

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 737 696**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2015 PCT/IB2015/053174**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2015 WO15173683**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2015 E 15724365 (0)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 3143021**

(54) Título: **Pirazolopiridinas y pirazolopirimidinas**

(30) Prioridad:

14.05.2014 US 201461993138 P

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

15.01.2020

(73) Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US**

(72) Inventor/es:

**COE, JOTHAM WADSWORTH;
DEHNHARDT, CHRISTOPH MARTIN;
JONES, PETER;
SABNIS, YOGESH ANIL;
STROHBACH, JOSEPH WALTER;
WAKENHUT, FLORIAN MICHEL y
WHITLOCK, GAVIN ALISTAIR**

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 737 696 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

Pirazolopiridinas y pirazolopirimidinas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a pirazolopiridinas y pirazolopirimidinas, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y dichos compuestos para uso como medicamentos. Más particularmente, la presente invención proporciona derivados de 6-fenil-1H-pirazolopiridinas y derivados de 6-fenil-1H-pirazolopirimidinas que son inhibidores de la Janus quinasa (JAK) y útiles para el tratamiento de afecciones alérgicas y respiratorias, particularmente enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Antecedentes

10 La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la cuarta causa de muerte en los Estados Unidos y se caracteriza por una obstrucción del flujo de aire que no es completamente reversible con los broncodilatadores. La limitación del flujo de aire suele ser progresiva y está asociada con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones frente a partículas o gases nocivos, principalmente el humo del cigarrillo. Los síntomas suelen estar relacionados con la respiración (por ejemplo, tos crónica, disnea de esfuerzo, expectoración y sibilancias). Los pacientes experimentan períodos de enfermedad estable intercalados con exacerbaciones inflamatorias que dan lugar a un deterioro agudo de la función pulmonar y, a menudo, a la hospitalización.

15 Las pautas actuales de tratamiento recomiendan los broncodilatadores como el pilar del tratamiento farmacológico para la EPOC. Sin embargo, se usan ampliamente corticosteroides antiinflamatorios inhalados (ICS) y los productos de combinación de broncodilatadores/corticosteroides inhalados. Si bien los corticosteroides inhalados proporcionan algunos beneficios con respecto a mejoras de la función pulmonar a corto plazo y la frecuencia de exacerbaciones, no abordan la inflamación refractaria a los corticosteroides que es característica de esta enfermedad y se considera desempeña un papel clave en la progresión de la enfermedad. Existe una clara necesidad médica de terapias antiinflamatorias en la EPOC que aborden el componente inflamatorio crónico de la enfermedad y, en última instancia, proporcionen alivio sintomático, una reducción en la frecuencia de exacerbaciones y una atenuación de la severidad de la exacerbación.

20 La familia de tirosina quinasas asociadas al receptor Janus quinasa (JAK), JAK 1, JAK 2, JAK 3 y tirosina quinasa 2 (TYK2), están involucradas en la transducción de señales asociadas con una variedad de citoquinas inflamatorias. Las quinasas JAK pueden funcionar como hetero u homodímeros, que fosforilan los factores de transcripción STAT que regulan la transcripción de genes inflamatorios. Los inhibidores orales de JAK 1/JAK 3, como el CP-690550, han mostrado una impresionante actividad antiinflamatoria en enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide y la psoriasis.

25 Se cree que muchas citoquinas dependientes de JAK desempeñan funciones clave en la patología de la EPOC, que implica la interacción de múltiples células inflamatorias como los linfocitos T, los neutrófilos, los macrófagos y el epitelio pulmonar. Por ejemplo, el heterodímero JAK 1/JAK 3 desempeña un papel clave en la supervivencia y activación de los linfocitos T, mientras que se cree que JAK 2 es crítico para la regulación de la activación de los neutrófilos y la apoptosis. JAK 1 y JAK 2 desempeñan un papel importante en la señalización inflamatoria mediada por IL-13 en macrófagos, que se cree que vincula los eventos inflamatorios agudos con la enfermedad crónica progresiva. Es importante destacar que JAK 1, JAK 2 y TYK 2 también desempeñan un papel importante en la señalización mediada por IFNy, una citoquina asociada con la inflamación crónica observada en la EPOC, que modula la actividad de las células T, el epitelio y los macrófagos, mientras que no está modulada por los corticosteroides.

30 La fagocitosis de bacterias por macrófagos se altera en los pulmones de los pacientes con EPOC, posiblemente en parte debido a los altos niveles locales de IFNy. Los estudios in vitro con células aisladas de pacientes han demostrado que los inhibidores de JAK aumentan la tasa de fagocitosis en presencia de IFNy. En consecuencia, además de ejercer un efecto antiinflamatorio directo, los inhibidores de JAK también pueden aumentar la capacidad del pulmón para mantener un ambiente estéril.

35 Por lo tanto, es probable que los inhibidores de JAK tengan utilidad en el tratamiento de una variedad de enfermedades inflamatorias, incluidas enfermedades pulmonares como la EPOC, el asma y la enfermedad vascular pulmonar. Los compuestos que tienen una amplia actividad inhibitoria en todo el rango de las Janus quinasas, en particular, probablemente tengan un potente efecto antiinflamatorio. Sin embargo, tal perfil de selectividad también puede conducir a efectos secundarios indeseables en compuestos de circulación sistémica, en particular anemia y neutropenia asociadas con la inhibición de JAK2. Por lo tanto, para el tratamiento de enfermedades pulmonares, es particularmente favorable proporcionar inhibidores de JAK que puedan administrarse por inhalación y que inhiban las Janus quinasas localmente en el pulmón sin tener una exposición sistémica significativa.

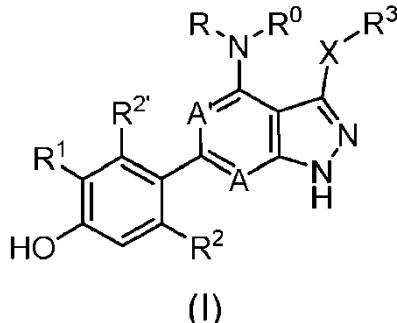
40 55 Por tanto, existe la necesidad de proporcionar nuevos inhibidores de JAK que sean potentes inhibidores selectivos de las quinasas Janus con estabilidad metabólica y propiedades farmacocinéticas apropiadas, particularmente

compuestos que pueden administrarse por inhalación y son activos en el tejido pulmonar mientras tienen una penetración sistémica pobre o una gran capacidad sistémica.

Sumario de la invención

Se describen pirazolopiridinas y pirazolopirimidinas que son inhibidores potentes y selectivos de las quinasas Janus,

5 que incluyen un compuesto que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en el que A y A' son independientemente C o N, donde C puede estar no sustituido o sustituido con halo o alquilo C₁-C₆;

- 10 R y R⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, hidroxi (alquilo C₁-C₆), fenilo(alquilo C₁-C₆) y -(CH₂)_nW, donde W es cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterocíclico que contiene 1-3 átomos de N, S y/u O, -SO₂R', -NHSO₂R', -NR"SO₂R' y SR', donde R' y R" son independientemente alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquilo C₁-C₆)amino, fenilo, heteroarilo o heterocíclico; en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo, naftilo o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por fenilo, heteroarilo, heterocíclico, halo, ciano, hidroxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, -SO₂R', -CONR'R", NR'COR", -NR'CONR'R", -NR'CO₂R", -(CH₂)_nSO₂R', -NHSO₂R', -NR"SO₂R' o SR' donde R' y R" son independientemente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, amino, hidroxialquilamino, heterocíclico, o -(CH₂)_nW', donde W' es hidroxi, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo, heterocíclico, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 N, S y/o átomos de O;
- 15 20 25 30 35 40
- o, R y R⁰ y el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico que puede estar no sustituido o sustituido por (a) halo, hidroxi, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)alcoxi C₁-C₆, arilo(alcoxi C₁-C₆), ariloxi, amino, aminoacilo, alquilaminoacilo C₁-C₆, arilalquilaminoacilo, di(alquilo C₁-C₆)aminoacilo, -SO₂R', -SO₂-NR"-CH₂)_nW, -NHSO₂R', -NR"SO₂R' o SR' donde R' y R" son independientemente amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquilo C₁-C₆)amino, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, o (b) -(CH₂)_nW, donde W es cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo, heterocíclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 átomos de N, -SO₂R', -NHSO₂R', -NR"SO₂R' o SR', donde R' y R" son independientemente alquilo o cicloalquilo; en el que cada uno de dichos fenilo, arilo o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano o hidroxi;
- R¹ es H, ciano o halo; R² y R^{2'} son independientemente H, alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ en los que el alquilo, alcoxi o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;
- X es un enlace, -CO-, -CONH-, -SO₂-, -SONH-, o -(CH₂)_m-;
- R³ es H, alquilo C₁-C₄, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocíclico de 6 miembros que contiene 1-3 átomos de N, un heteroarilo de 5 miembros o heterocíclico que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 0-3 átomos de N, un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 10 miembros que contiene 1-4 átomos de N, un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 9 miembros que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 0-3 átomos de N, o un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 8 miembros que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 1-3 átomos de N o (c) 2 átomos de O o S y 0-2 átomos de N; en el que cada uno de dichos fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo, 1 sustituyente -Y-R⁴ y/o 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R⁵; con la condición de que cuando X es -CO- o -SO₂-, R³ no es H;
- Y es un enlace, -(CH₂)_m- u -O-;
- R⁴ es (a) H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, oxo, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸; (b) 45 fenilo o naftilo, dicho fenilo y naftilo están opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, -CN, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶,

COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸; o (c) un heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O y N, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, oxo, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸;

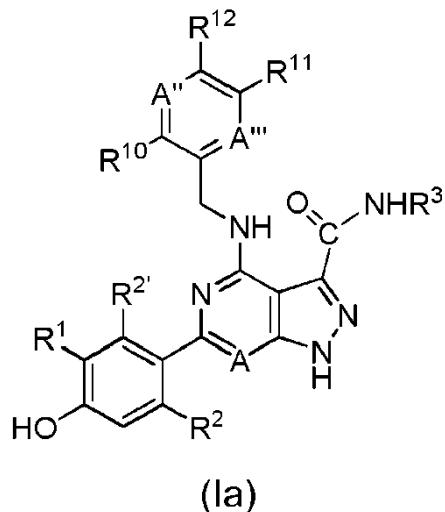
5 R⁵ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, ciano, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ o -NR⁶SO₂NR⁷R⁸;

10 R⁶ es H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con -NR⁷R⁸ o un heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O y N, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, ciano, hidroxi y ciano;

15 R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1-2 átomos de nitrógeno o 1 átomo de nitrógeno y 1 de oxígeno, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₈, halo, ciano, hidroxi, amino, (alquilo C₁-C₆)amino o di(alquil C₁-C₆)amino y dicho heterocíclico siendo el anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;

R⁹ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈; y, m y n son independientemente 0, 1, 2 o 3.

20 La invención proporciona un compuesto de fórmula (Ia) que tiene la estructura:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en el que:

25 A, A'' y A''' son independientemente C o N, donde C puede estar no sustituido o sustituido por halo o alquilo C₁-C₆; R¹ es H, ciano o halo;

R² y R^{2'} son independientemente H, alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₆, alquilitio C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ en los que el alquilo, alcoxi o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

30 R³ es H, alquilo C₁-C₄, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocíclico de 6 miembros que contiene 1-3 átomos de N, un heteroarilo de 5 miembros o heterocíclico que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 0-3 átomos de N, un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 10 miembros que contiene 1-4 átomos de N, un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 9 miembros que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 0-3 átomos de N, o un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 8 miembros que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 1-3 átomos de N o (c) 2 átomos de O o S y 0-2 átomos de N; en el que cada uno de dichos fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo, 1 sustituyente -Y-R⁴ y/o 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R⁵;

35 Y es un enlace, -(CH₂)_m- o -O-;

R⁴ es (a) H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, oxo, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸; (b)

fenilo o naftilo, dicho fenilo y naftilo están opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, -CN, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸; o (c) un heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O y N, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, oxo, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸;

R⁵ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, ciano, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ o -NR⁶SO₂NR⁷R⁸;

R⁶ es H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con -NR⁷R⁸ o un heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O y N, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, hidroxi y ciano;

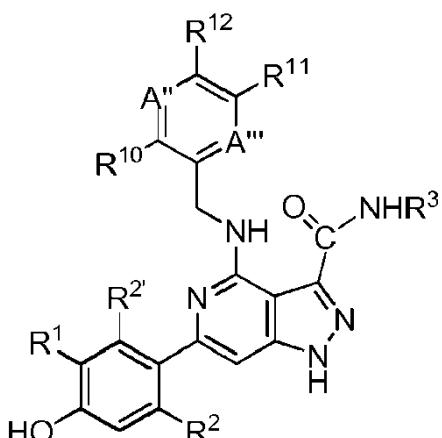
R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1-2 átomos de nitrógeno o 1 átomo de nitrógeno y 1 de oxígeno, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₈, halo, ciano, hidroxi, amino, (alquilo C₁-C₆)amino o di(alquilo C₁-C₆)amino y dicho heterocíclico siendo el anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;

R⁹ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;

R¹⁰ es -NHSO₂-R', -NR"SO₂-R' o SR' donde R' y R" son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquilo C₁-C₆)amino, heterocíclico, -(CH₂)_n-W', donde W' es hidroxi, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo, heterocíclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 átomos de N y/u O en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo, naftilo o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por fenilo, heteroarilo, heterocíclico, halo, ciano, hidroxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, -SO₂-R', -NHSO₂-R', -NR"SO₂-R' o SR' donde R' y R" son independientemente fenilo, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;

R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente H, hidroxi, halo, ciano, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈; y, m y n son independientemente 0, 1, 2 o 3.

La invención proporciona además un compuesto de fórmula (Ib) que tiene la estructura:



(Ib)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en el que:

A" y A'" son independientemente C o N, donde C puede estar no sustituido o sustituido con halo o alquilo C₁-C₆;

R¹ es H, ciano o halo;

R² y R^{2'} son independientemente H, alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₆, alquilitio C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ en los que el alquilo, alcoxi o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

5 R³ es H, alquilo C₁-C₄, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocíclico de 6 miembros que contiene 1-3 átomos de N, un heteroarilo de 5 miembros o heterocíclico que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 0-3 átomos de N, un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 10 miembros que contiene 1-4 átomos de N, un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 9 miembros que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 0-3 átomos de N, o un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 8 miembros que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 1-3 átomos de N o (c) 2 átomos de O o S y 0-2 átomos de N; en el que cada uno de dichos fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo, 1 sustituyente -Y-R⁴ y/o 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R⁵;

10 Y es un enlace, -(CH₂)_m- u -O-;

15 R⁴ es (a) H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, oxo, -OR⁶, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸; (b) fenilo o naftilo, dicho fenilo y naftilo están opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, -CN, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸; o (c) un heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O y N, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, oxo, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸;

20 R⁵ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, ciano, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ o -NR⁶SO₂NR⁷R⁸;

25 R⁶ es H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con -NR⁷R⁸ o un heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O y N, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, hidroxi y ciano;

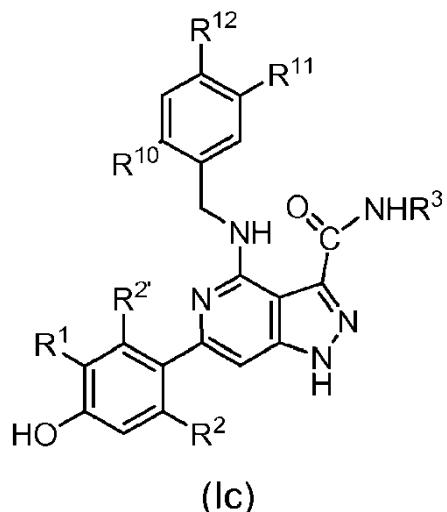
30 R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado de 4-, 5- o 6- miembros que contiene 1-2 átomos de nitrógeno o 1 átomo de nitrógeno y 1 de oxígeno, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₈, halo, ciano, hidroxi, amino, (alquilo C₁-C₆)amino o di(alquilo C₁-C₆)amino y dicho heterocíclico siendo el anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;

35 R⁹ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈:

40 R¹⁰ es -NHSO₂-R', -NR"SO₂-R' o SR' donde R' y R" son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquilo C₁-C₆)amino, heterocíclico, -(CH₂)_n-W', donde W' es hidroxi, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo, heterocíclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 átomos de N y/u O en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo, naftilo o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por fenilo, heteroarilo, heterocíclico, halo, ciano, hidroxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, -SO₂-R', -NHSO₂-R', -NR"SO₂-R' o SR' donde R' y R" son independientemente fenilo, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;

45 R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente H, hidroxi, halo, ciano, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈; y, m y n son independientemente 0, 1, 2 o 3. En otra realización, la invención proporciona el compuesto de fórmula Ib en el que R¹⁰ es -NR"SO₂-R' y R' y R" son ambos alquilo C₁-C₆.

