difluorometil-2-propil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo;
- 2-Antrino-5-(4-difluorometil-3-piridin-4-il-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo;
- 1-Metil-6-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)-3-piridin-3-il-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
- 2-Amino-5-[4-difluorometil-3-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]benzonitrilo;
- 35 2-Amino-5-(2-propil-4-trifluorometil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)benzonitrilo;

6-(3-Morfolin-4-ilmetilfenil)-2-propil-4-trifluorometil-2H-pirazolo[3,4-b]piridina;

Dimetil[3-(2-propil-4-trifluorometil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)fenil]amina;

6-(3-Morfolin-4-ilmetilfenil)-1-propil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;

6-(4-Metoxifenil)-1-propil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;

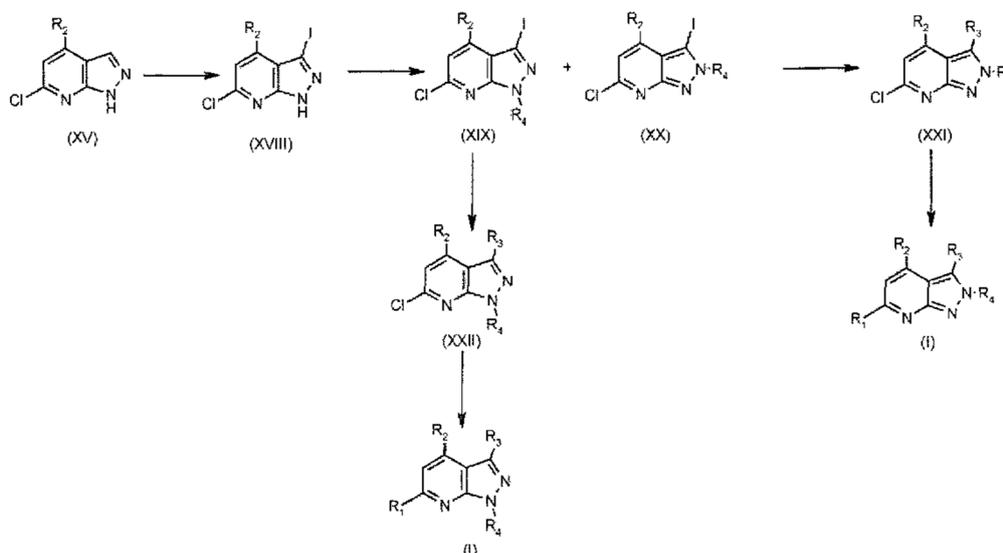
5 5-[3-(3-Metoxifenil)-1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]nicotinonitrilo;

3-(3-Metoxifenil)-1-metil-6-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;

{3-[3-(3-Metoxifenil)-1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]fenil}dimetilamina;

3-(3-Metoxifenil)-6-(4-metoxifenil)-1-metil-4-trifluorometil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

10 7. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, de acuerdo con el esquema 5 que sigue



en donde R₂ representa un grupo -CHF₂ o -CF₃, y R₁, R₃ y R₄ son como se definieron previamente, con la excepción de que R₃ y R₄ representan un átomo de hidrógeno, caracterizado por que:

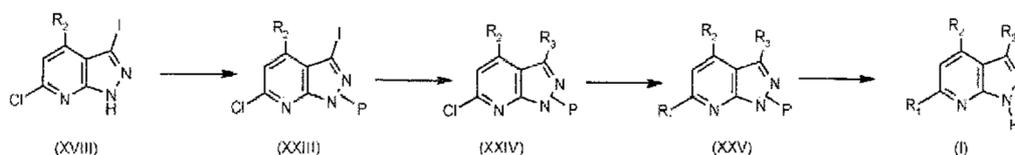
15 - el compuesto de fórmula (XV) se somete a una reacción de yodinación en presencia de N-yodosuccinimida con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XVIII),

- el compuesto de fórmula (XVIII) se somete luego a una reacción de alquilación en presencia de un derivado halogenado de fórmula R₄-X con el fin de obtener los compuestos de fórmulas (XIX) y (XX),

20 - los compuestos de fórmulas (XIX) y (XX) se someten por separado, en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base, a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o ésteres de fenilboronato o ésteres de heteroarilboronato de acuerdo con un acoplamiento Suzuki, con el fin de obtener los compuestos de las fórmulas (XXI) y (XXII),

25 - los compuestos de las fórmulas (XXI) y (XXII) se someten por separado, en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base, a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o ésteres de fenilboronato o ésteres de heteroarilboronato de acuerdo con un acoplamiento Suzuki, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (I) en donde R₂ representa un grupo -CHF₂ o -CF₃ y R₁, R₃ y R₄ son como se definieron previamente.

8. Procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, de acuerdo con el esquema 6 que sigue



en donde R_2 representa un grupo $-\text{CHF}_2$ o $-\text{CF}_3$, y R_1 y R_3 son como se definieron previamente, con la excepción de que R_3 representa un átomo de hidrógeno, caracterizado porque:

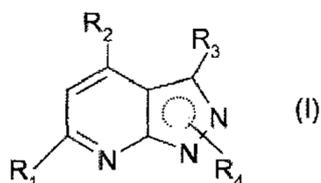
- el compuesto de fórmula (XVIII) se somete a una reacción de alquilación en presencia de un grupo protector P con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XXIII),

5 - el compuesto de fórmula (XXIII) se somete a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o ésteres de fenilboronato o ésteres de heteroarilboronato de acuerdo con un acoplamiento Suzuki, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XXIV),

10 - el compuesto de fórmula (XXIV) se somete a una reacción con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o ésteres de fenilboronato o ésteres de heteroarilboronato de acuerdo con un acoplamiento Suzuki, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XXV),

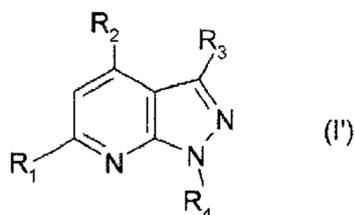
- el compuesto de fórmula (XXV) se somete a una reacción de desprotección con el fin de obtener el compuesto de fórmula (I) en donde R_2 representa un grupo $-\text{CHF}_2$ o $-\text{CF}_3$.

9. Compuesto de fórmula (I)

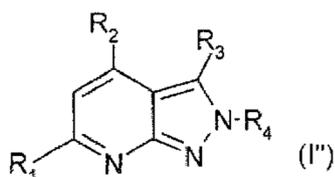


15 en donde:

la representación del anillo pirazol indica que el sustituyente R_4 puede ser transportado o bien por el nitrógeno alfa hacia el anillo piridina (I') o por el nitrógeno alfa hacia el carbono que porta un sustituyente R_3 (I'') tal que:



O bien



20 ∇ R_1 representa un grupo arilo, piridilo o pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre:

◦ un átomo de halógeno,

◦ un grupo $-\text{CF}_3$,

25 ◦ un grupo ciano,

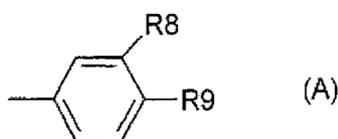
◦ un grupo $-\text{NR}_6\text{R}_6'$ en donde R_6 y R_6' son como se definen a continuación,

◦ un grupo $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ tal que R_{10} y R_{11} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo lineal o ramificado,

30

- un grupo $-\text{CH}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ tal que R_{10} y R_{11} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
- 5 ◦ un grupo $-\text{COR}_{12}$ en donde R_{12} representa un grupo hidroxilo o un grupo $-\text{NR}_6\text{R}_6'$, en donde R_6 y R_6' son como se definen a continuación,
- un grupo $-\text{CONR}_7\text{R}_7'$ tal que R_7 y R_7' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
- un grupo $-(\text{CH}_2)_p\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ en donde p representa 0 o 1,
- 10 ◦ un grupo $-\text{OR}_{13}$ en donde R_{13} representa un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) lineal,
- un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$),

O R_1 representa un grupo bicíclico de la fórmula A que sigue:



- 15 en donde R_8 y R_9 forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo lineales,
- R_2 representa un grupo:
 - $-\text{CF}_3$,
 - 20 ◦ $-\text{CHF}_2$,
 - $-\text{COOH}$,
 - o
 - $-\text{CONHR}_5$, en donde R_5 es como se define a continuación,
- R_3 representa:
 - 25 ◦ un átomo de hidrógeno,
 - un grupo arilo, opcionalmente sustituido con un grupo alcoximetilo,
 - un grupo cicloalquilo,
 - o
 - un grupo heteroarilo seleccionado entre grupos tienilo y piridilo,
- 30 ➤ R_4 representa:
 - un átomo de hidrógeno,
 - un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo $-\text{NR}_6\text{R}_6'$ en donde R_6 y R_6' son como se definen a continuación o un grupo $-\text{NR}_7\text{R}_7'$ tal que R_7 y R_7' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
 - 35
- R_5 representa:
 - un átomo de hidrógeno,

◦ un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo piridilo,

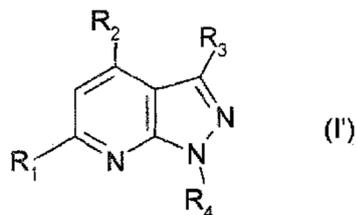
o

◦ un grupo aromático seleccionado entre arilo y piridilo,

➤ **R₆** y **R'₆**, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal,

5 en la forma de la base o de una sal de adición de ácido o de adición de base, para uso como medicamento.