45 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (Ic) que tiene la estructura:



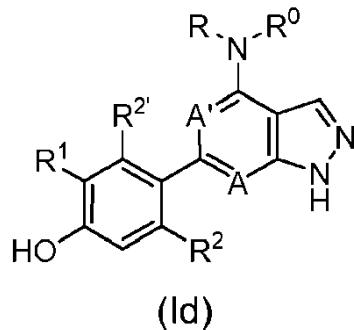
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en el que:

- R¹ es H, ciano o halo;
- 5 R² y R^{2'} son independientemente H, alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ en los que el alquilo, alcoxi o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;
- 10 R³ es H, alquilo C₁-C₄, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocíclico de 6 miembros que contiene 1-3 átomos de N, un heteroarilo de 5 miembros o heterocíclico que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 0-3 átomos de N, un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 10 miembros que contiene 1-4 átomos de N, un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 9 miembros que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 0-3 átomos de N, o un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 8 miembros que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 1-3 átomos de N o (c) 2 átomos de O o S y 0-2 átomos de N; en el que cada uno de dichos fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo, 1 sustituyente -Y-R⁴ y/o 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R⁵;
- 15 Y es un enlace, -(CH₂)_m- o -O-;
- 20 R⁴ es (a) H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, oxo, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸; (b) fenilo o naftilo, dicho fenilo y naftilo están opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, -CN, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸; o (c) un heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O y N, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, oxo, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸;
- 25 R⁵ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, ciano, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ o -NR⁶SO₂NR⁷R⁸;
- 30 R⁶ es H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con -NR⁷R⁸ o un heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O y N, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, ciano, hidroxi y ciano;
- 35 R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1-2 átomos de nitrógeno o 1 átomo de nitrógeno y 1 de oxígeno, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₈, halo, ciano, hidroxi, amino, (alquilo C₁-C₆)amino o di(alquil C₁-C₆)amino y dicho heterocíclico siendo el anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈; R⁹ es C₁-C₆ alquilo o cicloalquilo C₃-C₈;
- 40 R¹⁰ es -NHSO₂-R', -NR"SO₂-R' o SR' donde R' y R" son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquilo C₁-C₆)amino, heterocíclico, -(CH₂)_n-W', donde W' es hidroxi, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo, heterocíclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1-3

átomos de N y/u O en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo, naftilo o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por fenilo, heteroarilo, heterocíclico, halo, ciano, hidroxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, -SO₂R', -NHSO₂R', -NR"SO₂R' o SR' donde R' y R" son independientemente fenilo, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;

- 5 R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente H, hidroxi, halo, ciano, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈; y, m y n son independientemente 0, 1, 2 o 3. En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula Ic en la que R¹⁰ es -NR"SO₂R' y R' y R" son ambos alquilo C₁-C₆.

También se describe un compuesto de fórmula (Id) que tiene la estructura:



- 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en el que:

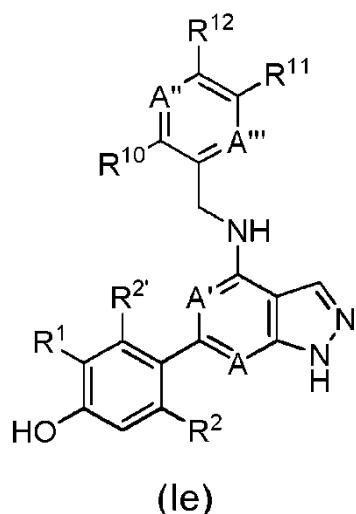
A y A' son independientemente C o N, donde C puede estar sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₆:

- 15 R y R⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, hidroxi(alquilo C₁-C₆), fenilo(alquilo C₁-C₆) y -(CH₂)_nW, donde W es cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterocíclico que contiene 1-3 átomos de N, S y/u O, -SO₂R', -NHSO₂R', -NR"SO₂R' y SR', donde R' y R" son independientemente alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquilo C₁-C₆)amino, fenilo, heteroarilo o heterocíclico; en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo, naftilo o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por fenilo, heteroarilo, heterocíclico, halo, ciano, hidroxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, -SO₂R', -CONR'R", NR'COR", -NR'CONR'R", -NR'CO₂R", -(CH₂)_nSO₂R', -NHSO₂R', -NR"SO₂R' o SR' donde R' y R" son independientemente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, amino, hidroxialquilamino, heterocíclico, o -(CH₂)_nW', donde W' es hidroxi, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo, heterocíclico, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 átomos de N, S y/o O;
- 20

- 25 o, R y R⁰ y el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico que puede estar no sustituido o sustituido por (a) halo, hidroxi, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)alcoxi C₁-C₆, arilo (alcoxi C₁-C₆), ariloxi, amino, aminoacilo, alquilaminoacilo C₁-C₆, arilalquilaminoacilo, di(alquilo C₁-C₆)aminoacilo, -SO₂R', -SO₂-NR"-(CH₂)_nW, -NHSO₂R', -NR"SO₂R' o SR' donde R' y R" son independientemente amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquilo C₁-C₆)amino, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, o (b) -(CH₂)_nW, donde W es cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo, heterocíclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 átomos de N, -SO₂R', -NHSO₂R', -NR"SO₂R' o SR', donde R' y R" son independientemente alquilo o cicloalquilo; en el que cada uno de dichos fenilo, arilo o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano o hidroxi;
- 30

R¹ es H, ciano o halo; R² y R²' son independientemente H, alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ en los que el alquilo, alcoxi o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; y, n es 0, 1, 2 o 3.

- 35 También se describe un compuesto de fórmula (Ie) que tiene la estructura:



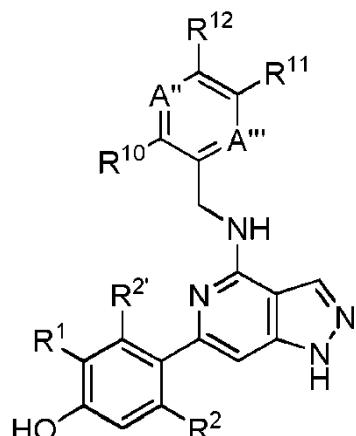
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en el que:

5 A, A', A'' y A''' son independientemente C o N, donde C puede estar no sustituido o sustituido por halo o alquilo C₁-C₆; R¹ es H, ciano o halo;

R² y R^{2'} son independientemente H, alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ en los que el alquilo, alcoxi o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

R¹⁰ es -NHSO₂-R', -NR"SO₂-R' o SR' donde R' y R" son independientemente alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈; y,

10 R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente H, hidroxi, halo, ciano, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈. También se describe un compuesto que tiene la estructura:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en el que:

15 A'' y A''' son independientemente C o N, donde C puede estar no sustituido o sustituido con halo o alquilo C₁-C₆;

R¹ es H, ciano o halo;

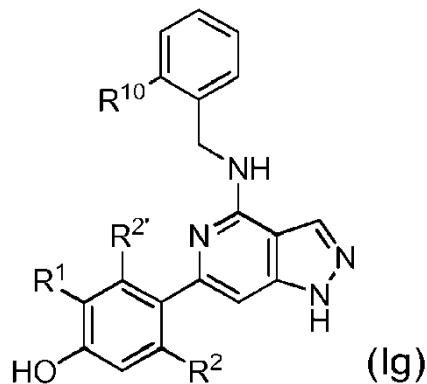
R² y R^{2'} son independientemente H, alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ en los que el alquilo, alcoxi o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

20 R¹⁰ es -NHSO₂-R', -NR"SO₂-R' o SR' donde R' y R" son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquilo C₁-C₆)amino, heterocíclico, -(CH₂)_n-W', donde W' es hidroxi, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo, heterocíclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1-3

átomos de N y/u O en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo, naftilo o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por fenilo, heteroarilo, heterocíclico, halo, ciano, hidroxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, -SO₂-R', -NHSO₂-R', -NR"SO₂-R' o SR' donde R' y R" son independientemente fenilo, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;

- 5 R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente H, hidroxi, halo, ciano, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈; y, m y n son independientemente 0, 1, 2 o 3.

También se describe un compuesto de fórmula (Ig) que tiene la estructura:



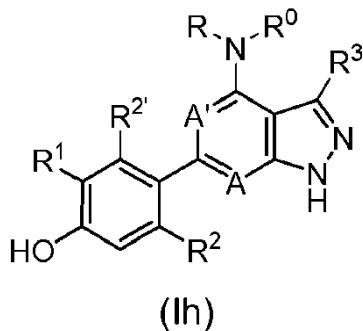
- 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en el que:

R¹ es H, ciano o halo;

R² y R^{2'} son independientemente H, alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ en los que el alquilo, alcoxi o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

- 15 R¹⁰ es -NHSO₂-R', -NR"SO₂-R' o SR' donde R' y R" son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquilo C₁-C₆)amino, heterocíclico, -(CH₂)_n-W', donde W' es hidroxi, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo, heterocíclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 átomos de N y/u O en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo, naftilo o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por fenilo, heteroarilo, heterocíclico, halo, ciano, hidroxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, -SO₂-R', -NHSO₂-R', -NR"SO₂-R' o SR' donde R' y R" son independientemente fenilo, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈; y, n es 0, 1, 2 o 3. También se describe el compuesto de fórmula Ig en el que R¹⁰ es -NR"SO₂-R' y R' y R" son ambos alquilo C₁-C₆.

También se describe un compuesto de fórmula (Ih) que tiene la estructura:



- 25 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en el que:

A y A' son independientemente C o N, donde C puede estar no sustituido o sustituido con halo o alquilo C₁-C₆; R y R⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, hidroxi (alquilo C₁-C₆), fenilo(alquilo C₁-C₆) y -(CH₂)_nW, donde W es cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterocíclico que contiene 1-3 átomos de N, S y/u O, -SO₂-R', -NHSO₂-R', -NR"SO₂-R' y SR', donde R' y R" son independientemente alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquilo C₁-C₆)amino, fenilo, heteroarilo o heterocíclico; en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo, naftilo o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por fenilo, heteroarilo, heterocíclico, halo, ciano, hidroxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, -SO₂-R', -CONR'R", NR'COR", -

NR'CONR'R", -NR'CO₂R", -(CH₂)_n-SO₂-R', -NHSO₂-R', -NR"SO₂-R' o SR' donde R' y R" son independientemente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, amino, hidroxialquilamino, heterocíclico, o -(CH₂)_n-W', donde W' es hidroxi, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo, heterocíclico, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 átomos de N, S y/o O;

5 o, R y R⁰ y el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico que puede estar no sustituido o sustituido por (a) halo, hidroxi, heteroarilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)alcoxi C₁-C₆, arilo (alcoxi C₁-C₆), ariloxi, amino, aminoacilo, alquilaminoacilo C₁-C₆, arilalquilaminoacilo, di(alquilo C₁-C₆)aminoacilo, -SO₂-R', -SO₂-NR"-(CH₂)_nW, -NHSO₂-R', -NR"SO₂-R' o SR' donde R' y R" son independientemente amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquilo C₁-C₆)amino, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, o (b) -(CH₂)_nW, donde W es cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo, heterocíclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 átomos de N, -SO₂-R', -NHSO₂-R', -NR"SO₂-R' o SR', donde R' y R" son independientemente alquilo o cicloalquilo; en el que cada uno de dichos fenilo, arilo o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano o hidroxi;

R¹ es H, ciano o halo;

15 R² y R² son independientemente H, alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ en los que el alquilo, alcoxi o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

20 R³ es H, alquilo C₁-C₄, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocíclico de 6 miembros que contiene 1-3 átomos de N, un heteroarilo de 5 miembros o heterocíclico que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 0-3 átomos de N, un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 10 miembros que contiene 1-4 átomos de N, un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 9 miembros que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 0-3 átomos de N, o un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 8 miembros que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 1-3 átomos de N o (c) 2 átomos de O o S y 0-2 átomos de N; en el que cada uno de dichos fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo, 1 sustituyente -Y-R⁴ y/o 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R⁵; con la condición de que cuando X es -CO- o -SO₂-; R³ no es H;

25 Y es un enlace, -(CH₂)_m- o -O-;

30 R⁴ es (a) H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, oxo, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸; (b) fenilo o naftilo, dicho fenilo y naftilo están opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, -CN, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸; o (c) un heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O y N, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, oxo, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸;

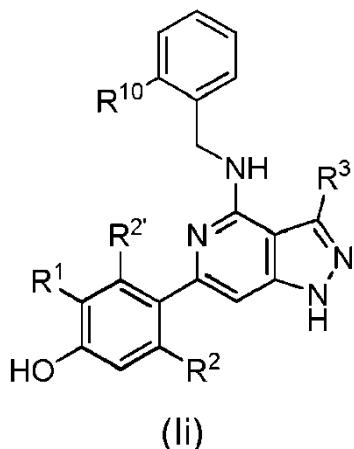
35 R⁵ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, halo, -CN, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ o -NR⁶SO₂NR⁷R⁸;

40 R⁶ es H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con -NR⁷R⁸ o un heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O y N, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, hidroxi y ciano;

45 R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1-2 átomos de nitrógeno o 1 átomo de nitrógeno y 1 de oxígeno, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₈, halo, ciano, hidroxi, amino, (alquilo C₁-C₆)amino o di(alquilo C₁-C₆)amino y dicho heterocíclico siendo el anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;

50 R⁹ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈; y, m y n son independientemente 0, 1, 2 o 3. También se describe el compuesto de fórmula I_h en el que R¹⁰ es -NR"SO₂-R' y R' y R" son ambos alquilo C₁-C₆.

También se describe un compuesto de fórmula (II) que tiene la estructura:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en el que:

R¹ es H, ciano o halo;

5 R² y R^{2'} son independientemente H, alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ en los que el alquilo, alcoxi o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

10 R³ es H, alquilo C₁-C₄, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocíclico de 6 miembros que contiene 1-3 átomos de N, un heteroarilo de 5 miembros o heterocíclico que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 0-3 átomos de N, un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 10 miembros que contiene 1-4 átomos de N, un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 9 miembros que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 0-3 átomos de N, o un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 8 miembros que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 1-3 átomos de N o (c) 2 átomos de O o S y 0-2 átomos de N; en el que cada uno de dichos fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo, 1 sustituyente -Y-R⁴ y/o 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R⁵;

15 Y es un enlace, -(CH₂)_m- o -O-;

R⁴ es (a) H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, oxo, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸; (b) fenilo o naftilo, dicho fenilo y naftilo están opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, ciano, , -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸; o (c) un heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O y N, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, ciano, oxo, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸;

25 R⁵ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, -CN, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ o -NR⁶SO₂NR⁷R⁸;

30 R⁶ es H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con -NR⁷R⁸ o un heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O y N, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, hidroxi y ciano;

35 R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1-2 átomos de nitrógeno o 1 átomo de nitrógeno y 1 de oxígeno, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₈, halo, ciano, hidroxi, amino, (alquilo C₁-C₆)amino o di(alquilo C₁-C₆)amino y dicho heterocíclico siendo el anillo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;

40 R⁹ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;

R¹⁰ es -NHSO₂-R', -NR"SO₂-R' o SR' donde R' y R" son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquilo C₁-C₆)amino, heterocíclico, - (CH₂)_n-W', donde W' es hidroxi, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo, heterocíclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 átomos de N y/u O en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo, naftilo o heteroarilo

puede estar sin sustituir o sustituido por fenilo, heteroarilo, heterocíclico, halo, ciano, hidroxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, -SO₂-R', -NHSO₂-R', -NR"SO₂-R' o SR' donde R' y R" son independientemente fenilo, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈; y, m y n son independientemente 0, 1, 2 o 3.

También se describe un compuesto de fórmula Ig en el que R¹⁰ es -NR"SO₂-R' y R' y R" son ambos alquilo C₁-C₆.