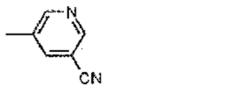
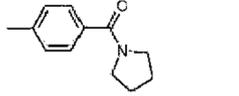
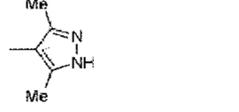
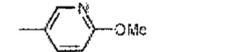
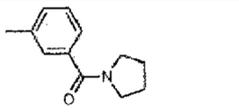
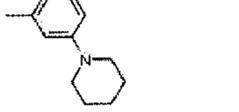
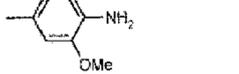
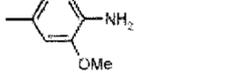
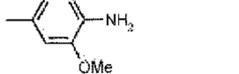
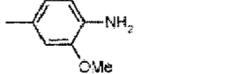
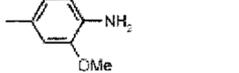
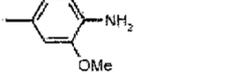
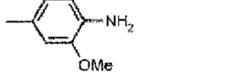
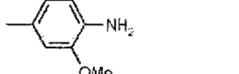
10. Compuesto según la reivindicación precedente, en donde dicho compuesto se selecciona entre los siguientes compuestos



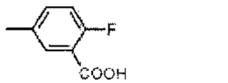
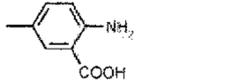
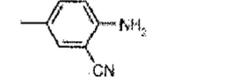
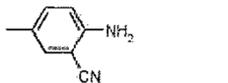
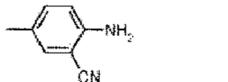
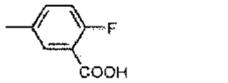
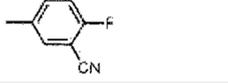
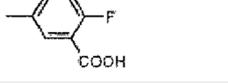
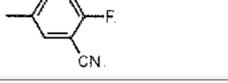
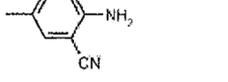
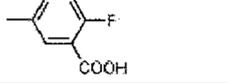
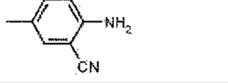
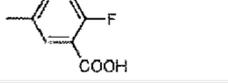
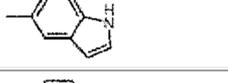
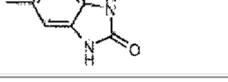
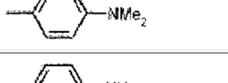
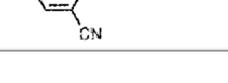
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
1	CF ₃	Ph		Me	/	/	397
2	CF ₃	Ph		Me	/	/	461
3	CF ₃	Ph		Me	/	/	407
4	CF ₃	Ph		Me	/	/	447
5	CF ₃	Ph		Me	/	/	426
6	CF ₃	Ph		Me	/	/	461
7	CF ₃	Ph		Me	/	/	384
8	CF ₃	Ph		Me	/	/	429
9	CF ₃	Ph		Me	/	/	397
10	CF ₃	Ph		Me	/	/	448
11	CF ₃	Ph		Me	/	/	453

ES 2 719 444 T3

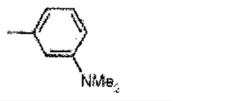
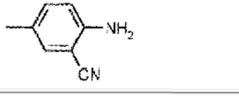
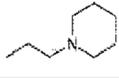
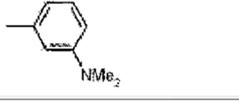
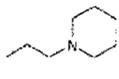
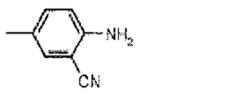
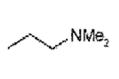
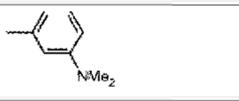
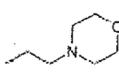
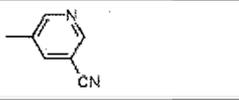
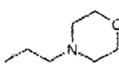
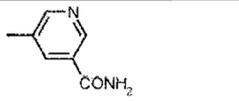
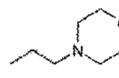
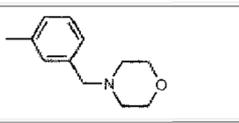
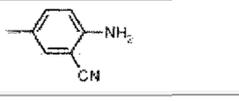
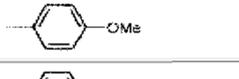
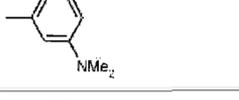
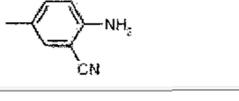
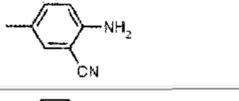
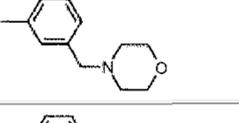
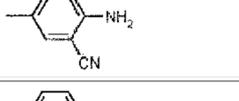
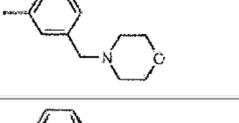
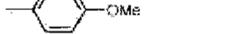
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
12	CF ₃	Ph		Me	/	/	380
13	CF ₃	Ph		Me	/	/	398
14	CF ₃	Ph		Me	/	/	425
15	CF ₃	Ph		Me	/	/	425
16	CF ₃	Ph		Me	/	/	440
17	CF ₃	Ph		Me	/	/	385
18	CF ₃	Ph		Me	/	/	424
19	CF ₃	Ph		Me	/	/	426
20	CF ₃	Ph		Me	/	/	411
21	CF ₃	Ph		H	HCl	/	411
22	CF ₃	Ph		H	HCl	/	425
23	CF ₃	Ph		H	HCl	/	426
24	CF ₃	Ph		H	HCl	/	371
25	CF ₃	Ph		H	HCl	/	425
26	CF ₃	Ph		H	HCl	/	397
27	CF ₃	Ph		H	HCl	/	433
28	CF ₃	Ph		H	HCl	/	423
29	CF ₃	Ph		H	HCl	/	415

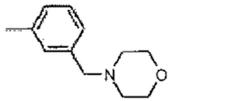
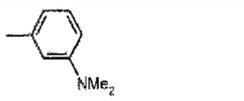
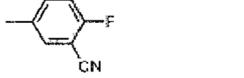
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
30	CF ₃	Ph		H	HCl	/	366
31	CHF ₂	Ph		H	HCl	248	455
32	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	362
33	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	376
34	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	348
35	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	389
36	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	455
37	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	441
38 Ej. 2	COOH	H		H	/	/	285
39	CONHMe	Ph		H	TFA	/	458
40	CONH ₂	Ph		H	TFA	/	474
41	CONHMe	H		H	TFA	/	412
42	CONH ₂	H		H	TFA	/	398
43	COOH	Ph		H	/	/	361
44	COOH	Ph		Me	/	/	375
45	COOH	H		Me	/	/	299

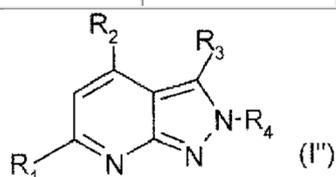
ES 2 719 444 T3

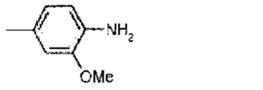
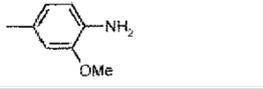
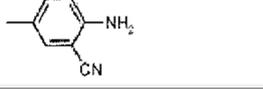
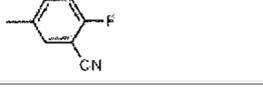
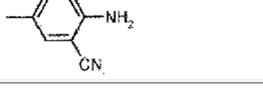
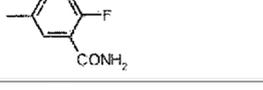
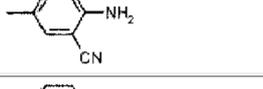
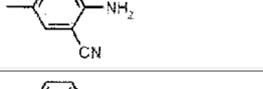
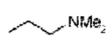
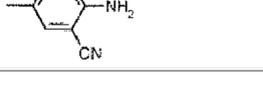
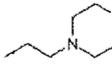
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
46 Ej. 1	CONH ₂	Ph		H	TFA	/	377
47	CONH ₂	Ph		H	/	/	374
48	CONH ₂	Ph		H	TFA	/	355
49	CONH ₂			H	/	/	361
50	COOH	cPr		H	/	/	320
51	CONH ₂	H		H	/	/	301
52	CONH ₂	Ph		H	/	/	358
53 Ej. 3	CHF ₂	Ph		H	/	/	384
54	CF ₃	Ph		H	/	/	383
55	CHF ₂	Ph		H	HCl	282	362
56 Ej. 4	CF ₃	Ph		H	/	/	402
57 Ej. 6	CF ₃	Ph		Me	/	269	394
58	CF ₃	Ph		Me	/	/	416
59	CF ₃	Ph		H	/	/	379
60	CF ₃	Ph		H	/	380	396
61 Ej. 5	CF ₃	Ph		H	/	227	383
62	CONHPh	H		H	HCl	/	355

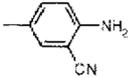
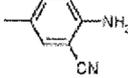
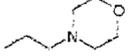
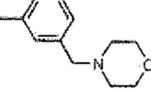
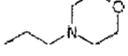
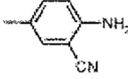
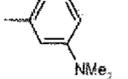
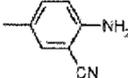
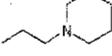
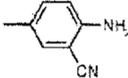
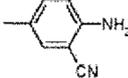
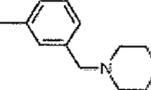
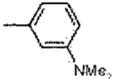
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
63		H		H	HCl	/	370
64		H		H	HCl	/	356
65		H		H	HCl	/	356
66		H		H	HCl	/	356
67	CHF ₂	4-Py		Me	/	/	380
68	CONHPh	H		H	HCl	/	355
69		H		H	HCl	/	356
70		H		H	HCl	/	370
71	CONHPh	H		H	/	/	371
72 Ej. 10	CHF ₂	H		Me	/	251	300
73	CHF ₂	H		Me	/	162	285
74	CHF ₂	H		Me	/	149	275
75 Ej. 12	CHF ₂	H		H	/	263	286
76	CF ₃	Ph			/	183	451
77	CF ₃	Ph		Me	/	250	410
78	CHF ₂	Ph		Me	/	246	376
79	CHF ₂	Ph		Me	/	176	351

Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
80	CHF ₂	Ph		Me	/	154	379
81	CF ₃	Ph			/	192	491
82	CF ₃	Ph			HCl	227	494
83 Ej. 13	CHF ₂	Ph			/	163	433
84	CF ₃	H			/	110	420
85	CF ₃	H			/	/	403
86	CF ₃	H			/	238	421
87	CF ₃	H		Me	/	105	377
88 Ej. 8	CF ₃	H		Me	/	276	318
89	CF ₃	Ph		Me	/	181	384
90	CF ₃	H		Me	/	91	321
91 Ej. 15	CHF ₂	3-Py		H	/	296	363
92	CHF ₂	4-Py		H	/	325	363
93 Ej. 14	CF ₃	3-Py		Me	/	155	454
94	CHF ₂	3MeO-Ph		Me	/	233	392
95	CF ₃	H		Pr	HCl	271	405
96	CF ₃	H		Pr	/	72	336

Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
97	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	194	410
98	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	114	483
99	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	138	427
100	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	133	414
101	CONH ₂	3-Py		H	/	/	377

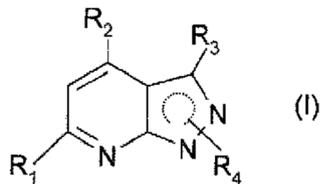


Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
102	COOH	H		Me	/	/	299
103	CONH ₂	H		Me	TFA	/	412
104	COOH	H		Me	/	/	294
105	CHF ₂	H		Me	/	/	303
106 Ej. 11	CHF ₂	H		Me	/	/	300
107	CHF ₂	H		Me	/	/	321
108 Ej. 7	CF ₃	Ph		Me	/	295	394
109	CF ₃	Ph			/	237	451
110	CF ₃	Ph			/	249	493

Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
111	CHF ₂	H			/	182	357
112	CHF ₂	H			/	242	399
113	CF ₃	H			/	101	476
114 Ej. 9	CF ₃	H		Me	/	249	318
115	CF ₃	H		Pr	HCl	181	425
116	CHF ₂	H			/	230	397
117	CHF ₂	H		Pr	/	214	328
118	CF ₃	H		Pr	/	239	346
119	CF ₃	H		Pr	/	288	405
120	CF ₃	H		Pr	/	89	349

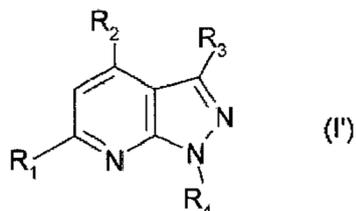
para uso como medicamento.

11. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I)

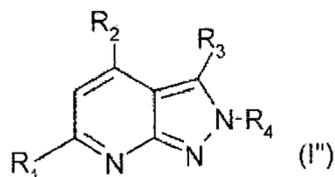


5 en donde:

la representación del anillo pirazol indica que el sustituyente R₄ puede ser transportado o bien por el nitrógeno alfa hacia el anillo piridina (I') o por el nitrógeno alfa hacia el carbono que porta un sustituyente R₃ (I'') tal que:



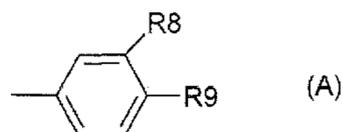
O bien



➤ **R₁** representa un grupo arilo, piridilo o pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre:

- 5
- un átomo de halógeno,
 - un grupo -CF₃,
 - un grupo ciano,
 - un grupo -NR₆R₆' en donde R₆ y R₆' son como se definen a continuación,
- 10
- un grupo -NR₁₀R₁₁ tal que R₁₀ y R₁₁ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo lineal o ramificado,
- 15
- un grupo -CH₂NR₁₀R₁₁ tal que R₁₀ y R₁₁ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
- 20
- un grupo -COR₁₂ en donde R₁₂ representa un grupo hidroxilo o un grupo -NR₆R₆', en donde R₆ y R₆' son como se definen a continuación,
 - un grupo -CONR₇R₇' tal que R₇ y R₇' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
 - un grupo -(CH₂)_pNHSO₂CH₃ en donde p representa 0 o 1,
 - un grupo -OR₁₃ en donde R₁₃ representa un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal,
 - un grupo alquilo (C₁-C₃),

O R₁ representa un grupo bicíclico de la fórmula A que sigue:



- 25
- en donde R₈ y R₉ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo lineales,

➤ **R₂** representa un grupo:

- 30
- -CF₃,
 - -CHF₂,
 - o
 - -CONHR₅, en donde R₅ es como se define a continuación,

➤ **R₃** representa:

- 35
- un átomo de hidrógeno,

- un grupo arilo, opcionalmente sustituido con un grupo alcoximetilo,
- un grupo cicloalquilo,
- o
- un grupo heteroarilo seleccionado entre grupos tienilo y piridilo,

5 ➤ **R₄** representa:

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo -NR₆R₆' en donde R₆ y R₆' son como se definen a continuación o un grupo -NR₇R₇' tal que R₇ y R₇' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

10

➤ **R₅** representa:

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo piridilo,

o

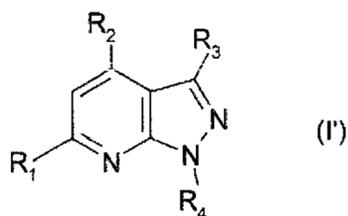
15 ◦ un grupo aromático seleccionado entre arilo y piridilo,

➤ **R₆** y **R₆'**, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal,

en la forma de la base o de una sal de adición de ácido o de adición de base

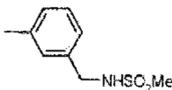
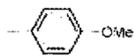
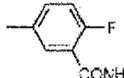
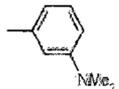
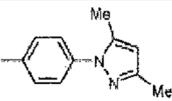
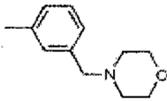
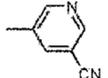
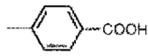
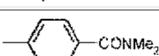
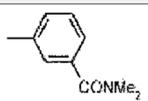
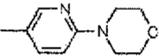
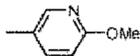
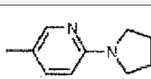
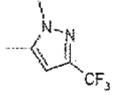
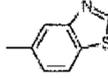
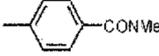
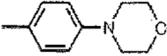
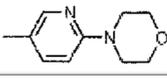
y también por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

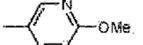
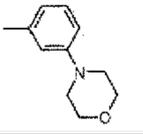
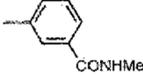
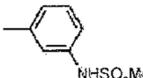
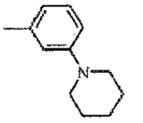
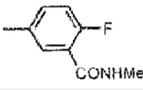
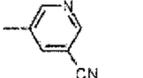
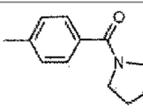
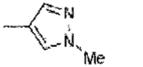
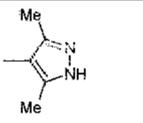
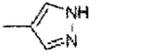
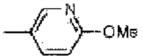
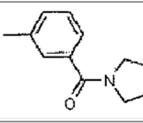
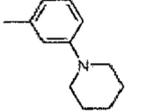
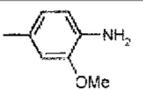
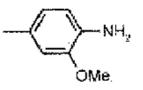
20 12. Composición farmacéutica según la reivindicación precedente, caracterizada porque comprende un compuesto seleccionado entre los siguientes compuestos