5 En realizaciones específicas, la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

4-(2-[etil(etilsulfonil)amino]bencil)amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-carboxamida;

4-(2-[etil(etilsulfonil)amino]bencil)amino)-6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

10 6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(2-[(etilsulfonil)(metil)amino]bencil)amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

4-(5-cloro-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

15 6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(5-fluoro-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(2-fluoro-6-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

20 6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(2-[etil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

4-(2-[etil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoro-etyl)fenil]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

25 4-(2-[(etilsulfonil)(metil)amino]bencil)amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-(5-fluoro-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

30 4-(5-cloro-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metilo-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-(2-fluoro-6-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

35 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-(2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)-amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-4-(2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)-amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

40 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-(2-[metil(metilsulfonil)-amino]bencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-4-(2-[metil(fenilsulfonil)amino]bencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

45 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-(2-[metil(fenilsulfonil)amino]bencil)-amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-(2-[2-hidroxietil](metilsulfonil)-amino]bencil)amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-(2-[metil(fenilsulfonil)amino]bencil)-amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

45 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-(2-[2-hidroxietil](metilsulfonil)-amino]bencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)-amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

- 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-({4-hidroxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}-amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-({5-hidroxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}-amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 5 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-[(2-{[(3-hidroxifenil)sulfonil](metil)-amino}bencil)amino]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-({4-hidroxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)-N-metil-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 10 4-({2-[etil(metilsulfonil)amino]-5-hidroxibencil}amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-({5-hidroxi-2-[metil(fenilsulfonil)-amino]bencil}amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 15 4-({2-[etil(fenilsulfonil)amino]-5-hidroxibencil}amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-4-({2-[metil(metilsulfonil)amino]-bencil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-({2-[metil(fenilsulfonil)amino]bencil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxannida;
- 20 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-({4-hidroxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-({5-hidroxi-2-[metil(fenilsulfonil)-amino]bencil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 25 4-({2-[etil(fenilsulfonil)amino]-5-hidroxibencil}amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[(3-[metil(fenilsulfonil)amino]pirazin-2-il)metil]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 4-[(3-[etil(metilsulfonil)amino]pirazin-2-il)metil]amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 30 N-etyl-4-[(3-[etil(metilsulfonil)amino]pirazin-2-il)metil]amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetilo)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-({2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[(4-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 35 6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-4-[(2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-({5-metoxi-2-[metil(metilsulfonil)-amino]bencil}amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 40 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[(3-[metil(metilsulfonil)amino]pirazin-2-il)metil]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 4-[(2-[etil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[(2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 45 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-({5-hidroxi-2-[metil(piridin-3-ilsulfonil)amino]bencil}amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[(3-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-2-il)metil]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-((2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-N-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

5 6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-metil-4-((2-(N-metil-1H-pirazol-4-sulfonamido)bencilo)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-[(2-{[(2-metoxietil)sulfonil]}(metil)amino)bencil]amino]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

10 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-({2-[metil(piridin-3-ilsulfonil)amino]bencil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-[(2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino]1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

15 4-[(2-[etil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-{{2-(metil[{6-(morfolin-4-il)}piridin-3-il}sulfonil]amino)bencil}amino}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

20 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-{{2-(metil[{3-(morfolin-4-il)}propil}sulfonil]amino)bencil}amino}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[(5-metil-2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

25 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[(2-{metil[{6-metilpiridin-3-il}sulfonil]amino}bencil)amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-[(2-{metil[{6-metilpiridin-3-il}sulfonil]amino}bencil)amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

30 4-[(5-cloro-2-[etil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetilo)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

4-[(5-cloro-2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetilo)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-4-((2-[metil(sulfamoil)amino]bencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

35 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-{6-[(2-hidroxietil)amino]piridin-3-il}-4-({5-hidroxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxannida;

6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-((2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-N-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

40 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-((2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-[(5-fluoro-2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

4-[(2-[etil(metilsulfonil)amino]-5-fluoropiridin-3-il)metil]amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetilo)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

45 4-[(3-[etil(metilsulfonil)amino]pirazin-2-il)metil]amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-({5-metil-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 4-((2-(N-etiletilsulfonamido)bencil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 5 4-((2-(N-etilmetsulfonamido)-5-fluorobencil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoro-etyl)fenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 4-((5-cloro-2-(N-etilmetsulfonamido)bencil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoro-etyl)fenil)-1H-pirazolo[4,3-c] piridin-3-carboxamida;
- 10 6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((2-(N-metiletil-sulfonamido)bencil)-amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((5-metil-2-(N-metilmetsulfonamido)piridin-3-il)metilo)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 15 4-[({2-[etil(metilsulfonil)amino]-5-metilpiridin-3-il}metil)amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetilo)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-({5-fluoro-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 20 4-({5-cloro-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 4-({2-[etil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 25 4-([5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-({5-hidroxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-(2-etyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-4-((2-(N-metilmetsulfonamido)bencil)-amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida;
- 30 6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-metil-4-((2-(N-metilmetsulfonamido)bencil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxannida;
- 6-(2-etyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-((2-(N-metilfenilsulfonamido)bencil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida;
- 35 6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((2-(N-metilfenilsulfonamido)-bencil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida;
- 6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((5-hidroxi-2-(N-metilmetsulfonamido)bencil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida;
- 40 6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((2-(N-metilmetsulfonamido)bencil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida;
- 6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((2-(N-(2-hidroxietil)metil-sulfonamido)bencil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida;
- 45 6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((2-(N-(2-hidroxietil)metilsulfonamido)bencil)amino)-N-metil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-3-carboxamida;
- 4-((2-(N-etilmetsulfonamido)bencil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil)-N-metil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-3-carboxamida;

4-((5-fluoro-2-(N-metilmetsulfonamido)bencil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fénol)-N-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida;

4-((2-(N-etilfenilsulfonamido)-5-hidroxibencil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fénol)-N-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida;

5 4-((2-(N-metilfenilsulfonamido)-5-hidroxibencil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fénol)-N-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida;

4-((2-(N-etilfenilsulfonamido)-5-hidroxibencil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fénol)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida;

10 4-((2-(N-metilfenilsulfonamido)-5-hidroxibencil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fénol)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxannuro;

6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fénol)-N-metil-4-((2-(metil(sulfamoil)amino)bencil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida; y

6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fénol)-N-metil-4-((2-(metil(N-metilsulfamoil)amino)bencil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida;

15 Realizaciones preferidas de la invención incluyen:

4-({2-[etilsulfonil](metil)amino}bencil)amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fénol]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxanida;

4-({2-[etil(etilsulfonil)amino}bencil)amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fénol]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

20 4-({2-[etil(metilsulfonil)amino}-5-metilbencil)amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fénol]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

4-({2-[etil(metilsulfonil)amino}-5-fluorobencil)amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fénol]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

25 4-({2-[etil(metilsulfonil)amino}bencil)amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fénol]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

4-({5-cloro-2-[etil(metilsulfonil)amino}bencil)amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fénol]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fénol]-N-metil-4-({2-[metil(metilsulfonil)amino}bencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

30 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fénol]-4-({5-fluoro-2-[metil(metilsulfonil)amino}bencil)amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fénol]-4-({5-fluoro-2-[metil(metilsulfonil)amino}bencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida; y,

35 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fénol]-4-({2-[metil(metilsulfonil)amino}bencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

o, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Las realizaciones más preferidas de la invención incluyen 4-({2-[etilsulfonil]-(metil)amino}bencil)amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetilo)fénol]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida,

4-({2-[etil(etilsulfonil)amino}bencil)amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fénol]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-

40 carboxamida, 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoro-etyl)fénol]-4-({2-[metil(metilsulfonil)amino}bencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida, 4-({2-[etil(metilsulfonilo)amino}-5-fluorobenz-il)amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoro-etyl)fénol]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida, 4-({2-[etil(metilsulfonil)amino}bencil)amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fénol]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 En otros aspectos, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende cualquier pirazolopiridina y compuesto de pirazolopirimidina expuestos en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento también se describe un procedimiento para tratar una enfermedad o afección para la cual se indica un inhibidor de JAK, en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto expuesto en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal.

- 5 La presente invención proporciona además compuestos para usar en un procedimiento para tratar una enfermedad o afección seleccionada entre rinitis alérgica, congestión nasal, rinorrea, rinitis perenne, inflamación nasal, asma de todos los tipos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias pequeñas, enfisema, neumonía eosinofílica crónica, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otro tratamiento farmacológico, enfermedad vascular pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, lesión pulmonar aguda, bronquiectasia, sinusitis, conjuntivitis alérgica, fibrosis pulmonar idiopática o dermatitis atópica, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto expuesto en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal.
- 10 15 La presente invención también proporciona compuestos para uso en un procedimiento para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto expuesto en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal.
- 20 La presente invención también proporciona compuestos para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o afección seleccionada entre inflamación, neuroinflamación, artritis, artritis reumatoide, espondiloartropatías, lupus sistémico eritematoso, artritis, osteoartritis, artritis gotosa, dolor, fiebre, sarcoidosis pulmonar, silicosis, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, infarto de miocardio, trombosis, insuficiencia cardíaca congestiva y lesión por reperfusión cardíaca, cardiomiopatía, accidente cerebrovascular, isquemia, lesión por reperfusión, edema cerebral, traumatismo cerebral, neurodegeneración, enfermedad hepática, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, nefritis, retinitis, retinopatía, degeneración macular, glaucoma, diabetes (tipo 1 y tipo 2), neuropatía diabética, infección viral y bacteriana, mialgia, choque endotóxico, síndrome de choque tóxico, enfermedad autoinmune, osteoporosis, esclerosis múltiple, endometriosis, cólicos menstruales, vaginitis, candidiasis, cáncer, fibrosis, obesidad, distrofia muscular, polimiositis, enfermedad de Alzheimer, enrojecimiento de la piel, eczema, psoriasis, dermatitis atópica y quemaduras solares, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto expuesto en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal.
- 25 30

La enfermedad o afección para la cual está indicado un inhibidor de JAK es preferiblemente una afección alérgica o respiratoria como rinitis alérgica, congestión nasal, rinorrea, rinitis perenne, inflamación nasal, asma de todos los tipos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias pequeñas, enfisema, neumonía eosinofílica crónica, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otro tratamiento farmacológico, enfermedad vascular pulmonar (incluida hipertensión arterial pulmonar), lesión pulmonar aguda, bronquiectasis, sinusitis, conjuntivitis alérgica, fibrosis pulmonar idiopática o dermatitis atópica, en particular asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en particular enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Otras enfermedades y afecciones de interés son la inflamación (incluida la neuroinflamación), la artritis (incluida la artritis reumatoide, espondiloartropatía, artritis sistémica del lupus eritematoso, osteoartritis y la artritis gotosa), dolor, fiebre, sarcoidosis pulmonar, silicosis, enfermedad cardiovascular (incluida la atherosclerosis, infarto de miocardio, trombosis, insuficiencia cardíaca congestiva y lesión por reperfusión cardíaca), cardiomiopatía, accidente cerebrovascular, isquemia, lesión por reperfusión, edema cerebral, trauma cerebral, neurodegeneración, enfermedad hepática, enfermedad inflamatoria del intestino (incluida la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), nefritis, retinitis, retinopatía, degeneración macular, glaucoma, diabetes (incluyendo diabetes tipo 1 y tipo 2), neuropatía diabética, infección viral y bacteriana, mialgia, choque endotóxico, síndrome de choque tóxico, enfermedad autoinmune, osteoporosis, esclerosis múltiple, endometriosis, cólicos menstruales, vaginitis, candidiasis, cáncer, fibrosis, obesidad, distrofia muscular, polimiositis, enfermedad de Alzheimer, enrojecimiento de la piel, eczema, psoriasis, dermatitis atópica y quemaduras solares.

Los tipos de asma incluyen asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma mediada por IgE bronquial atópica, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca causada por trastornos patofisiológicos, asma extrínseca causada por factores ambientales, asma esencial de causa desconocida o no aparentes, asma bronquítica, asma enfisematosas, asma inducida por ejercicio, asma inducida por alérgenos, asma inducida por aire frío, asma ocupacional, asma infecciosa causada por infección bacteriana, micótica, protozoaria o viral, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome del niño sibilante y bronquiolitis.

El tratamiento del asma incluye el tratamiento paliativo para los síntomas y afecciones del asma como sibilancias, tos, falta de aire al respirar, opresión en el pecho, respiración superficial o rápida, aleteo nasal (el tamaño de las fosas nasales aumenta con la respiración), retracciones (área del cuello y entre o debajo de las costillas se mueve

hacia adentro con la respiración), cianosis (tinte gris o azulado en la piel, comenzando alrededor de la boca), secreción nasal o congestión nasal y dolor de cabeza.

También se describen cualquiera de los usos, procedimientos o composiciones como se definió anteriormente en los que el compuesto de fórmula (I)-(II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, se usa en combinación con otro compuesto farmacológicamente activo, en particular una de las clases definidas funcionalmente o compuestos específicos que se enumeran a continuación. En general, los compuestos de la combinación se administrarán juntos como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 5 Los agentes adecuados para uso en terapia de combinación con un compuesto de fórmula (I)-(II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, particularmente en el tratamiento de enfermedades respiratorias, incluyen: una 5-lipoxigenasa antagonista de la proteína activadora (FLAP); un antagonista de leucotrienos (LTRA) tal como un antagonista de LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄, CysLT₁ o CysLT₂, por ejemplo, montelukast o zafirlukast; un antagonista del receptor de histamina, tal como un antagonista del receptor de histamina tipo 1 o un antagonista del receptor de histamina tipo 2, por ejemplo, loratadina, fexofenadina, desloratadina, levocetirizina, metapirileno o cetirizina; un agonista de los receptores adrenérgicos α₁ o un agonista de los receptores adrenérgicos α₂, por ejemplo, fenilefrina, metoxamina, oximetazolina o metilnorefrina; un antagonista del receptor muscarínico M₃, por ejemplo, tiotropio o ipratropio; un antagonista del receptor M₃ muscarínico dual/agonista β₂; un inhibidor de PDE, tal como un inhibidor de PDE3, un inhibidor de PDE4 o un inhibidor de PDE5, por ejemplo, teofilina, sildenafil, vardenafil, tadalafilo, ibudilast, cilomilast o roflumilast; cromoglicato de sodio o nedocromil de sodio; un inhibidor de la ciclooxygenasa (COX), como un inhibidor no selectivo (por ejemplo, aspirina o ibuprofeno) o un inhibidor selectivo (por ejemplo, celecoxib o valdecoxib); un glucocorticosteroide, por ejemplo, fluticasona, mometasona, dexametasona, prednisolona, budesonida, ciclesonida o beclametasona; un anticuerpo monoclonal antiinflamatorio, por ejemplo, infliximab, adalimumab, tanezumab, ranibizumab, bevacizumab o mepolizumab; un agonista β₂, por ejemplo, salmeterol, albuterol, salbutamol, fenoterol o formoterol, particularmente un agonista β₂ de acción prolongada; un antagonista de la integrina, por ejemplo, natalizumab; un inhibidor de la molécula de adhesión, tal como un antagonista de VLA-4; un antagonista del receptor quinina B₁ o B₂; un agente inmunosupresor, como un inhibidor de la vía de la IgE (por ejemplo, omalizumab) o ciclosporina; un inhibidor de metaloproteasa de matriz (MMP), tal como un inhibidor de MMP-9 o MMP-12; un antagonista del receptor de taquiquinina NK₁, NK₂ o NK₃; un inhibidor de la proteasa, tal como un inhibidor de la elastasa, quimasa o cateopsina G; un agonista del receptor A_{2a} de adenosina; un antagonista del receptor A_{2b} de adenosina; un inhibidor de la uroquinasa; un agonista del receptor de dopamina (por ejemplo, ropinirol), particularmente un agonista del receptor D₂ de dopamina (por ejemplo, bromocriptina); un modulador de la ruta de NPKB, tal como un inhibidor de IKK; un modulador adicional de una vía de señalización de citoquinas, tal como un inhibidor de la quinasa JAK, quinasa syk, quinasa p38, quinasa SPHK-1, quinasa Rho, EGF-R o MK-2; un agente mucolítico, mucocinético o antitusivo; un antibiótico; un agente antiviral; una vacuna; una quimioquina un bloqueador del canal de sodio epitelial (ENaC) o un inhibidor del canal de sodio epitelial (ENaC); un agonista del receptor de nucleótidos, tal como un agonista de P2Y2; un inhibidor de tromboxano; niacina; un inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO), por ejemplo, Zileuton; un factor de adhesión, tal como VLAM, ICAM o ELAM; un antagonista del receptor CTRH2 (DP₂); un antagonista del receptor de prostaglandina D₂ (DP₁); un inhibidor de la prostaglandina D2 sintasa hematopoyética (HPGDS); interferón-β; un receptor de TNF humano soluble, por ejemplo, Etanercept; un inhibidor de HDAC; un inhibidor de la fosfoinositido 3-quinasa gamma (PI3Kγ); un inhibidor de la fosfoinositida 3-quinasa delta (PI3Kδ); un antagonista del receptor CXCR-1 o CXCR-2; un inhibidor de IRAK-4; y un inhibidor de TLR-4 o TLR-9, que incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos específicamente nombrados y los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y sales específicamente nombrados.
- 10 45 Además de ser útiles para el tratamiento humano, los compuestos de fórmula (I)-(II) también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja.

Descripción detallada de la invención

Los términos científicos y técnicos utilizados en relación con la presente invención, a menos que se definan de otro modo en este documento, tienen los significados que entienden comúnmente los expertos en la técnica.

- 50 La expresión "terapéuticamente eficaz" pretende calificar la cantidad de compuesto o composición farmacéutica, o la cantidad combinada de ingredientes activos en el caso de terapia de combinación. Esta cantidad o cantidad combinada logrará el objetivo de tratar la condición relevante.

55 El término "tratamiento", como se usa en el presente documento para describir la presente invención y, a menos que esté calificado de otra manera, significa la administración del compuesto, la composición farmacéutica o la combinación para efectuar un tratamiento preventivo, paliativo, de apoyo, restaurativo o curativo. El término tratamiento abarca cualquier mejora objetiva o subjetiva en un sujeto con respecto a una condición o enfermedad relevante.

El término "tratamiento preventivo", como se usa en el presente documento para describir la presente invención, significa que el compuesto, la composición farmacéutica o la combinación se administran a un sujeto para inhibir o

evitar que la condición relevante ocurra en un sujeto, particularmente en un sujeto o miembro de una población que está significativamente predispuesta a la condición relevante.

El término "tratamiento paliativo", como se usa en el presente documento para describir la presente invención, significa que el compuesto, la composición farmacéutica o la combinación se administran a un sujeto para remediar los signos y/o síntomas de una afección, sin modificar necesariamente la progresión de, o subyacente etiología de, la condición relevante.

El término "tratamiento de soporte", como se usa en el presente documento para describir la presente invención, significa que el compuesto, la composición farmacéutica o la combinación se administran a un sujeto como parte de un régimen de terapia, pero que dicha terapia no se limita a la administración del compuesto, composición o combinación farmacéutica. A menos que se indique expresamente lo contrario, el tratamiento de apoyo puede incluir un tratamiento preventivo, paliativo, restaurador o curativo, particularmente cuando los compuestos o composiciones farmacéuticas se combinan con otro componente de la terapia de apoyo.

El término "tratamiento restaurador", como se usa en el presente documento para describir la presente invención, significa que el compuesto, la composición farmacéutica o la combinación se administran a un sujeto para modificar la progresión o etiología subyacente de una afección. Ejemplos no limitantes incluyen un aumento en el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV 1) para trastornos pulmonares, disminución de la tasa de disminución de la función pulmonar con el tiempo, inhibición de la destrucción nerviosa progresiva, reducción de biomarcadores asociados y correlacionados con enfermedades o trastornos, una reducción en las recaídas, mejora en la calidad de vida, menor tiempo de permanencia en el hospital durante un evento de exacerbación aguda y similares.

El término "tratamiento curativo", como se usa en el presente documento para describir la presente invención, significa que el compuesto, la composición farmacéutica o la combinación se administran a un sujeto con el propósito de llevar la enfermedad o trastorno a una remisión completa, o que la enfermedad o trastorno es indetectable después de tal tratamiento.