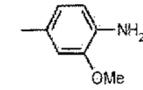
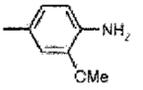
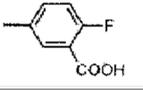
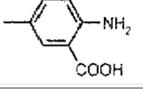
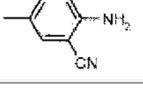
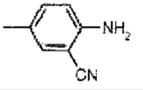
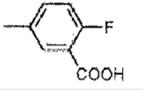
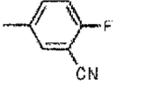
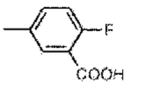
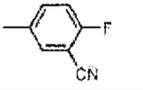
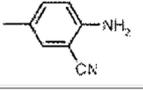
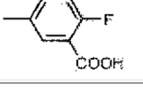
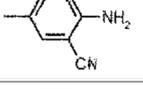
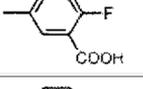
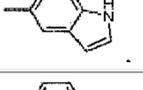
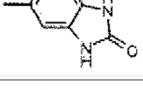
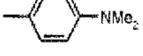


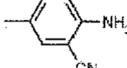
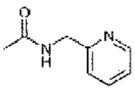
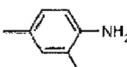
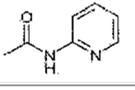
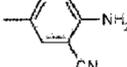
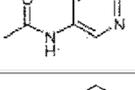
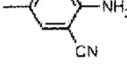
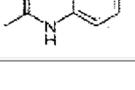
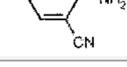
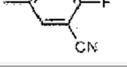
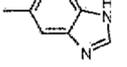
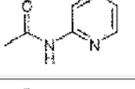
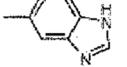
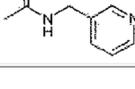
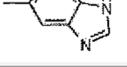
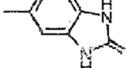
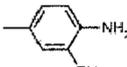
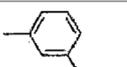
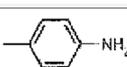
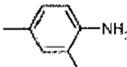
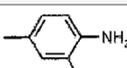
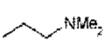
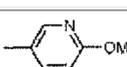
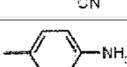
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
1	CF ₃	Ph		Me	/	/	397
2	CF ₃	Ph		Me	/	/	461
3	CF ₃	Ph		Me	/	/	407
4	CF ₃	Ph		Me	/	/	447
5	CF ₃	Ph		Me	/	/	426

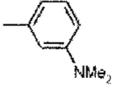
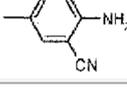
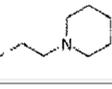
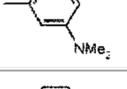
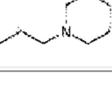
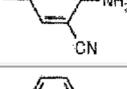
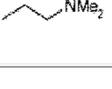
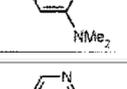
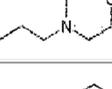
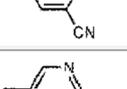
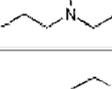
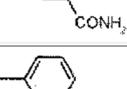
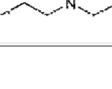
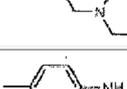
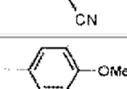
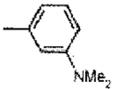
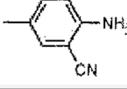
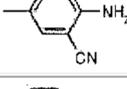
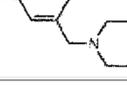
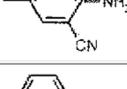
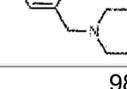
ES 2 719 444 T3

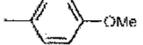
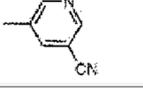
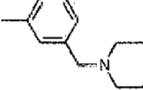
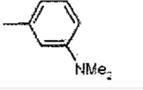
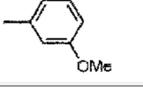
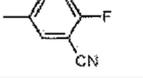
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
6	CF ₃	Ph		Me	/	/	461
7	CF ₃	Ph		Me	/	/	384
8	CF ₃	Ph		Me	/	/	429
9	CF ₃	Ph		Me	/	/	397
10	CF ₃	Ph		Me	/	/	448
11	CF ₃	Ph		Me	/	/	453
12	CF ₃	Ph		Me	/	/	380
13	CF ₃	Ph		Me	/	/	398
14	CF ₃	Ph		Me	/	/	425
15	CF ₃	Ph		Me	/	/	425
16	CF ₃	Ph		Me	/	/	440
17	CF ₃	Ph		Me	/	/	385
18	CF ₃	Ph		Me	/	/	424
19	CF ₃	Ph		Me	/	/	426
20	CF ₃	Ph		Me	/	/	411
21	CF ₃	Ph		H	HCl	/	411
22	CF ₃	Ph		H	HCl	/	425
23	CF ₃	Ph		H	HCl	/	426

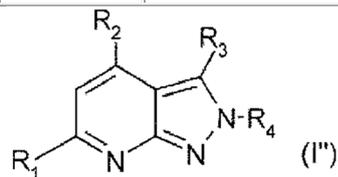
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
24	CF ₃	Ph		H	HCl	/	371
25	CF ₃	Ph		H	HCl	/	425
26	CF ₃	Ph		H	HCl	/	397
27	CF ₃	Ph		H	HCl	/	433
28	CF ₃	Ph		H	HCl	/	423
29	CF ₃	Ph		H	HCl	/	415
30	CF ₃	Ph		H	HCl	/	366
31	CHF ₂	Ph		H	HCl	248	455
32	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	362
33	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	376
34	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	348
35	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	389
36	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	455
37	CHF ₂	Ph		H	HCl	1	441
39	CONHMe	Ph		H	TFA	/	458
40	CONH ₂	Ph		H	TFA	/	474

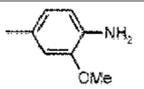
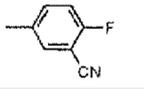
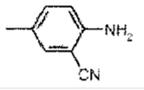
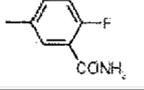
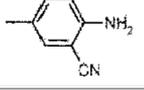
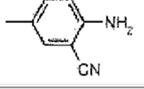
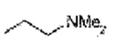
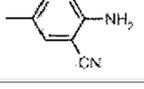
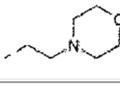
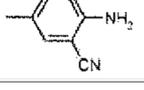
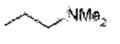
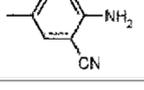
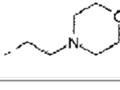
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
41	CONHMe	H		H	TFA	/	412
42	CONH ₂	H		H	TFA	/	398
46 Ej. 1	CONH ₂	Ph		H	TFA	/	377
47	CONH ₂	Ph		H	/	/	374
48	CONH ₂	Ph		H	TFA	/	355
49	CONH ₂			H	/	/	361
51	CONH ₂	H		H	/	/	301
52	CONH ₂	Ph		H	/	/	358
53 Ej. 3	CHF ₂	Ph		H	/	/	384
54	CF ₃	Ph		H	/	/	383
55	CHF ₂	Ph		H	HCl	282	362
56 Ej. 4	CF ₃	Ph		H	/	/	402
57 Ej. 6	CF ₃	Ph		Me	/	269	394
58	CF ₃	Ph		Me	/	/	416
59	CF ₃	Ph		H	/	/	379
60	CF ₃	Ph		H	/	380	396
61 Ej. 5	CF ₃	Ph		H	/	227	383

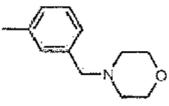
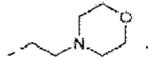
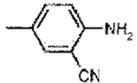
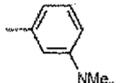
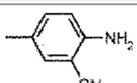
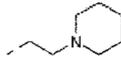
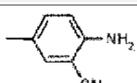
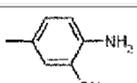
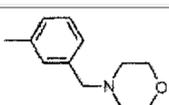
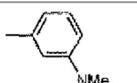
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
62	CONHPh	H		H	HCl	/	355
63		H		H	HCl	/	370
64		H		H	HCl	/	356
65		H		H	HCl	/	356
66		H		H	HCl	/	356
67	CHF ₂	4-Py		Me	/	/	380
68	CONHPh	H		H	HCl	/	355
69		H		H	HCl	1	356
70		H		H	HCl	/	370
71	CONHPh	H		H	/	/	371
72 Ej. 10	CHF ₂	H		Me	/	251	300
73	CHF ₂	H		Me	/	162	285
74	CHF ₂	H		Me	/	149	275
75 Ej. 12	CHF ₂	H		H	/	263	286
76	CF ₃	Ph			/	183	451
77	CF ₃	Ph		Me	/	250	410
78	CHF ₂	Ph		Me	/	246	376

Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
79	CHF ₂	Ph		Me	/	176	351
80	CHF ₂	Ph		Me	/	154	379
81	CF ₃	Ph			/	192	491
82	CF ₃	Ph			HCl	227	494
83 Ej. 13	CHF ₂	Ph			/	163	433
84	CF ₃	H			/	110	420
85	CF ₃	H			/	/	403
86	CF ₃	H			/	238	421
87	CF ₃	H		Me	/	105	377
88 Ej. 8	CF ₃	H		Me	/	276	318
89	CF ₃	Ph		Me	/	181	384
90	CF ₃	H		Me	/	91	321
91 Ej. 15	CHF ₂	3-Py		H	/	296	363
92	CHF ₂	4-Py		H	/	325	363
93 Ej. 14	CF ₃	3-Py		Me	/	155	454
94	CHF ₂	3MeO-Ph		Me	/	233	392
95	CF ₃	H		Pr	HCl	271	405

Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
96	CF ₃	H		Pr	/	72	336
97	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	194	410
98	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	114	483
99	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	138	427
100	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	133	414
101	CONH ₂	3-Py		H	/	/	377



Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p.(°C)	M+H ⁺
103	CONH ₂	H		Me	TFA	/	412
105	CHF ₂	H		Me	/	/	303
106 Ej. 11	CHF ₂	H		Me	/	/	300
107	CHF ₂	H		Me	/	/	321
108 Ej. 7	CF ₃	Ph		Me	/	295	394
109	CF ₃	Ph			/	237	451
110	CF ₃	Ph			/	249	493
111	CHF ₂	H			/	182	357
112	CHF ₂	H			/	242	399

Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p.(°C)	M+H ⁺
113	CF ₃	H			/	101	476
114 Ej.9	CF ₃	H		Me	/	249	318
115	CF ₃	H		Pr	HCl	181	425
116	CHF ₂	H			/	230	397
117	CHF ₂	H		Pr	/	214	328
118	CF ₃	H		Pr	/	239	346
119	CF ₃	H		Pr	/	288	405
120	CF ₃	H		Pr	/	89	349

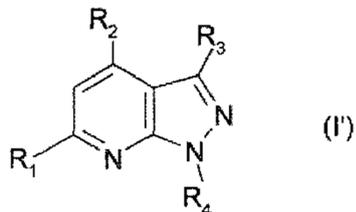
y también por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Uso de un compuesto de fórmula (I)

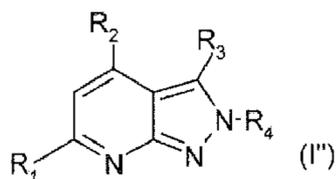


5 en donde:

la representación del anillo pirazol indica que el sustituyente R₄ puede ser transportado o bien por el nitrógeno alfa hacia el anillo piridina (I') o por el nitrógeno alfa hacia el carbono que porta un sustituyente R₃ (I'') tal que:



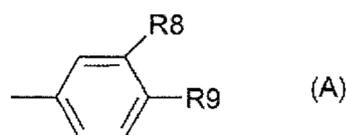
O bien



➤ **R₁** representa un grupo arilo, piridilo o pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre:

- un átomo de halógeno,
- 5 ◦ un grupo -CF₃,
- un grupo ciano,
- un grupo -NR₆R₆' en donde R₆ y R₆' son como se definen a continuación,
- un grupo -NR₁₀R₁₁ tal que R₁₀ y R₁₁ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un
- 10 átomo de oxígeno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo lineal o ramificado,
- un grupo -CH₂NR₁₀R₁₁ tal que R₁₀ y R₁₁ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
- 15 ◦ un grupo -COR₁₂ en donde R₁₂ representa un grupo hidroxilo o un grupo -NR₆R₆', en donde R₆ y R₆' son como se definen a continuación,
- un grupo -CONR₇R₇' tal que R₇ y R₇' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
- 20 ◦ un grupo -(CH₂)_pNHSO₂CH₃ en donde p representa 0 o 1,
- un grupo -OR₁₃ en donde R₁₃ representa un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal,
- un grupo alquilo (C₁-C₃),

O R₁ representa un grupo bicíclico de la fórmula A que sigue:



- 25 en donde R₈ y R₉ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo lineales,

➤ **R₂** representa un grupo:

- -CF₃,
- 30 ◦ -CHF₂,
- -COOH,
- o
- -CONHR₅, en donde R₅ es como se define a continuación,

➤ **R₃** representa:

- 35 ◦ un átomo de hidrógeno,

- un grupo arilo, opcionalmente sustituido con un grupo alcoximetilo,
- un grupo cicloalquilo,
- o
- un grupo heteroarilo seleccionado entre grupos tienilo y piridilo,

5 ➤ **R₄** representa:

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo -NR₆R₆' en donde R₆ y R₆' son como se definen a continuación o un grupo -NR₇R₇' tal que R₇ y R₇' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

10

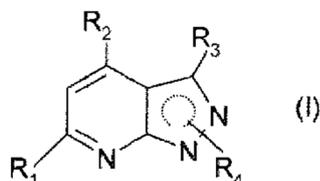
➤ **R₅** representa:

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo piridilo, o
- un grupo aromático seleccionado entre arilo y piridilo,

15 ➤ **R₆** y **R₆'**, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal,

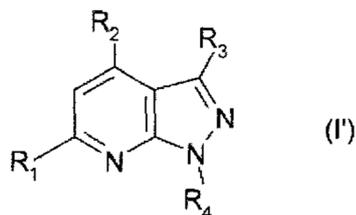
en la forma de la base o de una sal de adición de ácido o de adición de base para la preparación de un medicamento para tratar y prevenir enfermedades que necesitan una modulación de los b-FGF.

14. Combinación de un compuesto

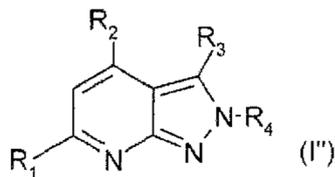


20 en donde:

la representación del anillo pirazol indica que el sustituyente R₄ puede ser transportado o bien por el nitrógeno alfa hacia el anillo piridina (I') o por el nitrógeno alfa hacia el carbono que porta un sustituyente R₃ (I'') tal que:



O bien



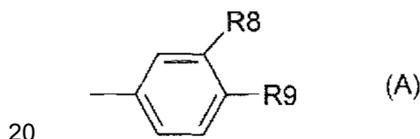
25

➤ **R₁** representa un grupo arilo, piridilo o pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre:

- un átomo de halógeno,

- un grupo $-CF_3$,
- un grupo ciano,
- un grupo $-NR_6R_6'$ en donde R_6 y R_6' son como se definen a continuación,
- 5 ◦ un grupo $-NR_{10}R_{11}$ tal que R_{10} y R_{11} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo lineal o ramificado,
- 10 ◦ un grupo $-CH_2NR_{10}R_{11}$ tal que R_{10} y R_{11} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
- un grupo $-COR_{12}$ en donde R_{12} representa un grupo hidroxilo o un grupo $-NR_6R_6'$, en donde R_6 y R_6' son como se definen a continuación,
- un grupo $-CONR_7R_7'$ tal que R_7 y R_7' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
- 15 ◦ un grupo $-(CH_2)_pNHSO_2CH_3$ en donde p representa 0 o 1,
- un grupo $-OR_{13}$ en donde R_{13} representa un grupo alquilo (C_1 - C_3) lineal,
- un grupo alquilo (C_1 - C_3),

O R_1 representa un grupo bicíclico de la fórmula A que sigue:



en donde R_8 y R_9 forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo lineales,

- R_2 representa un grupo:
- 25 ◦ $-CF_3$,
 - $-CHF_2$,
 - $-COOH$,
 - o
 - $-CONHR_5$, en donde R_5 es como se define a continuación,
 - 30 ➤ R_3 representa:
 - un átomo de hidrógeno,
 - un grupo arilo, opcionalmente sustituido con un grupo alcoximetilo,
 - un grupo cicloalquilo,
 - o
 - 35 ◦ un grupo heteroarilo seleccionado entre grupos tienilo y piridilo,
 - R_4 representa:
 - un átomo de hidrógeno,

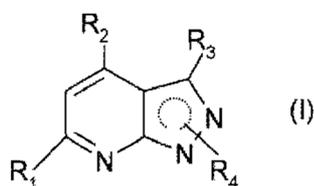
◦ un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo -NR₆R₆' en donde R₆ y R₆' son como se definen a continuación o un grupo -NR₇R₇' tal que R₇ y R₇' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

5 ➤ R₅ representa:

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo piridilo,
- o
- un grupo aromático seleccionado entre arilo y piridilo,

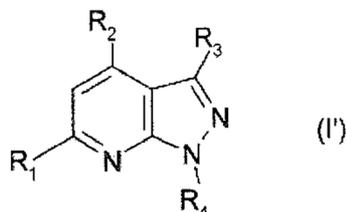
10 ➤ R₆ y R₆', que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, en la forma de la base o de una sal de adición de ácido o de adición de base con uno o más principios activos antineoplásicos y/o con cualquier anti-VEGF.