El término "selectivo", cuando se usa para describir un ligando de receptor o inhibidor de enzima funcionalmente definido, significa selectivo para el subtipo de enzima o receptor definido en comparación con otros subtipos de enzima o receptor en la misma familia. Por ejemplo, un inhibidor selectivo de la PDE5 es un compuesto que inhibe el subtipo de enzima PDE5 con mayor potencia que cualquier otro subtipo de enzima PDE. Dicha selectividad es preferiblemente al menos 2 veces (como se mide utilizando ensayos de unión convencionales), más preferiblemente al menos 10 veces, lo más preferiblemente al menos 100 veces.

El término "alquilo", solo o en combinación, significa un grupo hidrocarburo acíclico saturado de fórmula C_nH_{2n+1} que puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, iso-amilo y hexilo. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono.

El contenido en átomos de carbono del alquilo y otras diversas unidades estructurales que contienen hidrocarburos se indica mediante un prefijo que designa un número inferior y superior de átomos de carbono en la unidad estructural, es decir, el prefijo C_i-C_j indica una unidad estructural del número entero " i " al entero " j " átomos de carbono, inclusive. Así, por ejemplo, alquilo C_1-C_6 se refiere a alquilo de uno a seis átomos de carbono, inclusive.

El término "hidroxi", como se usa en el presente documento, significa un radical OH.

Het³ es un heterociclo saturado o parcialmente saturado (es decir, no aromático) y puede unirse a través de un átomo de nitrógeno del anillo (cuando el heterociclo está unido a un átomo de carbono) o un átomo de carbono del anillo (en todos los casos). Igualmente, cuando está sustituido, el sustituyente puede estar ubicado en un átomo de nitrógeno del anillo (si el sustituyente está unido a través de un átomo de carbono) o un átomo de carbono del anillo (en todos los casos). Ejemplos específicos incluyen oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, piperazinilo, azepanilo, oxepanilo, oxazepanilo y diazepinilo.

El Het³ puede estar completamente saturado o parcialmente insaturado, es decir, puede tener uno o más grados de insaturación, pero puede no ser completamente aromático.

Het¹ es un heterociclo aromático y puede unirse mediante un átomo de carbono del anillo (en todos los casos) o un átomo de nitrógeno del anillo con una valencia apropiada (cuando el heterociclo está unido a un átomo de carbono). Igualmente, cuando está sustituido, el sustituyente puede ubicarse en un átomo de carbono del anillo (en todos los casos) o en un átomo de nitrógeno del anillo con una valencia apropiada (si el sustituyente está unido a través de un átomo de carbono). Ejemplos específicos incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

Het² es un heterociclo aromático y puede unirse mediante un átomo de carbono del anillo (en todos los casos) o un átomo de nitrógeno del anillo con una valencia adecuada (cuando el heterociclo está unido a un átomo de carbono).

Igualmente, cuando está sustituido, el sustituyente puede ubicarse en un átomo de carbono del anillo (en todos los casos) o en un átomo de nitrógeno del anillo con una valencia apropiada (si el sustituyente está unido a través de un átomo de carbono). Het² es aromático y, por lo tanto, es necesariamente un bicielo fusionado. Ejemplos específicos incluyen imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, pirrolo [2,3-c]piridilo, pirrolo[3,2-c]piridilo, pirrolo[3,2-b]piridilo, imidazo[4,5-b]piridilo, imidazo[4,5-c]piridilo, pirazolo[4,3-d]piridilo, pirazolo[4,3-c]piridilo, pirazolo[3,4-c]piridilo, pirazolo[3,4-b]piridilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, indolizinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-c]pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, 1,5-naftiridinilo, 2,6-naftiridinilo, 2,7-naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo, pirimido[5,4-d]pirimidinilo, pirazino[2,3-b]pirazinilo y pirimido[4,5-d]pirimidina.

El término "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarbonado saturado, monocíclico, de la fórmula C_nH_{2n-1} . Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. A menos que se especifique lo contrario, un grupo cicloalquilo comprende de 3 a 8 átomos de carbono.

15 El término "oxo" significa un oxígeno doblemente unido. El término "alcoxí" significa un radical que comprende un radical alquilo que está unido a un átomo de oxígeno, tal como un radical metoxi. Ejemplos de tales radicales incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y tert-butoxi. El término "halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

20 Como se usa en el presente documento, los términos "coadministración", "coadministrado" y "en combinación con", con referencia a una combinación de un compuesto de fórmula (I)-(II) y uno o más agentes terapéuticos, incluyen lo siguiente:

25 • la administración simultánea de dicha combinación de un compuesto de fórmula (I)-(II) y un agente terapéutico adicional a un paciente que necesita tratamiento, cuando dichos componentes se formulan juntos en una forma de dosificación única que libera dichos componentes sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente,

30 • la administración sustancialmente simultánea de una combinación de este tipo de un compuesto de fórmula (I)-(II) y un agente terapéutico adicional a un paciente que necesita tratamiento, cuando dichos componentes se formulan separados unos de otros en formas de dosificación separadas que se toman a sustancialmente al mismo tiempo por dicho paciente, con lo cual dichos componentes se liberan sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente,

35 • la administración secuencial de una combinación de este tipo de un compuesto de fórmula (I)-(II) y un agente terapéutico adicional a un paciente que necesita tratamiento, cuando dichos componentes se formulan entre sí en formas de dosificación separadas que se toman en forma consecutiva tiempos por dicho paciente con un intervalo de tiempo significativo entre cada administración, después de lo cual dichos componentes se liberan en tiempos sustancialmente diferentes a dicho paciente; y

40 • administración secuencial de una combinación de este tipo de un compuesto de fórmula (I)-(II) y un agente terapéutico adicional a un paciente que necesita tratamiento, cuando dichos componentes se formulan juntos en una forma de dosificación única que libera dichos componentes de manera controlada.

45 El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente que no sea un compuesto de fórmula (I)-(II). La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación. El término "excipiente" abarca diluyente, vehículo o adyuvante.

50 40 Un compuesto de fórmula (I)-(II) se puede administrar en forma de un profármaco. Por lo tanto, ciertos derivados de un compuesto de fórmula (I)-(II) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en un compuesto de fórmula (I)-(II) que tiene la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica, particularmente escisión hidrolítica promovida por una enzima esterasa o peptidasa. Dichos derivados se conocen como 'profármacos'. Se puede encontrar más información sobre el uso de profármacos en 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems', vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) y 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association). También se puede hacer referencia a Nature Reviews/Drug Discovery, 2008, 7, 355 and Current Opinion in Drug Discovery and Development, 2007, 10, 550.

55 45 Los profármacos se pueden producir, por ejemplo, reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (I)-(II) con ciertas unidades estructurales conocidas por los expertos en la técnica como "pro-unidades estructurales" como se describe, por ejemplo, en "Diseño of Prodrugs" por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

50 Por lo tanto, un profármaco es (a) un derivado de éster o amida de un ácido carboxílico en un compuesto de fórmula (I)-(II); (b) un derivado éster, carbonato, carbamato, fosfato o éter de un grupo hidroxilo en un compuesto de fórmula (I)-(II); (c) un derivado de amida, imina, carbamato o amina de un grupo amino en una forma de compuesto (I)-(II); (d) un tioéster, tiocarbonato, tiocarbamato o derivados de sulfuro de un grupo tiol en un compuesto de fórmula (I)-(II); o (e) un derivado de oxima o imina de un grupo carbonilo en un compuesto de fórmula (I)-(II).

Algunos ejemplos específicos de profármacos incluyen:

(i) cuando un compuesto de fórmula (I)-(II) contiene una funcionalidad de ácido carboxílico

5 (-COOH), un éster del mismo, como un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad ácido carboxílico del compuesto de fórmula (I)-(II) se reemplaza por alquilo C₁-C₈ (por ejemplo, etilo) o (alquilo C₁-C₈)C(=O)OCH₂⁻ (por ejemplo, ^tBuC(=O)OCH₂⁻);

10 (ii) cuando un compuesto de fórmula (I)-(II) contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éster del mismo, como un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad alcohol del compuesto de fórmula (I)-(II) se reemplaza por -CO(alquilo C₁-C₈) (por ejemplo, metilcarbonilo) o el alcohol se esterifica con un aminoácido;

15 (iii) cuando un compuesto de fórmula (I)-(II) contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter del mismo, como un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad alcohol del compuesto de fórmula (I)-(II) se reemplaza por (alquilo C₁-C₈)C(=O)OCH₂⁻ o -CH₂OP(=O)(OH)₂;

(iv) cuando un compuesto de fórmula (I)-(II) contiene una funcionalidad alcohol (-OH), uno de sus fosfatos, como un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad alcohol del compuesto de fórmula (I)-(II) se reemplaza por -P(=O)(OH)₂ o -P(=O)(ONa)₂ o -P(=O)(O-)₂Ca²⁺;

15 (v) cuando un compuesto de fórmula (I)-(II) contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH₂ o -NHR donde R ≠ H), una de sus amidas, por ejemplo, un compuesto en el que, como es el caso pueden ser, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de fórmula (I)-(II) se reemplazan por alcanoilo(C₁-C₁₀), -COCH₂NH₂ o el grupo amino se deriva con un aminoácido;

20 (vi) cuando un compuesto de fórmula (I)-(II) contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH₂ o -NHR donde R ≠ H), una de sus aminas, por ejemplo, un compuesto en el que, como es el caso pueden ser, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de fórmula (I)-(II) se reemplazan por -CH₂OP(=O)(OH)₂.

25 Ciertos compuestos de fórmula (I)-(II) pueden actuar como profármacos de otros compuestos de fórmula (I)-(II). También es posible que dos compuestos de fórmula (I)-(II) se unan en forma de profármaco. En ciertas circunstancias, se puede crear un profármaco de un compuesto de fórmula (I)-(II) uniendo internamente dos grupos funcionales en un compuesto de fórmula (I)-(II), por ejemplo, formando una lactona.

30 Se considera que las referencias a continuación a los compuestos de fórmula (I)-(II) incluyen los propios compuestos y profármacos de los mismos. La invención incluye compuestos de fórmula (Ia)-(Ic) así como sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y sales. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I)-(II) incluyen sales de adición ácidas y sales básicas.

35 Las sales de adición ácida adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrocloruro/cloruro, bromhidrato/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato, ácido nafatileno-1,5-disulfónico y sales de xinofoato.

40 Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio. Para una revisión de las sales adecuadas, véase el Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, de Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

45 Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I)-(II) se pueden preparar mediante uno o más de tres procedimientos:

(i) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I)-(II) con el ácido o base deseado;

50 (ii) eliminando un grupo protector ácido o labil de base de un precursor adecuado de un compuesto de fórmula (I)-(II) o abriendo un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o una lactama, utilizando el ácido o la base deseada; o

(iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I)-(II) en otra por reacción con un ácido o base apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones se llevan a cabo típicamente en solución. La sal resultante puede precipitarse y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar desde completamente ionizado hasta casi no ionizado.

- 5 Los compuestos de fórmula (I)-(II), y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de fórmula (I)-(II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más moléculas solventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se puede emplear cuando dicho disolvente es agua.
- 10 Un sistema de clasificación aceptado actualmente para los hidratos orgánicos es uno que define los hidratos coordinados de sitios aislados, canales o iones metálicos; véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitios aislados son aquellos en los que las moléculas de agua se aíslan del contacto directo unas con otras mediante la intervención de moléculas orgánicas. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales de red donde están al lado de otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados de iones metálicos, las moléculas de agua están unidas al ion metálico.
- 15 Cuando el disolvente o el agua se unen fuertemente, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua se unen débilmente, como en los solvatos de canal y los compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y las condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.
- 20 También se incluyen dentro del alcance de la invención los complejos de múltiples componentes (distintos de sales y solvatos) en los que el fármaco y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión de fármaco-huésped) y cocristales. Los últimos se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que se unen mediante interacciones no covalentes, pero también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales se pueden preparar por cristalización en estado fundido, por recristalización en disolventes o por molienda física de los componentes. Cf. Chem. Commun., 17, 1889-1896, por O. Almarrson and M. J. Zaworotko (2004). Para una revisión general de complejos de múltiples componentes, véase J. Pharm. Sci., 64(8), 1269-1288, por Halebian (1975).
- 25 Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos que van desde completamente amorfos hasta totalmente cristalinos. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de un orden de largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede exhibir las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente, tales materiales no dan patrones de difracción de rayos X distintivos y, aunque exhiben las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Al calentarse, se produce un cambio de las propiedades de sólido a líquido que se caracteriza por un cambio de estado, generalmente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna regular ordenada a nivel molecular y proporciona un patrón distintivo de difracción de rayos X con picos definidos. Dichos materiales cuando se calientan lo suficiente también mostrarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden ("punto de fusión").
- 30 Los compuestos de fórmula (I)-(II) también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino verdadero y el estado líquido verdadero (ya sea fundido o solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio en la temperatura se describe como 'termotrópico' y el resultado de la adición de un segundo componente, como el agua u otro disolvente, se describe como 'liotrópico'. Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como 'antifilílicos' y consisten en moléculas que poseen un iónico (como $-COO^-Na^+$, $-COO^-K^+$ o $-SO_3^-Na^+$) o no iónicos (como $-N^+(CH_3)_3$) grupo de cabeza polar. Para obtener más información, véase Microscope por N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4^a edición (Edward Arnold, 1970).
- 35 En lo sucesivo, todas las referencias a compuestos de fórmula (I)-(II) incluyen referencias a sales, solvatos, complejos de múltiples componentes y cristales líquidos farmacéuticamente aceptables de los mismos y a solvatos, complejos de múltiples componentes y cristales líquidos de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 40 Los compuestos de fórmula (I)-(II) pueden exhibir polimorfismo y/o uno o más tipos de isomería (por ejemplo, isomería óptica, geométrica o tautomérica). Los compuestos de fórmula (I)-(II) también pueden estar marcados isotópicamente. Dicha variación está implícita en los compuestos de fórmula (I)-(II) definidos como son por referencia a sus características estructurales y dicha variación para los compuestos de fórmula (Ia)-(Ic) está por lo tanto dentro del alcance de la invención.
- 45 Los compuestos de fórmula (I)-(II) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula (I)-(II) contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles isómeros cis/trans geométricos (o Z/E). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de

una barrera de baja energía, puede producirse isomería tautomérica ('tautomerismo'). Esto puede tomar la forma de tautomerismo de protones en compuestos de fórmula (I)-(II) que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o el llamado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen una unidad estructural aromática. Se deduce que un solo compuesto puede exhibir más de un tipo de isomería.

- 5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I)-(II) también pueden contener un contraión que es ópticamente activo (por ejemplo, d-lactato o L-lisina) o racémico (por ejemplo, dl-tartrato o dl-arginina).

Los isómeros cis/trans se pueden separar mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

- 10 Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor o resolución de ópticamente puro adecuado del racemato (o el racemato de una sal o derivado) utilizando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) puede reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso de que el compuesto de fórmula (I)-(II) contenga una unidad estructural ácida o básica, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diastereoisómeros se pueden convertir en el (los) enantiómero(s) correspondiente(s) por medios bien conocidos por los expertos. Los compuestos quirales de fórmula (I)-(II) (y sus precursores quirales) pueden obtenerse en forma enriquecida enantioméricamente utilizando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50 % en volumen de isopropanol, típicamente de 2 % a 20 %, y de 0 a 5 % en volumen de una alquilamina, típicamente 0,1 % de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida. Puede emplearse cromatografía quiral utilizando fluidos sub y supercríticos. Los procedimientos para la cromatografía quiral útiles en algunas realizaciones de la presente invención son conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Smith, Roger M., Loughborough University, Loughborough, Reino Unido; Chromatographic Science Series (1998), 75 (Supercritical Fluid Chromatography with Packed Columns), pp. 223-249 y referencias citadas en el mismo). En algunos ejemplos relevantes aquí, las columnas se obtuvieron de Chiral Technologies, Inc., West Chester, Pennsylvania, Estados Unidos, una subsidiaria de Daicel® Chemical Industries, Ltd., Tokio, Japón.

- 30 Cuando cualquier racemato cristaliza, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) mencionado anteriormente en el que se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla o conglomerado racémico en el que se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares, comprendiendo cada una un único enantiómero. Si bien las dos formas de cristal presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener propiedades físicas diferentes en comparación con el verdadero racemato. Las mezclas racémicas pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia. Ver, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds por E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, 1994).

- 40 La presente invención incluye todos los compuestos farmacéuticamente aceptables marcados con isótopos de fórmula (Ia)-(Ic) en los que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que predomina en la naturaleza. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I)-(II) generalmente pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones que se acompañan utilizando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado. En particular, los átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados por átomos de deuterio, ya que tales compuestos deuterados son a veces más resistentes al metabolismo.

- 45 En el presente documento también se describen metabolitos activos de compuestos de fórmula (I)-(II), es decir, compuestos formados in vivo tras la administración del fármaco, a menudo por oxidación o desalquilación. Algunos ejemplos de metabolitos incluyen

- (i) cuando un compuesto de fórmula (I)-(II) contiene un grupo metilo, uno de sus derivados hidroximetilo (-CH₃->-CH₂OH);
- (ii) cuando un compuesto de fórmula (I)-(II) contiene un grupo alcoxi, uno de sus derivados hidroxi (-OR->-OH);
- (iii) cuando un compuesto de fórmula (I)-(II) contiene un grupo amino terciario, un derivado amino secundario del mismo (-NRR->-NHR o -NHR');
- (iv) cuando un compuesto de fórmula (I)-(II) contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo (-NHR->-NH₂);
- 55 (v) cuando un compuesto de fórmula (I)-(II) contiene una unidad estructural fenilo, un derivado de fenol del mismo (-Ph->-PhOH); y

(vi) cuando un compuesto de fórmula (I)-(II) contiene un grupo amida, un derivado de ácido carboxílico del mismo (-CONH₂->COOH).

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de un compuesto de fórmula (I)-(II) está típicamente en el rango de 0,01 mg a 500 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración, tal como en el rango de 0,1 mg a 300 mg, por ejemplo, en el rango de 1 mg a 30 mg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis únicas o divididas y, a discreción del médico, puede estar fuera del rango típico dado en este documento. Estas dosis se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente las dosis para los sujetos cuyo peso está fuera de este rango, como los bebés y los ancianos.

En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una cápsula, ampolla o bolsa precargada o por un sistema que utiliza una cámara de dosificación alimentada gravimétricamente. Las unidades de acuerdo con la invención están dispuestas típicamente para administrar una dosis medida o "inhalación" que contiene de 1 a 5000 µg de fármaco. La dosis diaria total estará típicamente en el rango de 1 µg a 20 mg, que se puede administrar en una dosis única o, más generalmente, como dosis divididas a lo largo del día.

Un compuesto de fórmula (I)-(II) se puede administrar por sí mismo, o en forma de una composición farmacéutica, que, como constituyente activo, contiene una dosis eficaz de al menos un compuesto de la invención, además de los habituales excipientes y/o aditivos farmacéuticamente inocuos.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Tales composiciones y procedimientos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, edición 19 (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos de fórmula (I)-(II) pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de modo que el compuesto ingresa en el tracto gastrointestinal, o se puede emplear la administración bucal o sublingual por medio de la cual el compuesto ingresa al torrente sanguíneo directamente desde la boca. Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como tabletas, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas (incluidas las llenas de líquido), masticables, partículas múltiples y nanopartículas, geles, solución sólida, liposomas, películas, óvulos, aerosoles y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden emplearse como rellenos en cápsulas blandas o duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

Los compuestos de fórmula (I)-(II) también se pueden usar en formas de dosificación de rápida disolución y desintegración, como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986, de Liang and Chen (2001).

Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir de 1 % en peso a 80 % en peso de la forma de dosificación, más típicamente de 5 % en peso a 60 % en peso de la forma de dosificación. Además de la droga, las tabletas generalmente contienen un desintegrante. Ejemplos de disgregantes incluyen glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa inferior alquil sustituida, almidón, gelificado, almidón modificado, alginato de sodio. Generalmente, el desintegrante comprenderá de 1 % en peso a 25 % en peso. En una realización de la presente invención, el desintegrante comprenderá de 5 % en peso a 20 % en peso de la forma de dosificación. Los aglutinantes se usan generalmente para impartir cualidades cohesivas a una formulación de tableta. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetylcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, como lactosa (monohidrato, monohidrato seco por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidrato. Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y agentes deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender de 0,2 % en peso a 5 % en peso de la tableta, y los deslizantes pueden comprender de 0,2 % en peso a 1 % en peso de la tableta. Las tabletas también generalmente contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearil fumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. Los lubricantes generalmente comprenden de 0,25 % en peso a 10 % en peso. En una realización de la presente invención, los lubricantes comprenden de 0,5 % en peso a 3 % en peso de la tableta. Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes para enmascarar el sabor.

Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente 80 % de fármaco, de aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 90 % en peso de aglomerante, de aproximadamente 0 % en peso a aproximadamente 85 % en peso de diluyente, de aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de desintegrante, y de aproximadamente 0,25 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de lubricante.

- 5 Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de tabletas o porciones de mezclas pueden alternativamente ser granuladas en húmedo, seco o fundido, congeladas en fusión o extruidas antes de la formación de tabletas. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; Incluso puede estar encapsulado. Las formulaciones de tabletas se discuten en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, vol. 1, por H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son típicamente formas de dosificación de película delgada solubles en agua o hinchables en agua que pueden disolverse rápidamente o ser mucoadhesivas y típicamente comprenden un compuesto de fórmula (I)-(II), un polímero formador de película, un aglutinante, un solvente, un humectante, un plastificante, un estabilizador o emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un solvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función. El polímero formador de película se puede seleccionar entre polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y típicamente está presente en el rango de 0,01 a 99 % en peso, más típicamente en el rango de 30 a 80 % en peso. Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimulantes salivales, agentes refrescantes, codisolventes (incluidos los aceites), emolientes, agentes de carga, agentes antiespumantes, agentes tensioactivos y agentes de enmascaramiento del sabor. Las películas de acuerdo con la invención se preparan típicamente mediante secado por evaporación de películas acuosas finas recubiertas sobre un soporte de respaldo o papel desprendible. Esto se puede hacer en un horno de secado o en un túnel, por lo general en un secador de revestimiento combinado, o mediante liofilización o aspiración.

25 Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. La versión modificada incluye la versión retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 6,106,864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas, como las dispersiones de alta energía y las partículas osmóticas y recubiertas, se encuentran en Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, de Verma et al (2001). El uso de goma de mascar para lograr la liberación controlada se describe en el documento WO-A-00/35298.

30 Los compuestos de fórmula (I)-(II) también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Dicha administración parenteral incluye administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intraarticular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

35 Los compuestos de la invención también pueden administrarse tópicamente a la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica.

40 Los compuestos de fórmula (I)-(II) también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componente mixto, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, como fosfatidilcolina), de un inhalador de polvo seco, como un aerosol en un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3-heptafluoropropano, o como gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina. La administración por inhalación es la vía de administración preferida para los compuestos de la presente invención.

45 El contenedor presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto de fórmula (I)-(II) que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o la liberación prolongada del compuesto, un propelente como disolvente y un tensioactivo opcional, como el trioleato de sorbitán, el ácido oleico o un ácido oligoláctico.

50 Antes de su uso en un polvo seco o en una formulación en suspensión, el producto farmacéutico se microniza a un tamaño adecuado para la administración por inhalación (típicamente menos de 5 micrones). Esto se puede lograr mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado, como molienda por chorro en espiral, molienda por chorro de lecho fluido, procesamiento de fluidos supercríticos para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por aspersión.

55 Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), ampollas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada como lactosa o almidón y un modificador de rendimiento como l-leucina, manitol o

estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, preferiblemente este último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación de solución adecuada para usar en un atomizador que utilice electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I)-(II), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los disolventes alternativos que se pueden usar en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

A las formulaciones de la invención destinadas a la administración intranasal se pueden añadir sabores adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica. Las formulaciones para administración intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada utilizando, por ejemplo, PGLA. La versión modificada incluye la versión retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de fórmula (I)-(II) también pueden administrarse directamente en el ojo o el oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica con pH ajustado.

Los compuestos de fórmula (I)-(II) pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, como la ciclodextrina y sus derivados adecuados o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad cuando se usa cualquiera de los modos de administración antes mencionados. Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las más comúnmente utilizadas para estos fines son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, cuyos ejemplos se pueden encontrar en las Publicaciones Internacionales de Patentes WO91/11172, WO94/02518 y WO98/55148.

En la medida en que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o afección particular, dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I)-(II), puede combinarse convenientemente en forma de un kit adecuado para la administración conjunta de las composiciones. Por lo tanto, un kit comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I)-(II), y medios para retener por separado dichas composiciones, como un envase, una botella dividida o un paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit de este tipo es el conocido blister usado para el envasado de tabletas, cápsulas y similares. Dicho kit es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas una contra otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit generalmente incluye instrucciones para la administración y puede proporcionarse con una llamada ayuda de memoria.

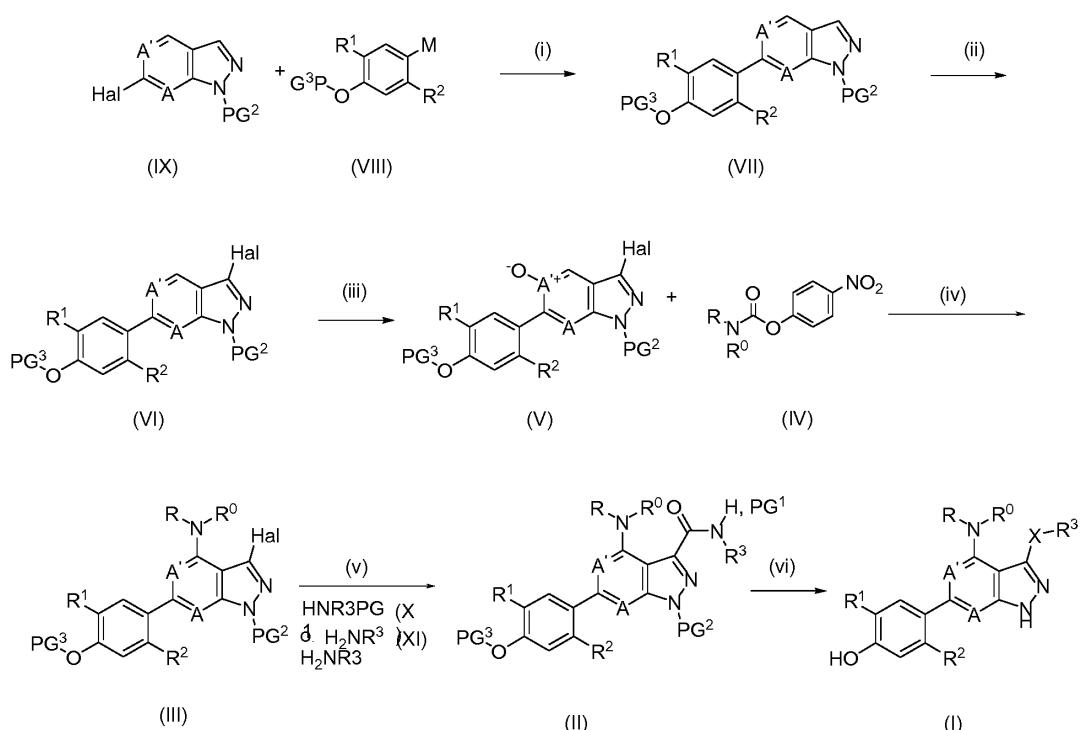
Los compuestos de la invención se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga. En particular, los compuestos de la invención se pueden preparar por los procedimientos descritos con referencia a los Esquemas que siguen, o por los procedimientos específicos descritos en los Ejemplos, o por procesos similares a cualquiera.

La persona experta apreciará que las condiciones experimentales expuestas en los esquemas que siguen son ilustrativas de las condiciones adecuadas para efectuar las transformaciones mostradas, y que puede ser necesario o deseable variar las condiciones precisas empleadas para la preparación de compuestos de fórmula (I)-(II). Se apreciará además que puede ser necesario o deseable llevar a cabo las transformaciones en un orden diferente al descrito en los esquemas, o modificar una o más de las transformaciones, para proporcionar el compuesto deseado de la invención.

Además, el experto en la materia apreciará que puede ser necesario o deseable en cualquier etapa de la síntesis de los compuestos de la invención proteger uno o más grupos sensibles, a fin de evitar reacciones secundarias indeseables. En particular, puede ser necesario o deseable proteger grupos amino o ácido carboxílico. Los grupos protectores usados en la preparación de los compuestos de la invención se pueden usar de manera convencional. Ver, por ejemplo, los descritos en 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis' por Theodora W. Greene and Peter GM Wuts, tercera edición, (John Wiley and Sons, 1999), en particular los capítulos 7 ("Protection for the Amino Group") y 5 ("Protection for the Carboxyl Group"), que también describe procedimientos para la eliminación de dichos grupos.

Todos los derivados de la fórmula (I)-(II) pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en los procedimientos generales que se presentan a continuación o mediante modificaciones rutinarias de los mismos. El experto en la materia apreciará que las siguientes reacciones pueden calentarse térmicamente o con irradiación de microondas.

Según un primer proceso, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (IX) y (VIII), como se ilustra en el Esquema 1.



Esquema 1

En el que X es -CONH-; Hal es Cl, Br o yodo; M es ácido o éster borónico de boranato; PG¹ es tert-butilo, 2,4-dimetoxibencilo; PG² es sililetoximetilo, tetrahidropiranilo; PG³ es sililetoximetilo, bencilo o metilo.

5 Puede ser necesario o deseable intercambiar los grupos protectores en este Esquema para proporcionar las transformaciones de mayor rendimiento.

Los compuestos de fórmulas (X), (IX), (VIII) y (IV) están disponibles comercialmente o pueden ser sintetizados por los expertos en la técnica de acuerdo con la bibliografía o preparaciones descritas en el presente documento.

10 Los compuestos de fórmula (I)-(ii) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la etapa del proceso (vi), una etapa de desprotección mediada por un ácido orgánico, un ácido de Lewis o hidrogenación, o una combinación secuencial de cada uno requerido. Las condiciones preferidas comprenden TFA y/o tribromuro de boro en un disolvente orgánico adecuado tal como DCM o puro, a temperatura ambiente o elevada y/o hidrogenación utilizando un catalizador adecuado tal como Pd/C al 10 % en un disolvente orgánico tal como EtOH a temperatura ambiente.

15 Donde los compuestos de fórmula (I)-(ii) son racémicos, la separación quiral puede emplearse para proporcionar los dos enantiómeros. Donde los compuestos de fórmula (I) incluyen un grupo R que contiene oxooxazolidina, esto puede hacerse reaccionar con una base orgánica adecuada para efectuar un grupo R de cadena abierta. Las condiciones preferidas comprenden hidróxido de sodio a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente durante 18 horas.

20 Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (III) de acuerdo con la etapa (v) del proceso, un paso de carbonilación en presencia de una amina adecuada de fórmula (X) u (XI), un paladio adecuado catalizador, y una base orgánica y un solvente adecuado calentados en un tubo sellado o con irradiación de microondas. Las condiciones típicas comprenden hexacarbonilo de molibdeno con DBU y acetato de paladio calentado a 100 °C, ya sea térmicamente durante 45 minutos o con irradiación de microondas durante 10 minutos en presencia de un compuesto de fórmula (X) o (XI), como metilamina u 88 % de amoníaco en un disolvente orgánico adecuado tal como THF. Alternativamente, se puede usar gas monóxido de carbono (típicamente a 1-100 atmósferas) en lugar de hexacarbonilo de molibdeno en la etapa de carbonilación.

25 Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (IV) y (V) de acuerdo con la etapa del proceso (iv), un paso de reordenamiento de N-óxido con compuestos de fórmula (IV) y una base orgánica

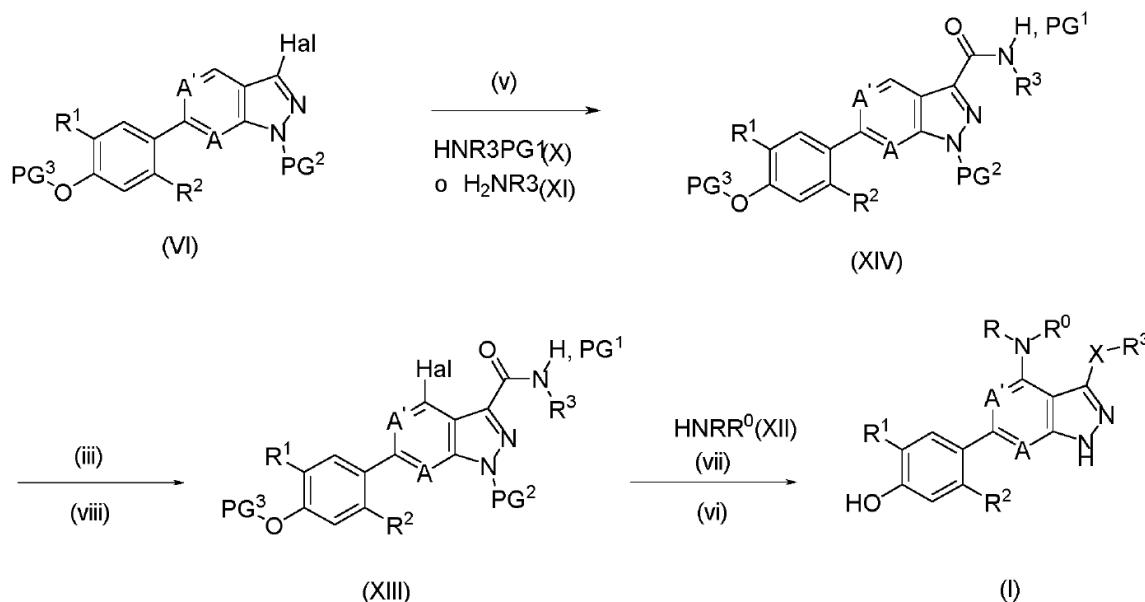
en un disolvente orgánico adecuado a temperaturas elevadas. Las condiciones preferidas comprenden trietilamina en DMF a temperaturas elevadas de entre 80 y 100 °C durante 18 horas.

Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VI) de acuerdo con la etapa del proceso (iii), una reacción de oxidación. Las condiciones preferidas comprenden mCPBA en DCM a 0°C durante

5 18 horas. Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VII) de acuerdo con la etapa del proceso (ii), una reacción de halogenación electrófila. Típicamente, los compuestos (VII) tienen el grupo protector PG² eliminado por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica antes de la halogenación electrófila. Las condiciones preferidas comprenden N-yodosuccinimida en DMF a una temperatura de 0 °C a temperatura ambiente durante 18 horas, seguidas de una subsiguiente desprotección con PG².