15. Compuesto

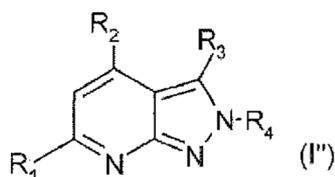


15 en donde:

la representación del anillo pirazol indica que el sustituyente R₄ puede ser transportado o bien por el nitrógeno alfa hacia el anillo piridina (I') o por el nitrógeno alfa hacia el carbono que porta un sustituyente R₃ (I'') tal que:



O bien



20

➤ R₁ representa un grupo arilo, piridilo o pirazolilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre:

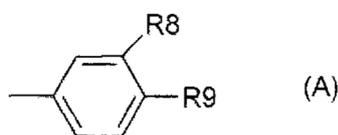
- un átomo de halógeno,
- un grupo -CF₃,
- un grupo ciano,

25 ◦ un grupo -NR₆R₆' en donde R₆ y R₆' son como se definen a continuación,

◦ un grupo -NR₁₀R₁₁ tal que R₁₀ y R₁₁ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo lineal o ramificado,

- un grupo $-\text{CH}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ tal que R_{10} y R_{11} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
- 5 ◦ un grupo $-\text{COR}_{12}$ en donde R_{12} representa un grupo hidroxilo o un grupo $-\text{NR}_6\text{R}'_6$, en donde R_6 y R'_6 son como se definen a continuación,
- un grupo $-\text{CONR}_7\text{R}'_7$ tal que R_7 y R'_7 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
- un grupo $-(\text{CH}_2)_p\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ en donde p representa 0 o 1,
- 10 ◦ un grupo $-\text{OR}_{13}$ en donde R_{13} representa un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) lineal,
- un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$),

O R_1 representa un grupo bicíclico de la fórmula A que sigue:



- 15 en donde R_8 y R_9 forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo lineales,

➤ R_2 representa un grupo:

- $-\text{CF}_3$,
- $-\text{CHF}_2$,
- 20 ◦ $-\text{COOH}$,
- o
- $-\text{CONHR}_5$, en donde R_5 es como se define a continuación,

➤ R_3 representa:

- un átomo de hidrógeno,
- 25 ◦ un grupo arilo, opcionalmente sustituido con un grupo alcoximetilo,
- un grupo cicloalquilo,
- o
- un grupo heteroarilo seleccionado entre grupos tienilo y piridilo,

➤ R_4 representa:

- 30 ◦ un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo $-\text{NR}_6\text{R}'_6$ en donde R_6 y R'_6 son como se definen a continuación o un grupo $-\text{NR}_7\text{R}'_7$ tal que R_7 y R'_7 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

35 ➤ R_5 representa:

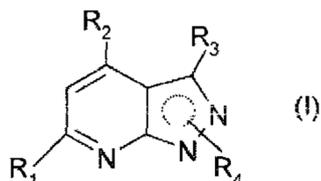
- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo piridilo, o

◦ un grupo aromático seleccionado entre arilo y piridilo,

➤ **R₆** y **R'₆**, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal,

5 en la forma de la base o de una sal de adición de ácido o de adición de base, para uso en el tratamiento y la prevención de cáncer, especialmente carcinomas con un grado sustancial de vascularización tal como carcinomas de pulmón, mama, próstata, páncreas, intestino, riñón y esófago, cáncer que induce metástasis, tal como cáncer de intestino, cáncer de hígado y cáncer de estómago, melanomas, gliomas, linfomas y leucemias, y también trombocitopenias.

16. Compuesto

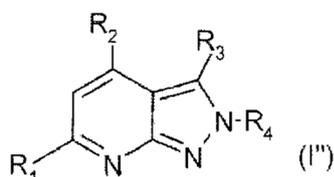


10 en donde:

la representación del anillo pirazol indica que el sustituyente R₄ puede ser transportado o bien por el nitrógeno alfa hacia el anillo piridina (I') o por el nitrógeno alfa hacia el carbono que porta un sustituyente R₃ (I'') tal que:



O bien



15 ➤ **R₁** representa un grupo arilo, piridilo o pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre:

◦ un átomo de halógeno,

◦ un grupo -CF₃,

20 ◦ un grupo ciano,

◦ un grupo -NR₆R'₆' en donde R₆ y R'₆' son como se definen a continuación,

25 ◦ un grupo -NR₁₀R₁₁ tal que R₁₀ y R₁₁ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo lineal o ramificado,

◦ un grupo -CH₂NR₁₀R₁₁ tal que R₁₀ y R₁₁ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

30 ◦ un grupo -COR₁₂ en donde R₁₂ representa un grupo hidroxilo o un grupo -NR₆R'₆', en donde R₆ y R'₆' son como se definen a continuación,

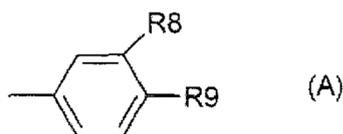
◦ un grupo $-\text{CONR}_7\text{R}'_7$ tal que R_7 y R'_7 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

◦ un grupo $-(\text{CH}_2)_p\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ en donde p representa 0 o 1,

5 ◦ un grupo $-\text{OR}_{13}$ en donde R_{13} representa un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) lineal,

◦ un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$),

O R_1 representa un grupo bicíclico de la fórmula A que sigue:



10 en donde R_8 y R_9 forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo lineales,

➤ R_2 representa un grupo:

◦ $-\text{CF}_3$,

◦ $-\text{CHF}_2$,

15 ◦ $-\text{COOH}$,

o

◦ $-\text{CONHR}_5$, en donde R_5 es como se define a continuación,

➤ R_3 representa:

◦ un átomo de hidrógeno,

20 ◦ un grupo arilo, opcionalmente sustituido con un grupo alcoximetilo,

◦ un grupo cicloalquilo,

o

◦ un grupo heteroarilo seleccionado entre grupos tienilo y piridilo,

➤ R_4 representa:

25 ◦ un átomo de hidrógeno,

◦ un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo $-\text{NR}_6\text{R}'_6$ en donde R_6 y R'_6 son como se definen a continuación o un grupo $-\text{NR}_7\text{R}'_7$ tal que R_7 y R'_7 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,

30 ➤ R_5 representa:

◦ un átomo de hidrógeno,

◦ un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo piridilo, o

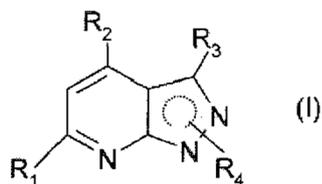
◦ un grupo aromático seleccionado entre arilo y piridilo,

35 ➤ R_6 y R'_6 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, en la forma de la base o de una sal de adición de ácido o de adición de base para uso en el tratamiento y la prevención de cáncer, especialmente carcinomas con un grado sustancial de vascularización tal como carcinomas de pulmón,

mama, próstata, páncreas, intestino, riñón y esófago, cáncer que induce metástasis, como cáncer de intestino, cáncer de hígado y cáncer de estómago, melanomas, gliomas, linfomas y leucemias, también trombocitopenias,

en donde dicho compuesto de fórmula (I) se administra en combinación con uno o más principios activos antineoplásicos y/o con cualquier anti-VEGF y/o se administra en combinación con una radioterapia.

5 17. Compuesto



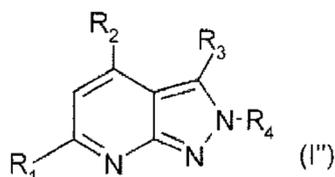
en donde:

la representación del anillo pirazol indica que el sustituyente R₄ puede ser transportado o bien por el nitrógeno alfa hacia el anillo piridina (I') o por el nitrógeno alfa hacia el carbono que porta un sustituyente R₃ (I'') tal que:



10

O bien

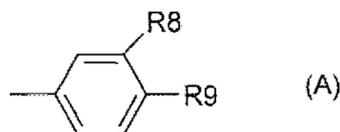


➤ R₁ representa un grupo arilo, piridilo o pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre:

- 15
- un átomo de halógeno,
 - un grupo -CF₃,
 - un grupo ciano,
 - un grupo -NR₆R₆' en donde R₆ y R₆' son como se definen a continuación,
- 20
- un grupo -NR₁₀R₁₁ tal que R₁₀ y R₁₁ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo lineal o ramificado,
- 25
- un grupo -CH₂NR₁₀R₁₁ tal que R₁₀ y R₁₁ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
- 30
- un grupo -COR₁₂ en donde R₁₂ representa un grupo hidroxilo o un grupo -NR₆R₆', en donde R₆ y R₆' son como se definen a continuación,
 - un grupo -CONR₇R₇' tal que R₇ y R₇' forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
 - un grupo -(CH₂)_pNHSO₂CH₃ en donde p representa 0 o 1,

- un grupo -OR₁₃ en donde R₁₃ representa un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal,
- un grupo alquilo (C₁-C₃),

O R₁ representa un grupo bicíclico de la fórmula A que sigue:



- 5 en donde R₈ y R₉ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo lineales,

➤ R₂ representa un grupo:

- -CF₃,
- 10 ◦ -CHF₂,
- -COOH,
- o
- -CONHR₅, en donde R₅ es como se define a continuación,

➤ R₃ representa:

- 15 ◦ un átomo de hidrógeno,
- un grupo arilo, opcionalmente sustituido con un grupo alcoximetilo,
 - un grupo cicloalquilo,
 - o
 - un grupo heteroarilo seleccionado entre grupos tienilo y piridilo,

20 ➤ R₄ representa:

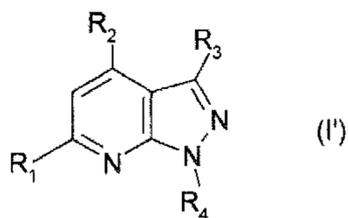
- un átomo de hidrógeno,
 - un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo -NR₆R'₆ en donde R₆ y R'₆ son como se definen a continuación o un grupo -NR₇R'₇ tal que R₇ y R'₇ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno,
- 25

➤ R₅ representa:

- un átomo de hidrógeno,
 - un grupo alquilo (C₁-C₃) lineal, opcionalmente sustituido con un grupo piridilo, o
 - un grupo aromático seleccionado entre arilo y piridilo,
- 30 ➤ R₆ y R'₆, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal, en la forma de la base o de una sal de adición de ácido o de adición de base

35 para uso en el tratamiento y la prevención de enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis, restenosis post-angioplastia, enfermedades asociadas con complicaciones que surgen después de la inserción de prótesis endovasculares y/o bypasses aorto-coronarios u otros injertos vasculares, hipotrofia cardíaca, complicaciones vasculares de diabetes tales como retinopatía diabética, fibrosis hepática, renal y pulmonar, dolor neuropático, enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoidea o IBD, hiperplasia prostática, psoriasis, acantoma de células claras, artrosis, acondroplasias (ACH), hipocondroplasias (HCH), TD (displasia tanatotrópica), obesidad y degeneración macular, como degeneración macular relacionada con la edad (AMD).

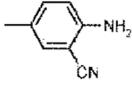
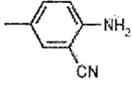
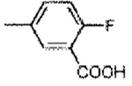
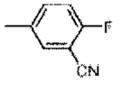
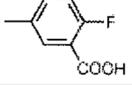
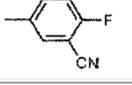
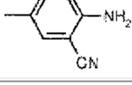
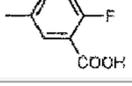
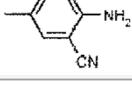
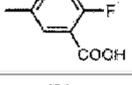
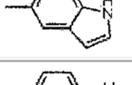
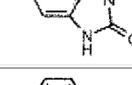
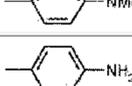
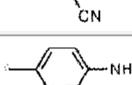
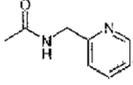
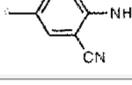
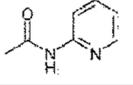
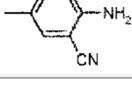
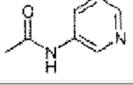
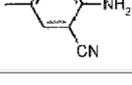
18. Compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17 en donde dicho compuesto se selecciona entre los siguientes compuestos:



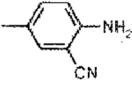
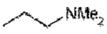
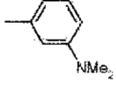
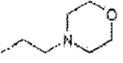
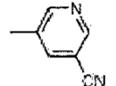
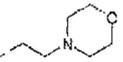
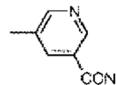
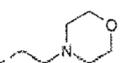
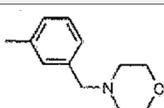
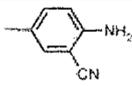
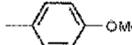
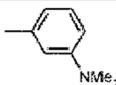
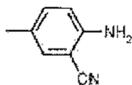
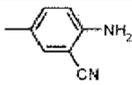
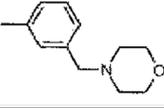
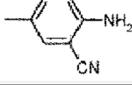
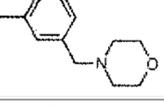
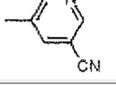
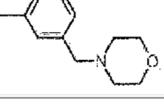
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p.(°C)	M+H ⁺
1	CF ₃	Ph		Me	/	/	397
2	CF ₃	Ph		Me	/	/	461
3	CF ₃	Ph		Me	/	/	407
4	CF ₃	Ph		Me	/	/	447
5	CF ₃	Ph		Me	/	/	426
6	CF ₃	Ph		Me	/	/	461
7	CF ₃	Ph		Me	/	/	384
8	CF ₃	Ph		Me	/	/	429
9	CF ₃	Ph		Me	/	/	397
10	CF ₃	Ph		Me	/	/	448
11	CF ₃	Ph		Me	/	/	453
12	CF ₃	Ph		Me	/	/	380
13	CF ₃	Ph		Me	/	/	398
14	CF ₃	Ph		Me	/	/	425

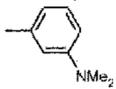
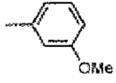
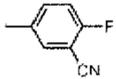
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p.(°C)	M+H ⁺
15	CF ₃	Ph		Me	/	/	425
16	CF ₃	Ph		Me	/	/	440
17	CF ₃	Ph		Me	/	/	385
18	CF ₃	Ph		Me	/	/	424
19	CF ₃	Ph		Me	/	/	426
20	CF ₃	Ph		Me	/	/	411
21	CF ₃	Ph		H	HCl	/	411
22	CF ₃	Ph		H	HCl	/	425
23	CF ₃	Ph		H	HCl	/	426
24	CF ₃	Ph		H	HCl	/	371
25	CF ₃	Ph		H	HCl	/	425
26	CF ₃	Ph		H	HCl	/	397
27	CF ₃	Ph		H	HCl	/	433
28	CF ₃	Ph		H	HCl	/	423
29	CF ₃	Ph		H	HCl	/	415
30	CF ₃	Ph		H	HCl	/	366
31	CHF ₂	Ph		H	HCl	248	455

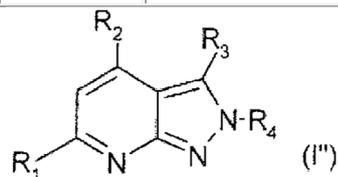
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p.(°C)	M+H ⁺
32	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	362
33	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	376
34	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	348
35	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	389
36	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	455
37	CHF ₂	Ph		H	HCl	/	441
38 Ej. 2	COOH	H		H	/	/	285
39	CONHMe	Ph		H	TFA	/	458
40	CONH ₂	Ph		H	TFA	/	474
41	CONHMe	H		H	TFA	/	412
42	CONH ₂	H		H	TFA	/	398
43	COOH	Ph		H	/	/	361
44	COOH	Ph		Me	/	/	375
45	COOH	H		Me	/	/	299
46 Ej. 1	CONH ₂	Ph		H	TFA	/	377
47	CONH ₂	Ph		H	/	/	374
48	CONH ₂	Ph		H	TFA	/	355

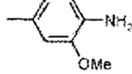
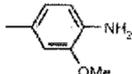
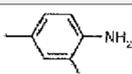
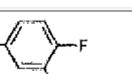
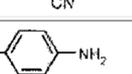
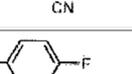
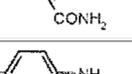
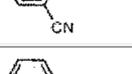
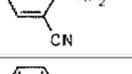
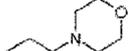
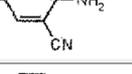
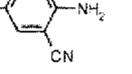
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p.(°C)	M+H ⁺
49	CONH ₂			H	/	/	361
50	COOH	cPr		H	/	/	320
51	CONH ₂	H		H	/	/	301
52	CONH ₂	Ph		H	/	/	358
53 Ej. 3	CHF ₂	Ph		H	/	/	384
54	CF ₃	Ph		H	/	/	383
55	CHF ₂	Ph		H	HCl	282	362
56 Ej. 4	CF ₃	Ph		H	/	/	402
57 Ej. 6	CF ₃	Ph		Me	/	269	394
58	CF ₃	Ph		Me	/	/	416
59	CF ₃	Ph		H	/	/	379
60	CF ₃	Ph		H	/	380	396
61 Ej. 5	CF ₃	Ph		H	/	227	383
62	CONHPh	H		H	HCl	/	355
63		H		H	HCl	/	370
64		H		H	HCl	/	356
65		H		H	HCl	/	356

Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p.(°C)	M+H ⁺
66		H		H	HCl	/	356
67	CHF ₂	4-Py		Me	/	/	380
68	CONHPh	H		H	HCl	/	355
69		H		H	HCl	/	356
70		H		H	HCl	/	370
71	CONHPh	H		H	/	/	371
72 Ej. 10	CHF ₂	H		Me	/	251	300
73	CHF ₂	H		Me	/	162	285
74	CHF ₂	H		Me	/	149	275
75 Ej. 12	CHF ₂	H		H	/	263	286
76	CF ₃	Ph			/	183	451
77	CF ₃	Ph		Me	/	250	410
78	CHF ₂	Ph		Me	/	246	376
79	CHF ₂	Ph		Me	/	176	351
80	CHF ₂	Ph		Me	/	154	379
81	CF ₃	Ph			/	192	491
82	CF ₃	Ph			HCl	227	494