10 Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (IX) y (VIII) de acuerdo con la etapa de proceso (i), una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con compuestos de fórmula (V). El acoplamiento cruzado de Suzuki se efectúa convenientemente en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, paladio o níquel y una base. Las condiciones típicas comprenden un ácido o éster borónico, un catalizador de paladio con ligandos de fosfina en un disolvente orgánico a temperaturas elevadas. Las condiciones de Suzuki preferidas comprenden acetato de paladio con ligando de fosfina S-Phos y fosfato de potasio en etanol a 80 °C durante 18 horas.

15 Según un segundo proceso, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VI) como se ilustra en el Esquema 2.



Esquema 2

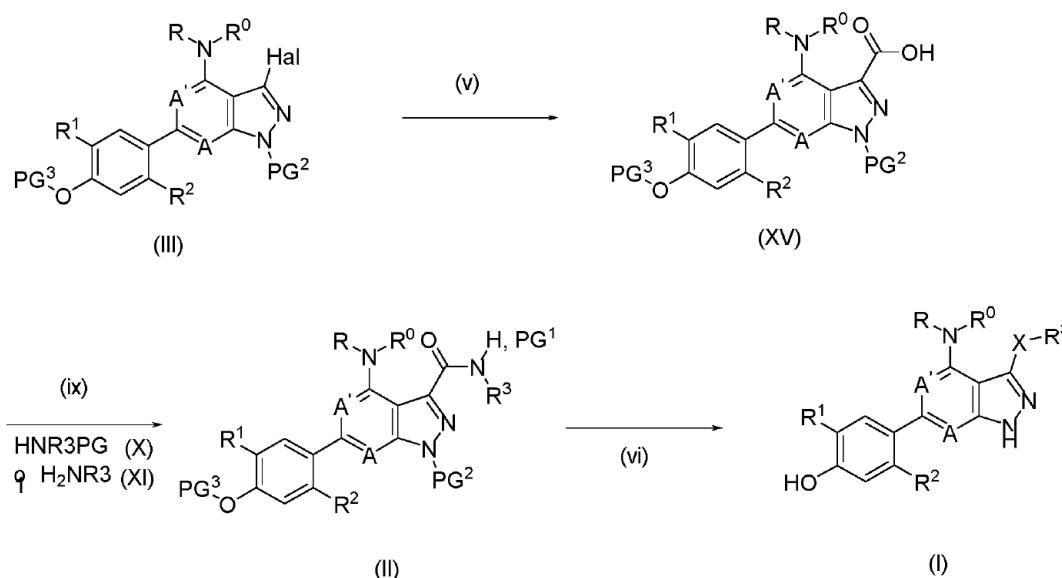
20 En el que X es -CONH-; Hal es Cl, Br o I, PG¹ es tert-butilo, 2,4-dimetoxibencilo; PG² es sililetoximetilo, tetrahidropiranilo; PG³ es sililetoximetilo, bencilo o metilo.

Los compuestos de fórmulas (XII) están disponibles comercialmente o pueden ser sintetizados por los expertos en la técnica de acuerdo con la bibliografía o las preparaciones descritas en el presente documento. Los compuestos de fórmula (VI) se describen en el Esquema 1.

25 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XIII) de acuerdo con las etapas del proceso (vii) y (vi), una reacción de sustitución aromática nucleófila con compuestos de fórmula (XII) seguida de una etapa de desprotección. Las condiciones típicas comprenden calentar a 90 °C con compuestos de fórmula (XII) en un disolvente orgánico adecuado con una base orgánica adecuada, seguido de desprotección como se describe en el Esquema 1. Las condiciones preferidas comprenden DIPEA en n-butanol a 90 °C durante 18 horas o trietilamina en DMF a 80-100 °C durante 6 horas seguido de TFA en DCM seguido de tribromuro de boro en DCM. Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XIII) y fórmula (XII) utilizando una reacción de acoplamiento cruzado seguida de desprotección si es necesario. Las

condiciones típicas comprenden un catalizador metálico adecuado en presencia de una base inorgánica con un ligando orgánico. Las condiciones preferidas comprenden Pd₂(dba)₃ con BINAP y carbonato de cesio en tolueno a temperaturas elevadas de 80-140 °C, ya sea térmicamente o con irradiación de microondas.

- 5 Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XIV) de acuerdo con las etapas del proceso (iii) y (viii), una reacción de oxidación seguida de una reacción de reordenación-halogenación de N-óxido. Las condiciones típicas comprenden la oxidación, tal como se describe en la Etapa de proceso del Esquema 1 (iii), seguido de la agitación del N-óxido en un solvente orgánico adecuado a temperaturas de 0-10 °C con reactivos halogenantes electrófilos. Las condiciones preferidas comprenden mCPBA en DCM seguido de POCl₃ o cloruro de oxalilo en DCM. Los compuestos de fórmula (XIV) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VI) y cualquiera (X) o (XI) de acuerdo con la etapa (v) del proceso como se describe en el Esquema 1.
- 10 De acuerdo con un tercer proceso, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (III) como se ilustra en el Esquema 3.



Esquema 3

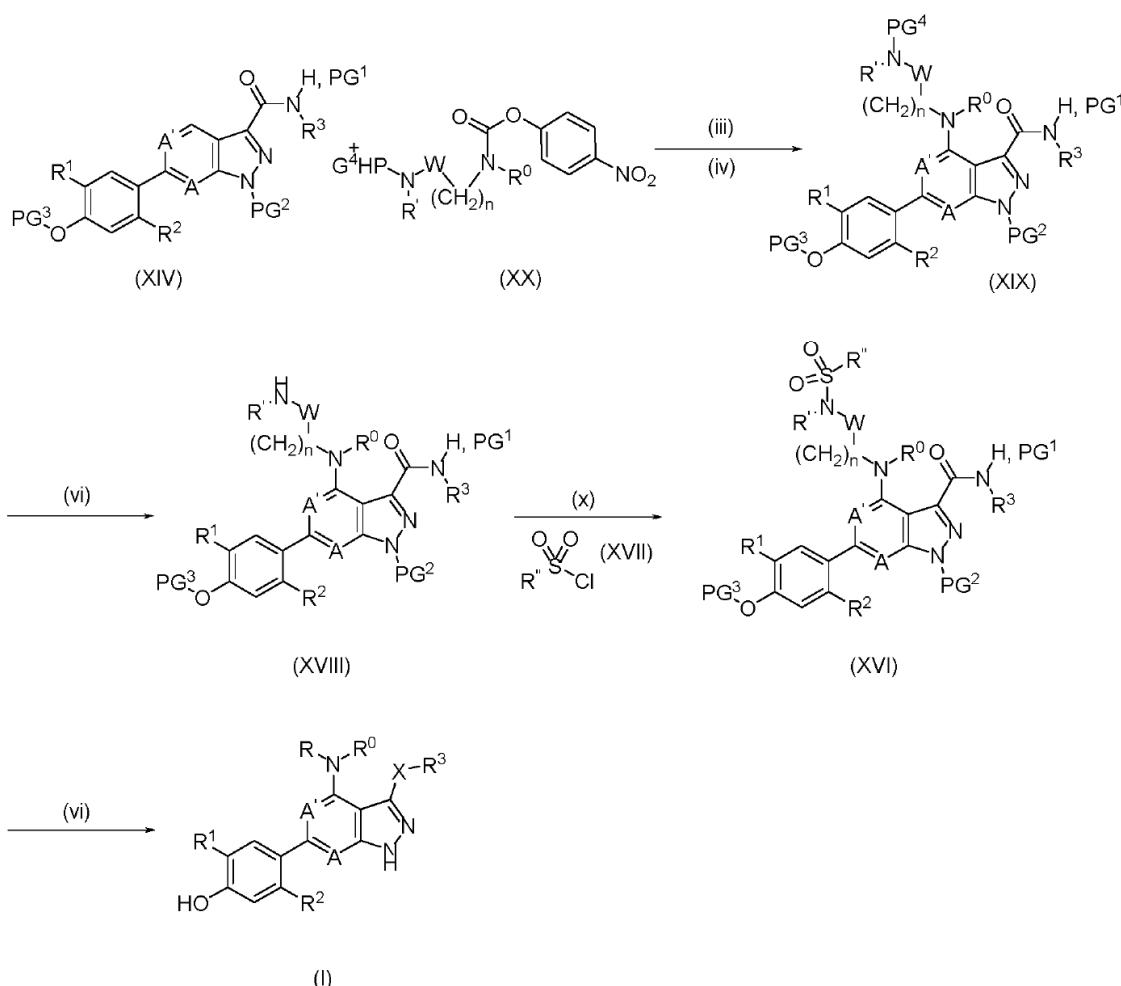
- 15 En el que X es -CONH-; Hal es Cl, Br o I; PG¹ es tert-butilo, 2,4-dimetoxibencilo; PG² es sililetoximetilo, tetrahidropiranilo; PG³ es sililetoximetilo, bencilo o metilo.

- Los compuestos de fórmulas (XI) y (XI) están disponibles comercialmente o pueden ser sintetizados por los expertos en la técnica de acuerdo con la bibliografía o preparaciones descritas en el presente documento. Los compuestos de fórmula (III) se describen en el Esquema 1. Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la etapa de proceso (VI) como se describe en el Esquema 1. Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XV) de acuerdo con la etapa del proceso (IX), una reacción de formación de enlace amida con compuestos de fórmula (X) o (XI) con activación del ácido carboxílico a través de un anhídrido mixto o utilizando una base adecuada tal como DIPEA y un agente de acoplamiento adecuado tal como HATU, BOP. Las condiciones preferidas comprenden cloroformiato de isobutilo en THF con NMM o BOP o HATU en DMF con DIPEA como base.

- 25 La etapa del proceso (vi) se puede realizar antes de la etapa del proceso (ix) para obtener compuestos de fórmula (I) en el Esquema 3.

Los compuestos de fórmula (XV) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (III) de acuerdo con la etapa (v) del proceso como se describe en el Esquema 1, pero en ausencia de compuestos de fórmula (X) y (XI) en un disolvente tal como metanol con agua añadida si es necesario.

Según un cuarto proceso, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XX) y (XIV) como se ilustra en el Esquema 4.



Esquema 4

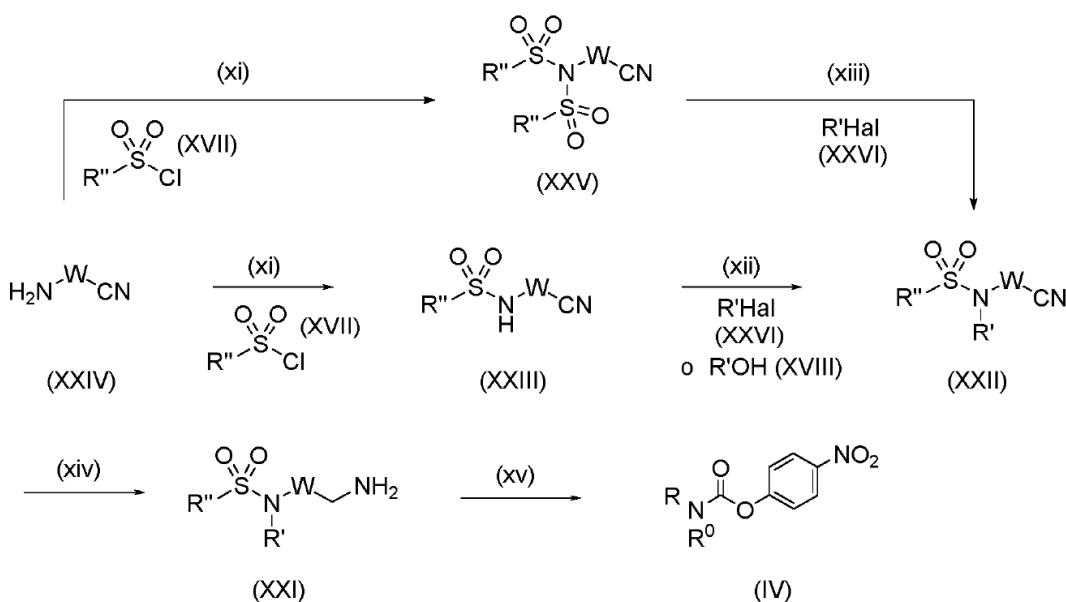
- 5 En el que X es -CONH-; Hal es Cl, Br o I; PG¹ es tert-butilo, 2,4-dimetoxibencilo; PG² es sililetoximetilo, tetrahidropiranilo; PG³ es sililetoximetilo, bencilo o metilo; PG⁴ es carboxibencilo.

10 Los compuestos de fórmulas (XVII), (X) y (XI) están disponibles comercialmente o pueden ser sintetizados por los expertos en la técnica de acuerdo con la bibliografía o preparaciones descritas en el presente documento. Los compuestos de fórmula (XIV) se describen en el Esquema 2. Los compuestos de fórmula (XXI) se describen en el Esquema 5. Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XVI) de acuerdo con la etapa (vi) del proceso como se describe en Esquema 1.

15 Los compuestos de fórmula (XVI) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XVII) y (XVIII) de acuerdo con la etapa del proceso (ix), una etapa de formación de sulfonamida. Las condiciones preferidas comprenden hacer reaccionar compuestos de fórmula (XVII) con compuestos de fórmula (XVIII) en un disolvente orgánico adecuado, tal como THF, de 0°C a temperatura ambiente durante 18 horas. Alternativamente, se puede agregar una base para facilitar la reacción, tal como hidruro de sodio. Los compuestos de fórmula (XVIII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XIX) de acuerdo con la etapa del proceso (vi) una reacción de desprotección como se describe en el Esquema 1. Las condiciones preferidas incluyen paladio sobre carbono en etanol a temperatura ambiente bajo hidrogenación a 30 psi por 1 hora.

20 Los compuestos de fórmula (XIX) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XIV) de acuerdo con las etapas del proceso (iii) y (iv), una oxidación de compuestos de fórmula (XIV) seguida de una etapa de reordenamiento con compuestos de fórmula (XX) como se describe en el Esquema 1.

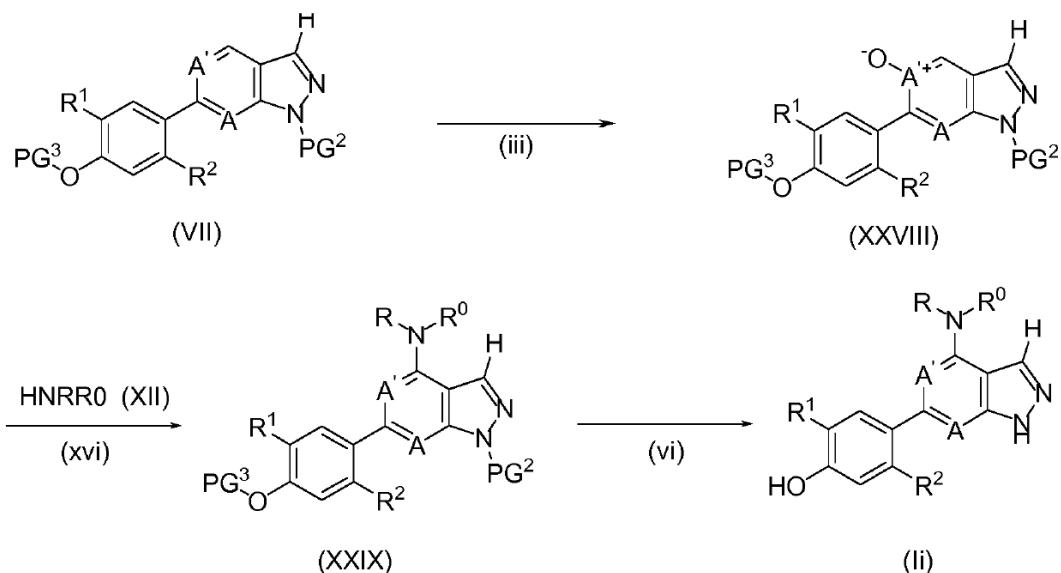
Según un quinto proceso, los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXIV) como se ilustra en el Esquema 5.



Esquema 5

- 5 Los compuestos de fórmulas (XXIV), (XVII) y (XXVI) están disponibles comercialmente o pueden ser sintetizados por los expertos en la técnica de acuerdo con la bibliografía o preparaciones descritas en el presente documento. Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XXI) de acuerdo con la etapa del proceso (xv), una reacción para formar un grupo activador de carbamato en presencia de una base inorgánica. Las condiciones preferidas comprenden carbonato de sodio en DCM con cloroformato de 4-nitrofenilo.
- 10 Los compuestos de fórmula (XXI) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XXII) de acuerdo con la etapa del proceso (xiv), una etapa de reducción en presencia de un catalizador metálico y un donante de hidrógeno inorgánico o en una atmósfera de hidrógeno. Las condiciones preferidas comprenden $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ con borohidruro de sodio y dicarbonato de di-tert-butilo en metanol seguido de HCl 4M en dioxano o paladio al 10 % en carbono en ácido acético o níquel Raney en amoniaco metanólico en una atmósfera de 40 psi de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas.
- 15 Los compuestos de fórmula (XXII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XXV) de acuerdo con la etapa del proceso (xiii), una reacción de alquilación con compuestos de fórmula (XXVI) en presencia de una sal de amonio cuaternario. Las condiciones preferidas comprenden cloruro de benciltriethylamonio y solución acuosa al 40 % de hidróxido de sodio en THF con compuestos de fórmula (XXVI). Los compuestos de fórmula (XXII) también pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXIII) de acuerdo con la etapa del proceso (xii), una reacción de alquilación en presencia de una base inorgánica. Las condiciones preferidas comprenden carbonato de potasio en acetona con compuestos de fórmula (XXVI) o condiciones de Mitsunobu con compuestos de fórmula (XVIII) utilizando DEAD en THF.
- 20 Los compuestos de fórmulas (XXV) y (XXIII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXIV) y (XVII) de acuerdo con la etapa del proceso (xi) de una reacción de formación de sulfonamida. Las condiciones preferidas comprenden agitación en piridina de 0°C a temperatura ambiente o en presencia de LiHMDS en THF. Los compuestos de fórmula (XXIII) también pueden prepararse a partir de sulfonamidas que reaccionan con heterociclos halo-sustituidos en presencia de una base tal como carbonato de cesio en acetonitrilo.

De acuerdo con un sexto proceso, los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VII) como se ilustra en el Esquema 6.



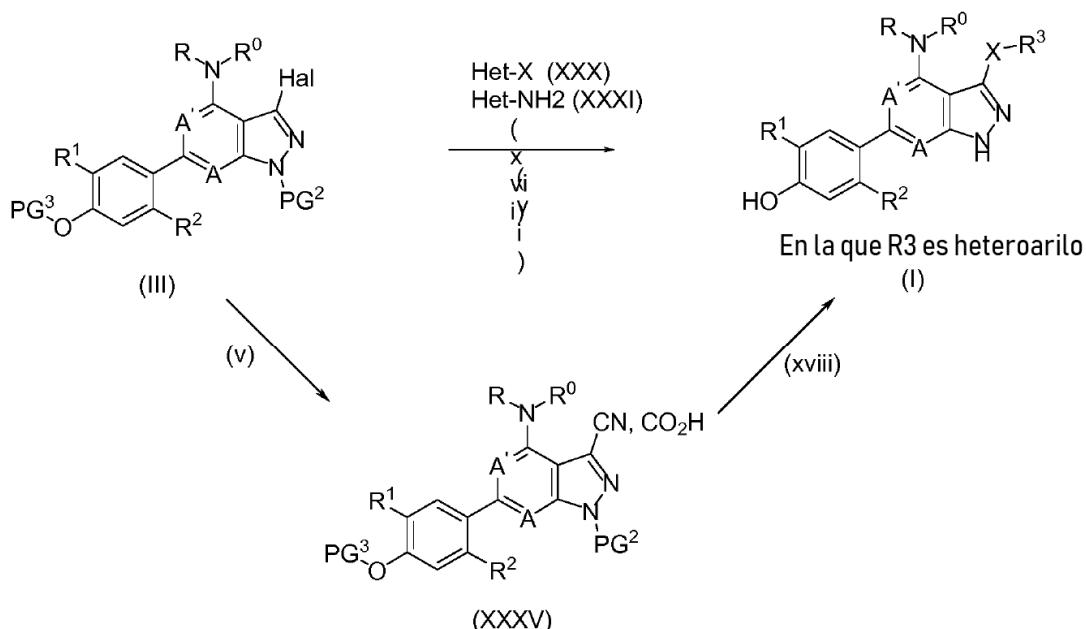
Esquema 6

Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse como se describe en el Esquema 1. Los compuestos de fórmulas (XII) están disponibles comercialmente o pueden ser sintetizados por los expertos en la técnica de acuerdo con la bibliografía o preparaciones descritas en el presente documento. Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XXIX) de acuerdo con la etapa de reacción (vi), una etapa de desprotección como se describe en el Esquema 1.

Los compuestos de fórmula (XXIX) se pueden preparar de acuerdo con la etapa de reacción (xvi), una etapa de reordenamiento de N-óxido efectuada mediante el empleo de un agente deshidratante tal como PyBrop con aminas de fórmula (XII). Las condiciones preferidas comprenden PyBrop con DIPEA en un disolvente orgánico adecuado tal como DCM a temperatura ambiente. Alternativamente, la etapa de reordenación de N-óxido puede emplear anhídrido acético para proporcionar el intermedio hidroxi seguido de interconversión a triflato. El triflato puede convertirse luego en compuestos de fórmula (XXIX) calentando con aminas de fórmula (XII). Las condiciones típicas comprenden calentar el N-óxido con trietilamina y anhídrido acético, seguido de anhídrido trifílico con piridina en DCM a temperatura ambiente, y finalmente calentar con compuestos de fórmula (XII) con trietilamina en DMF.

15 Los compuestos de fórmula (XXVIII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VII) de acuerdo con la etapa de proceso (iii) como se describe en el Esquema 1.

Según un séptimo proceso, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VII) como se ilustra en el Esquema 7.

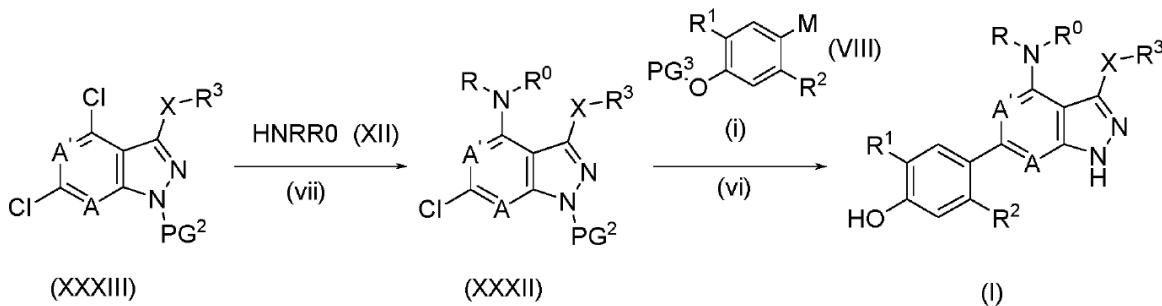


Esquema 7

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse como se describe en el Esquema 1. Los compuestos de fórmulas (XXX) o (XXXI) están disponibles comercialmente o pueden ser sintetizados por los expertos en la técnica de acuerdo con la bibliografía o preparaciones descritas en el presente documento.

- 5 Los compuestos de fórmula (I)-(II) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (III) de acuerdo con las etapas del proceso (xvii) y (vi), seguido de una reacción de acoplamiento cruzado, como una reacción de Stille o una reacción de Buchwald por un paso de desprotección si es necesario. Las condiciones típicas para una reacción de acoplamiento cruzado de Stille comprenden un reactivo de estaño adecuado en presencia de uno o dos catalizadores metálicos en un disolvente orgánico adecuado a temperaturas elevadas con compuestos de fórmula (XXX). Las condiciones preferidas comprenden bis(**tributilestaño**) y yoduro de cobre (I) con tetrakis(**trifenilfosfina**)paladio en tolueno a 100°C. Las condiciones típicas para una reacción de Buchwald comprenden un catalizador de cobre y un ligando orgánico adecuado en presencia de una base inorgánica a temperaturas elevadas. Las condiciones preferidas comprenden óxido cuproso y 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina con carbonato de cesio y PEG en DMSO a 110 °C.
- 10 15 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XXXV) de acuerdo con la etapa del proceso (xviii) una reacción de ciclación heterocíclica, ya sea directamente del nitrilo o del ácido carboxílico, o mediante una acil hidrazone del ácido carboxílico. Las condiciones preferidas comprenden calentar con el nitrilo o hidrazone requeridos en butanol a temperaturas elevadas bajo irradiación de microondas. Los compuestos de fórmula (XXXV) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (III) de acuerdo con la etapa 20 (v) del proceso como se describe en el Esquema 3 para producir el ácido carboxílico, o utilizando cianuro de zinc y tetrakis(**trifenilfosfina**)paladio en DMF a temperaturas elevadas Irradiación de microondas para proporcionar el nitrilo.

Según un octavo proceso, los compuestos de fórmula (I)-(II) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXXIII) como se ilustra en el Esquema 8.



Esquema 8

En el que M es ácido o éster borónico.

- 5 Los compuestos de fórmula (XXXIII) están disponibles comercialmente o se preparan como se describe en el presente documento. Los compuestos de fórmula (I)-(ii) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXXII) y (VIII) de acuerdo con las etapas del proceso (i) y (vi), una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki seguida de desprotección como se describe en el Esquema 1. Las condiciones preferidas para el paso de Suzuki comprenden el catalizador PEPPSI-IPr con carbonato de potasio en tolueno a temperaturas elevadas. Los compuestos de fórmula (XXXII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XXXIII) y (XII) de acuerdo con la etapa del proceso (vii), una reacción de sustitución aromática nucleófila como se describe en el Esquema 2.
- 10 10 La persona experta apreciará además que los compuestos de fórmula (I)-(ii) pueden interconvertirse con otros compuestos de fórmula (I)-(ii) mediante manipulación de grupos funcionales, o compuestos adecuadamente protegidos de fórmula (I)-(ii) puede interconvertirse a otros compuestos adecuadamente protegidos de fórmula (I)-(ii), seguido de una etapa de desprotección para proporcionar compuestos de fórmula (I)-(ii)

Las interconversiones típicas incluyen:

- 15 15 Cuando R o R⁰ contienen una funcionalidad cetona o aldehído, pueden reducirse utilizando un agente reductor adecuado, tal como borohidruro de sodio;
- Cuando R o R⁰ contienen una amina, éstas pueden interconvertirse en una urea, una amida, una sulfonamida o una sulfamida, seguidas de una desprotección adecuada según se requiera.
- 20 20 En el que los compuestos de fórmula (XVI) contienen un grupo R" que tiene un grupo saliente tal como halo, puede ocurrir una alquilación con aminas tales como morfolina.

En los Ejemplos y Preparaciones no limitantes que se exponen más adelante en la descripción, y en los Esquemas antes mencionados, se pueden consultar las siguientes abreviaturas, definiciones y procedimientos analíticos:

- ACE-Cl es cloroformiato de 1-cloroetilo;
- BBr₃ es tribromuro de boro;
- 25 BINAP es 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'binaftaleno;
- BOP es hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio;
- Cbz es benciloxicarbonilo;
- Cs₂CO₃ es carbonato de cesio;
- DBU es diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno;
- 30 DCM es diclorometano;
- DEAD es dietilazodicarboxilato;
- DIPEA es N-etildiisopropilamino, N,N-diisopropiletilamina;
- DMAP es dimetilaminopiridina;
- DMF es dimetil formamida;

- EDCI.HCl es hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;
- EtOAc es etilacetato;
- HATU es 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio hexafluorofosfato de 3-óxido;
- HBTU es hexafluorofosfato de N,N,N',N'-Tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio;
- 5 HCl es ácido clorhídrico;
- HOBt es 1-hidroxibenzotriazol;
- IPA es isopropanol;
- KOAc es acetato de potasio;
- LiHMDS es litio (bistrimetilsilil)amida
- 10 mCPBA es ácido meta-cloroperoxibenzoico
- MeCN es acetonitrilo;
- MeOH es metanol;
- NaBH₄ es borohidruro de sodio;
- NaHCO₃ es hidrogenocarbonato de sodio;
- 15 NaH es hidruro de sodio;
- NaOH es hidróxido de sodio;
- NBS es N-bromosuccinimida;
- NiCl₂.6H₂O es hidrato de dicloruro de níquel;
- NMM es N-metilmorfolina;
- 20 NMP es N-metil-2-pirrolidona;
- Peppsi™-IPr es dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio(II);
- Pd/C es paladio sobre carbono;
- Pd₂(dba)₃ es tris(dibencilidenacetona)dipaladio;
- Pd(dppf)₂Cl₂ es dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II);
- 25 Pd(OAc)₂ es acetato de paladio;
- Pd(PPh₃)₄ es tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)
- PEG es polietilenoglicol;
- POCl₃ es oxicloruro de fósforo;
- PTSA es ácido paratoluenosulfónico;
- 30 PyBrop es hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio;
- SEM es sililetoximetilo;
- SPhos es 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo;
- TBDMS es tertbutildimetsililo;
- TBME es tert-butil dimetil éter;
- 35 t-BuOK es tert-butóxido de potasio;
- TEA es trietilamina;
- TES es trietilsililo;

Tf es triflato que es trifluorometanosulfonato;

TFA es ácido trifluoroacético;

THF es tetrahidrofurano;

THP es tetrahidropirano; y,

- 5 TLC es cromatografía de capa fina.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{19}F fueron en todos los casos consistentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón de campo bajo de tetrametilsilano (para ^1H -RMN) y de campo largo de tricloro-fluoro-metano (para ^{19}F RMN) utilizando abreviaturas convencionales para la designación de picos principales: por ejemplo. s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br, amplio. Las siguientes abreviaturas se han utilizado para solventes comunes: CDCl_3 , deuterocloroformo; $d_6\text{-DMSO}$, deuterodimetilsulfóxido; y CD_3OD , deuterometanol. Cuando sea apropiado, los tautómeros se pueden registrar dentro de los datos de RMN; y algunos protones intercambiables pueden no ser visibles. Los espectros de masas, MS (m/z), se registraron utilizando ionización por electropulverización (ESI) o ionización química a presión atmosférica (APCI). Donde sea relevante y salvo que se indique lo contrario, los datos m/z proporcionados son para los isótopos ^{19}F , ^{35}Cl , ^{79}Br y ^{127}I . Donde se ha utilizado la cromatografía de TLC preparativa o gel de sílice, un experto en la técnica puede elegir cualquier combinación de disolventes para purificar el compuesto deseado.

Se han usado paquetes de asignación de nombres de IUPAC o ACD Labs, y se emplean indistintamente a lo largo de los Ejemplos y Preparaciones.

- 20 HPLC preparativa:

Cuando los compuestos en singlete se purifican por HPLC preparativa, estos son dos procedimientos utilizados, que se muestran a continuación:

Detección de QC tanto analítica como preparativa:

Detectores: ELSD; Polymer Labs PL-ELS 2100, UV; Detector Waters 2487 a 225 y 255 nm

- 25 Espectrómetro de masas; Waters ZQ utilizando ionización por electroaspersión.

Procedimiento Preparativo 1 Condiciones Ácidas

Columna: Gemini NX C18, 5 μm 21,2 x 100 mm; Temperatura: ambiente;

Detección: ELSD-MS; Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua; Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo; Gradiente: inicial 0 % B, 1 min - 5 % B; 7 minutos - 95 % B; 9 minutos - 95 % B; 9.1 minutos - 5 % B; 10 minutos - 5 % B; Rata de flujo: 18 ml/min; Volumen de inyección: 1000 μL

Procedimiento Preparativo 2 Condiciones Básicas

Columna: Gemini NX C18, 5 μm 21,2 x 100 mm; Temperatura: ambiente; Detección:

ELSD-MS; Fase móvil A: dietilamina al 0,1 % en agua; Fase móvil B: dietilamina al 0,1 % en acetonitrilo; Gradiente: inicial 0 % B, 1 min - 5 % B; 7 minutos - 95 % B; 9 minutos - 95 % B; 9.1 minutos - 5 % B; 10 minutos - 5 % B; Rata de flujo: 18 mL/min; Volumen de inyección: 1000 μL

Control de calidad de LCMS analítico:

Columna: Gemini C18 50 x 4,6 mm, 3 micras; 5 minutos de carrera.

Gradiente inicial - 95 % A, 5 % B; 3 minutos - 95 % B; se mantiene a 4 minutos y luego a 5 % B en 4.1-5 minutos. Rata de flujo de 1,5 mL/min.

- 40 Condiciones ácidas: Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua. Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo

Condiciones básicas: Fase móvil A: amoniaco en agua al 0,1 %; Fase móvil B: amoníaco al 0,1 % en acetonitrilo.

Ejemplo 1

4-(2-[etil(etilsulfonil)amino]bencil)amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

A una solución de N-etil-N-(2-{{(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-[(2-trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-3-yodo-1-[(2-trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]metil}fenil)etanosulfonamida (**Preparación 62**, 170 mg, 0,18 mmol) en metilamina 2M en THF (2,6 ml) se añadió hexacarbonilo de molibdeno (48,18 mg, 0,181 mmol), DBU (82,77 ml, 0,544 mmol) y acetato de paladio (2,85 mg, 0,01 mmol). La reacción se calentó a 100°C con irradiación de

- 5 microondas durante 10 minutos. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 30 % de EtOAc en hexanos. El residuo se disolvió en TFA (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró al vacío, se disolvió en MeOH, se enfrió en hielo y se trató con etilendiamina. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de concentrarse al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 58 % en 2 etapas).

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,90 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 2,85 (d, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,44-3,63 (m, 4H), 4,72-4,74 (m, 1H), 4,86-4,88 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 8,85 (m, 1H), 9,77 (m, 1H), 10,07 (s, 1H), 13,71 (s, 1H).

MS m/z 609 [M+H]⁺

- 15 Los siguientes Ejemplos (**Ejemplos 2-25, donde "R" en la primera columna indica un Ejemplo de referencia**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1** utilizando la pirazolopiridina apropiada y el Procedimiento de Purificación (PM) a continuación si difiere del procedimiento descrito:

20 **Procedimiento de purificación A:** Cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con entre 40-60 % de EtOAc en hexanos.

- Procedimiento de purificación B:** Cromatografía en columna de gel de sílice o TLC preparativa eluyendo con MeOH al 4 % en DCM.

Procedimiento de purificación C: Cromatografía en columna de gel de sílice seguida de TLC preparativa eluyendo con hasta un 30 % de MeOH en DCM.

Procedimiento de purificación D: Cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc.