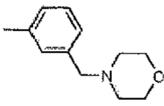
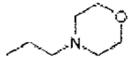
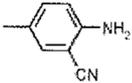
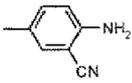
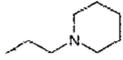
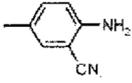
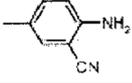
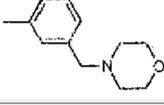
Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p.(°C)	M+H ⁺
83 Ej. 13	CHF ₂	Ph			/	163	433
84	CF ₃	H			/	110	420
85	CF ₃	H			/	/	403
86	CF ₃	H			/	238	421
87	CF ₃	H		Me	/	105	377
88 Ej. 8	CF ₃	H		Me	/	276	318
89	CF ₃	Ph		Me	/	181	384
90	CF ₃	H		Me	/	91	321
91 Ej. 15	CHF ₂	3-Py		H	/	296	363
92	CHF ₂	4-Py		H	/	325	363
93 Ej. 14	CF ₃	3-Py		Me	/	155	454
94	CHF ₂	3MeO-Ph		Me	/	233	392
95	CF ₃	H		Pr	HCl	271	405
96	CF ₃	H		Pr	/	72	336
97	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	194	410
98	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	114	483

Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p.(°C)	M+H ⁺
99	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	138	427
100	CF ₃	3MeO-Ph		Me	/	133	414
101	CONH ₂	3-Py		H	/	/	377



Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
102	COOH	H		Me	/	/	299
103	CONH ₂	H		Me	TFA	/	412
104	COOH	H		Me	/	/	294
105	CHF ₂	H		Me	/	/	303
106 Ej. 11	CHF ₂	H		Me	/	/	300
107	CHF ₂	H		Me	/	/	321
108 Ej. 7	CF ₃	Ph		Me	/	295	394
109	CF ₃	Ph			/	237	451
110	CF ₃	Ph			/	249	493
111	CHF ₂	H			/	182	357
112	CHF ₂	H			/	242	399

ES 2 719 444 T3

Núm.	R ₂	R ₃	R ₁	R ₄	Sal	m.p. (°C)	M+H ⁺
113	CF ₃	H			/	101	476
114 Ej. 9	CF ₃	H		Me	/	249	318
115	CF ₃	H		Pr	HCl	181	425
116	CHF ₂	H			/	230	397
117	CHF ₂	H		Pr	/	214	328
118	CF ₃	H		Pr	/	239	346
119	CF ₃	H		Pr	/	288	405
120	CF ₃	H		Pr	/	89	349

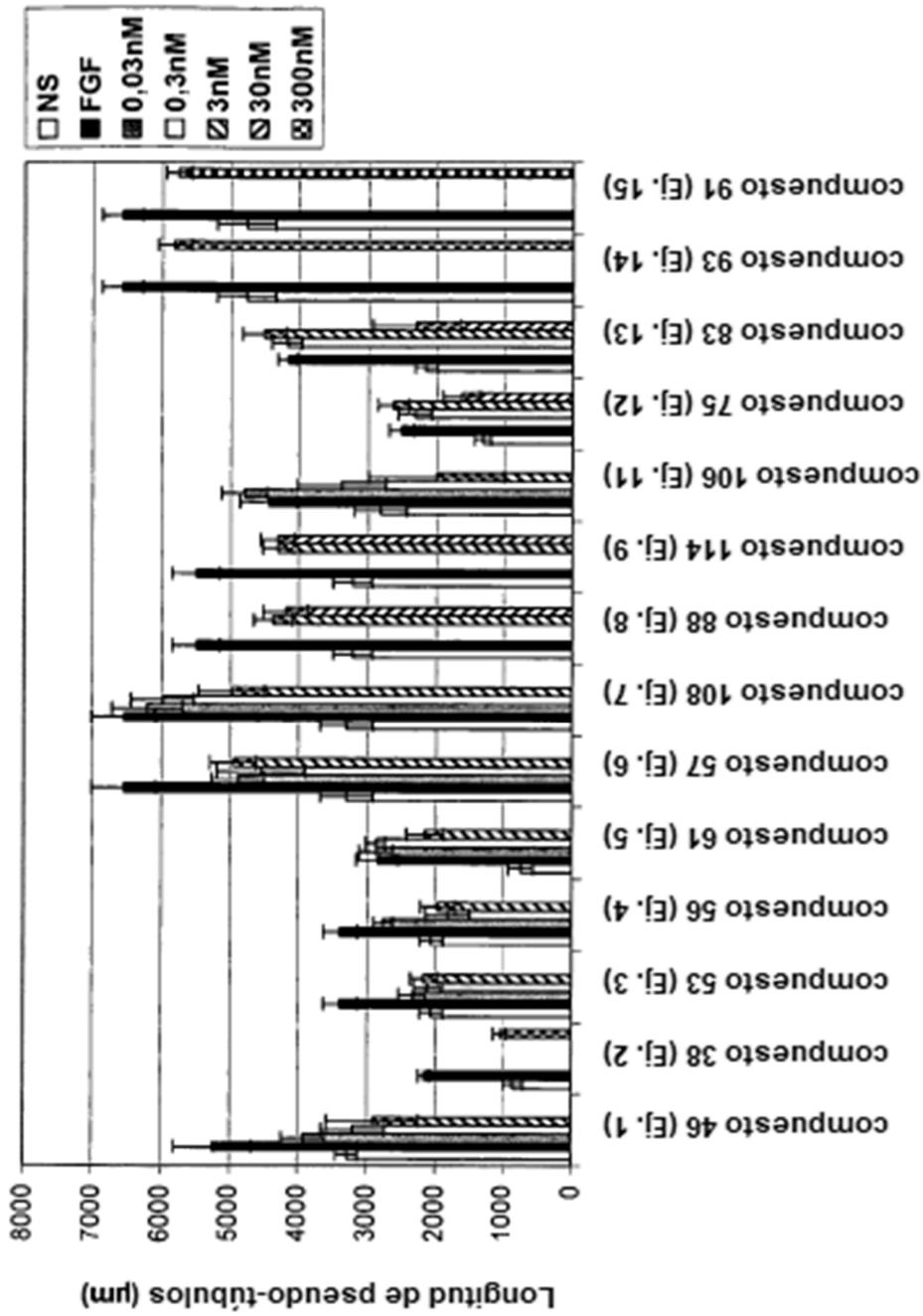


Figura 1

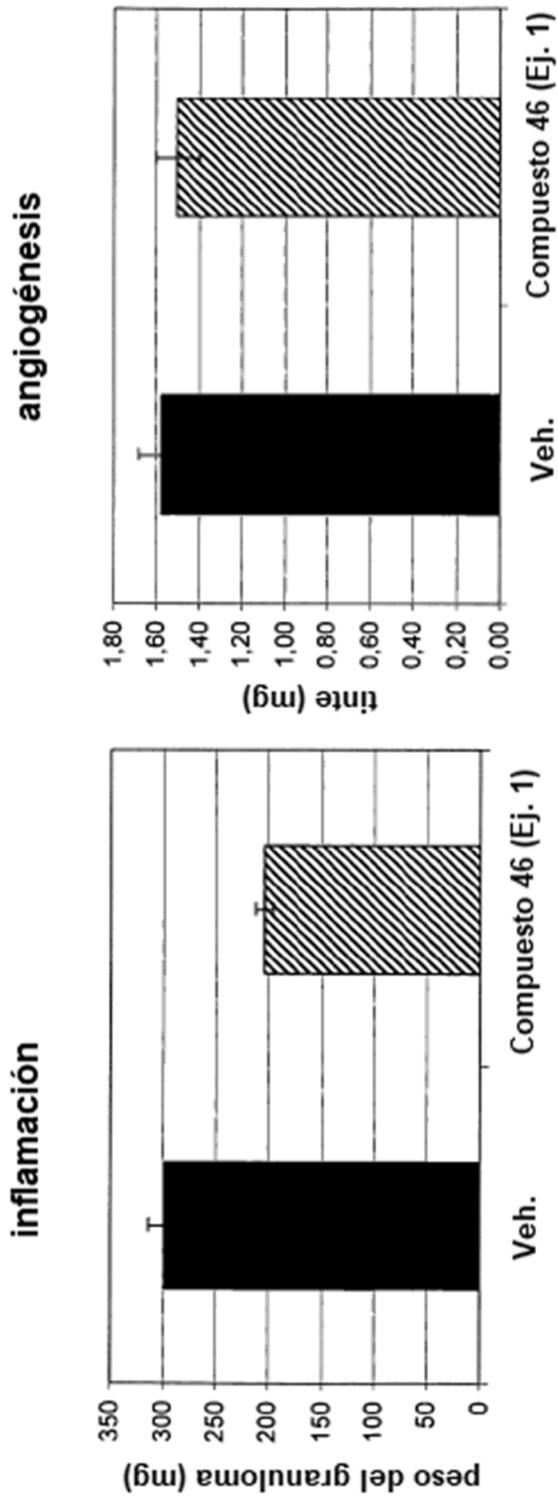


Figura 2