Ejemplo	Nombre	Datos
2	4-({2-[etil(etilsulfonil)-amino]benzil}amino)-6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 555 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,85 (t, 3H), 0,93 (t, 3H), 1,20 (t, 3H), 2,84 (d, 3H), 3,15-3,31 (m, 2H), 3,50-3,70 (m, 2H), 4,69-4,71 (m, 1H), 4,95-4,98 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 8,79 (m, 1H), 9,64 (m, 1H). Utilizando N-etil-N-[2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-[(2-trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-3-yodo-1-[(2-trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]-metil]etanosulfonamida (Preparación 63) y PM A.
3	6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxi-fenil)-4-({2-[(etilsulfonil)-(metil)amino]benzil}amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 541 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,86 (t, 3H), 1,22 (t, 3H), 2,49 (m, 2H), 2,84 (d, 3H), 3,35 (m, 2H), 4,70-5,00 (br m, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 8,80 (t, 1H), 9,66 (t, 1H), 9,76 (s, 1H), 13,63 (s, 1H). Utilizando N-[2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-[(2-trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-3-yodo-1-[(2-trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]-metil]etanolatosulfonamida (Preparación 64) y PM A.

Ejemplo	Nombre	Datos
R4	6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-[(2-(4-hidroxifenil)etil]amino]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 450 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,06 (t, 3H), 2,66-2,84 (m, 7H), 3,62 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,65 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 9,28 (m, 1H).</p> <p>Utilizando 4-(2-[[6-(2-etil-5-fluoro-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi)fenil)-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino]etil)fenol (Preparación 65) y PM B.</p>
R5	6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-4-[(2-metilpropil)amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 386 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,97 (d, 6H), 1,08 (t, 3H), 1,89 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,84 (d, 3H), 3,35 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 8,74 (m, 1H), 9,31 (m, 1H), 9,79 (s, 1H), 13,50 (s, 1H).</p> <p>N-etil-N-2-{{(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi)fenil]-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil}fenil)etanesulfonamida (Preparación 66) y PM A.</p>
6	4-((5-cloro-2-[metil(metilsulfonil)amino]benzil)amino)-6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 561 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,83 (t, 3H), 2,44 (m, 2H), 2,86 (d, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 4,69-4,87 (br m, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,36-7,39 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 8,83 (m, 1H), 9,69 (m, 1H), 9,77 (s, 1H), 13,67 (s, 1H).</p> <p>N-[4-cloro-2-((6-(2-etil-5-fluoro-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi)fenil)-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino)metil]fenil)-N-metilmethanesulfonamida (Preparación 67) y PM A.</p>
7	6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-({5-fluoro-2-[metil(metilsulfonil)amino]benzil}amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 545 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,85 (t, 3H), 2,45 (br m, 2H), 2,85 (d, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 4,69 (br m, 1H), 4,90 (br m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 8,83 (m, 1H), 9,68 (m, 1H), 9,77 (s, 1H), 13,66 (s, 1H).</p> <p>N-[2-((6-(2-etil-5-fluoro-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi)fenil)-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino)metil]-4-fluorofenil]-N-metilmethanesulfonamida (Preparación 68) y PM A.</p>

Ejemplo	Nombre	Datos
8	6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(2-fluoro-6-[metil(metilsulfonil)amino]benzil)amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 545 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,02 (t, 3H), 2,66 (m, 2H), 3,02 (s, 6H), 4,57-5,00 (br m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,36-7,45 (m, 2H), 8,71 (m, 1H), 9,44 (m, 1H), 9,79 (s, 1H), 13,58 (s, 1H).</p> <p>N-[2-([6-(2-etil-5-fluoro-4-[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi)fenil]-3-yodo-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil)-3-fluorofenil]-N-metilmethanesulfonamida (Preparación 69) y PM A.</p>
9	6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(2-ethyl(metilsulfonil)amino)benzil)amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 541 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,85 (t, 3H), 0,93 (t, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,84 (d, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 8,79 (m, 1H), 9,63 (m, 1H), 9,73 (br s, 1H), 13,62 (br s, 1H).</p> <p>N-ethyl-N-[2-([6-(2-etil-5-fluoro-4-[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi)fenil]-3-yodo-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil)-fenil]methanesulfonamida (Preparación 70) y PM A.</p>
R10	4-[(ciclopentilmetil)amino]-6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 412 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,04 (t, 3H), 1,28 (m, 2H), 1,54-1,61 (m, 4H), 1,77 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,84 (d, 3H), 3,41 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 8,73 (m, 1H), 9,29 (m, 1H), 9,78 (s, 1H), 13,54 (br s, 1H).</p> <p>N-(ciclopentilmetil)-6-(2-etil-5-fluoro-4-[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi)fenil]-3-yodo-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina (Preparación 71) y PM A.</p>
11	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-N-metil-4-((5-metil-2-[metil(metilsulfonil)amino]benzil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 595 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,21 (s, 3H), 2,85 (d, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 4,64-4,83 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 8,82 (m, 1H), 9,71 (m, 1H), 10,09 (s, 1H), 13,70 (s, 1H).</p> <p>6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-N-metil-4-((5-metil-2-(N-metilmethanesulfonamido)benzil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 72) y PM C.</p>

Ejemplo	Nombre	Datos
12	4-({2-[etil(metilsulfonil)amino]benzil}amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 595 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,92 (t, 3H), 2,85 (s, 1H), 3,02 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,31-7,45 (m, 4H), 8,84 (m, 1H), 9,75 (m, 1H), 10,07 (s, 1H), 13,70 (br s, 1H).</p> <p>N-etil-N-(2-{[(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]metil}-fenil)metano sulfonamida (Preparación 73) y PM D.</p>
13	4-({2-[(etilsulfonil)metil]-amino}benzil)amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 595 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,21 (t, 3H), 2,85 (d, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 4,72-4,84 (br m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,18-7,47 (m, 4H), 8,84 (m, 1H), 9,78 (m, 1H), 10,08 (br s, 1H), 13,70 (br s, 1H).</p> <p>N-(2-{[(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]metil}-fenil)-N-metiletano sulfonamida (Preparación 74) y PM A.</p>
14	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-({5-fluoro-2-[metil(metilsulfonil)amino]benzil}amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 599 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,86 (d, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 4,65-4,90 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 7,06-7,21 (m, 4H), 8,86 (m, 1H), 9,80 (m, 1H), 10,10 (s, 1H), 13,74 (s, 1H).</p> <p>Utilizando N-(4-fluoro-2-{[(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]metil}-fenil)-N-metilmethan sulfonamida (Preparación 75) y PM D.</p>
15	4-({5-cloro-2-[metil(metilsulfonil)amino]benzil}amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 613 [M-H]⁻</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,05 (d, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 4,75-4,90 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,86 (m, 1H), 9,79 (m, 1H), 10,08 (s, 1H), 13,74 (s, 1H).</p> <p>Utilizando N-(4-cloro-2-{[(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]metil}-fenil)-N-metilmethan sulfonamida (Preparación 61) y PM C.</p>

Ejemplo	Nombre	Datos
R16	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[(2-metilpropil)amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 440 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,97 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 2,84 (d, 3H), 3,31 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 8,77 (m, 1H), 9,39 (m, 1H), 10,13 (s, 1H), 13,62 (s, 1H).</p> <p>Utilizando 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)-metoxi]fenil]-3-yodo-N-(2-metilpropil)-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina (Preparación 78) y PM A.</p>
R17	4-[(ciclopentilmethyl)-amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)fenil]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 466 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,28 (m, 2H), 1,52-1,61 (m, 4H), 1,79 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 8,76 (m, 1H), 9,37 (m, 1H), 10,13 (s, 1H), 13,62 (br s, 1H).</p> <p>N-(ciclopentilmethyl)-6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)-metoxi]fenil]-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina (Preparación 77) y PM A.</p>
18	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-[(2-fluoro-6-[metil(metilsulfonil)amino]benzil)amino]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 599 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,80 (d, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,80-4,25 (br m, 2H), 4,55-5,10 (br m, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 8,74 (m, 1H), 9,54 (m, 1H), 10,14 (s, 1H), 13,66 (s, 1H).</p> <p>N-(3-fluoro-2-{[(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)-metoxi]fenil]-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]metil}fenil)-N-metilmethanesulfonamida (Preparación 76) y PM A.</p>
19	6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxi-fenil)-N-metil-4-[(2-[metil(metilsulfonil)amino]benzil)amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 527 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,88 (t, 3H), 2,84 (d, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,31 (m, 2H), 4,69 (br m, 1H), 4,94 (br m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 8,80 (m, 1H), 9,63 (m, 1H), 9,75 (s, 1H), 13,61 (br s, 1H).</p> <p>N-[2-{[(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-{[(2-(trimetilsilil)etoxi)-metoxi]fenil}-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]metil}fenil]-N-metilmethanesulfonamida (Preparación 79) y PM A.</p>

Ejemplo	Nombre	Datos
20	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-({2-[metil(metilsulfonil)amino]benzil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 581 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,64 (d, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,62 (q, 2H), 4,72 (br s, 1H), 4,88 (br s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 8,82 (t, 1H), 9,75 (t, 1H), 10,09 (s, 1H), 13,70 (s, 1H).</p> <p>N-(2-{{[6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)ethoxy]metoxi]fenil]-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)ethoxy]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino}-metil)fenil)-N-metilmethanosulfonamida (Preparación 105) y PM A.</p>
21	6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-4-({5-metil-2-[metil(metilsulfonil)amino]benzil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 541 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,90 (t, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,84 (d, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 4,65 (br m, 1H), 4,90 (br m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 8,80 (m, 1H), 9,60 (m, 1H), 9,76 (s, 1H), 13,61 (br s, 1H).</p> <p>N-[2-{{[6-(2-etil-5-fluoro-4-[(2-(trimetilsilil)ethoxy]metoxi]fenil)-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)ethoxy]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil]-4-metilfenil]-N-metilmethanosulfonamida (Preparación 80) y PM A.</p>
22	6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-4-({2-[metil(fenilsulfonil)amino]benzil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 589 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,89 (t, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,17 (d, 3H), 3,31 (m, 2H), 4,70 (br m, 1H), 5,00 (br m, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,59-7,67 (m, 4H), 7,73 (m, 1H), 8,80 (m, 1H), 9,66 (m, 1H), 9,75 (br s, 1H), 13,62 (br s, 1H).</p> <p>N-[2-{{[6-(2-etil-5-fluoro-4-[(2-(trimetilsilil)ethoxy]metoxi]fenil)-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)ethoxy]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil]-N-metilbenzenosulfonamida (Preparación 81) y PM B.</p>

Ejemplo	Nombre	Datos
R23	6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-4-[(2-{4-[(fenilsulfonil)-amino]fenil}ethyl)amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 589 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,01 (t, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,78-2,83 (m, 5H), 3,61 (q, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,12 (m, 3H), 7,48-7,57 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 8,73 (m, 1H), 9,25 (m, 1H), 10,13 (s, 1H), 13,55 (s, 1H). N-[4-(2-{[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi)fenil]-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino}ethyl)fenil]benzenosulfonamida (Preparación 82) y PM B.
24	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4-({2-[(2-hidroxietil)-(metilsulfonil)amino]benzil}amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 611 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 2,85 (d, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,55-3,64 (m, 4H), 4,76-4,93 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,30-7,36 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 8,84 (m, 1H), 9,73 (m, 1H), 10,08 (s, 1H), 13,71 (br s, 1H). N-(2-{[(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi)fenil]-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]-metil}fenil)-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il-oxi)ethyl]metanosulfonamida (Preparación 87) y PM B.
25	6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-({4-metoxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]benzil}amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 557 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,95 (t, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,82 (d, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,50-4,90 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,04-7,07 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 8,78 (m, 1H), 9,54 (m, 1H), 9,76 (s, 1H), 13,60 (s, 1H). Utilizando N-[2-{[(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi)fenil)-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]-metil}-5-metoxifenil]-N-metil-metanosulfonamida (Preparación 88) y PM B.

Los siguientes Ejemplos (**Ejemplos 26 a 28**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1** utilizando amoníaco en THF y la pirazolopiridina apropiada y el Procedimiento de purificación (PM) a continuación si difiere procedimiento descrito.

- 5 **Procedimiento de purificación E:** cromatografía en columna de gel de sílice o TLC preparativa eluyendo con MeOH al 4 % en DCM.

Ejemplo	Nombre	Datos

Ejemplo	Nombre	Datos
26	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4-({2-[metil(fenilsulfonil)amino]benzil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 629 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,03 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,13-7,29 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,59-7,75 (m, 5H), 7,86 (br s, 1H), 8,21 (br s, 1H), 9,75 (m, 1H), 10,10 (s, 1H), 13,69 (s, 1H).</p> <p>Utilizando N-(2-{{(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]-metil}fenil)-N-metilbenzeno-sulfonamida (Preparación 86).</p>
27	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4-({2-[(2-hidroxietil)(metilsulfonil)amino]benzil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 596 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,07 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,56-3,67 (m, 4H), 4,73-4,92 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,21-7,45 (m, 4H), 7,83 (br s, 1H), 8,19 (br s, 1H), 9,74 (m, 1H), 10,10 (br s, 1H), 13,70 (br s, 1H).</p> <p>Utilizando N-(2-{{(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]-metil}fenil)-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-il-oxi)etil]metanosulfonamida (Preparación 87) y PM E.</p>
28	6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-({4-metoxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]benzil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 543 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,95 (t, 3H), 2,59 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,65 (br m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,04-7,07 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,78 (br s, 1H), 8,14 (br s, 1H), 9,53 (m, 1H), 9,76 (s, 1H), 13,57 (s, 1H).</p> <p>Utilizando N-[2-{{(6-(2-etil-5-fluoro-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi)fenil)-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]-metil}-5-metoxifenil]-N-metilmethano-sulfonamida (Preparación 88) y PM E.</p>

Ejemplo 29

6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-({4-hidroxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]benzil}amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

A una solución de 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-metoxi-2-[metil(metil-sulfonil)amino]bencil)amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 28, 80 mg, 0,14 mmol) en DCM (10 ml) se añadió tribromuro de boro (0,09 ml, 1 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de la adición de más tribromuro de boro (0,09 ml, 1 mmol) y se continuó agitando durante 2 horas. La reacción se sometió a partición entre DCM y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 41 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,94 (t, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,81 (d, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 4,69 (br m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,79-6,83 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 8,76 (m, 1H), 9,49 (m, 1H), 9,60 (br s, 1H). MS m/z 543 [M+H]⁺

10 Ejemplo 30

6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 29 utilizando 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-metoxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 27). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,96 (t, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 4,65 (br m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,80-6,83 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,77 (br s, 1H), 8,13 (br s, 1H), 9,49 (m, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 13,56 (s, 1H). MS m/z 529 [M+H]⁺

15 Ejemplo 31

6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(5-hidroxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

A una solución de N-[2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-{[2-(trimetilsililo)-etoxi]metoxi}fenil)-3-yodo-1-{[2-(trimetilsililo)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]-amino}metil)-4-metoxifenil]-N-metilmethanatosulfonamida (**Preparación 83**, 250 mg, 0,28 mmol) en metilamina 2M en THF (3 ml) se añadió DBU (0,13 mL, 0,85 mmol), acetato de paladio (4,43 mg, 0,02 mmol) y hexacarbonilo de molibdeno (75 mg, 0,28 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 10 minutos bajo irradiación de microondas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se purificó directamente utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 45 % en hexanos. El aceite resultante se disolvió en DCM (15 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió BBr₃ (0,10 ml, 1,07 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se concentró al vacío y se sometió a partición entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y EtOAc. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando TLC preparativa eluyendo con MeOH al 5 % en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (43 mg, 27 % en dos etapas). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,88 (t, 3H), 2,84 (d, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,31 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 6,66 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 8,80 (m, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,59 (m, 1H), 9,74 (s, 1H), 13,62 (s, 1H). MS m/z 543 [M+H]⁺

20 Ejemplo 32

6-[5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4-[(2-[(3-hidroxifenil)sulfonil](metil)amino)bencil]amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

A una solución de N-(2-{{[6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-3-yodo-1-{[2-(trimetilsililo)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil)-fenil)-3-metoxi-N-metilbencenosulfonamida (**Preparación 106**, 330 mg, 0,37 mmol) en metilamina 2M en THF (2 ml) se añadió DBU (0,16 mL, 1,19 mmol), acetato de paladio (5,86 mg, 0,03 mmol) y hexacarbonilo de molibdeno (99 mg, 0,37 mmol) y la reacción se calentó a 100°C durante 10 minutos con irradiación de microondas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 35 % en hexanos. El aceite resultante se trató con TFA (0,5 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de concentrarse al vacío. Se añadió etilendiamina (0,5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de verter en agua con hielo y extraer en IPA al 20 % en DCM. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 45 % de EtOAc en hexanos. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió gota a gota tribromuro de boro (0,18 mL, 1,89 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido de enfriamiento con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo en IPA al 20 % en DCM. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice seguido de TLC preparativa eluyendo con EtOAc al 57 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (25 mg, 10 % en 3 etapas).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,85 (d, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,59-3,65 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,14-7,29 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 8,86 (m, 1H), 9,78 (m, 1H), 10,10 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 13,71 (s, 1H). MS m/z 659 [M+H]⁺

Los siguientes ejemplos (**Ejemplos 33 - 37**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 32** utilizando la pirazolopiridina apropiada, y el procedimiento de purificación (PM) a continuación si difiere del procedimiento descrito:

5 **Procedimiento de purificación F:** Cromatografía en columna de gel de sílice o TLC preparativa eluyendo con MeOH al 4 % en DCM.

Ejemplo	Nombre	Datos
33	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4-({4-hidroxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]benzil}amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 597 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,83 (d, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 4,70 (br m, 2H), 6,69-6,73 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 8,80 (m, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,60 (m, 1H), 10,10 (s, 1H), 13,67 (s, 1H).</p> <p>Utilizando N-(2-{[(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxy]metoxi]fenil]-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxy]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]metil}-5-metoxifenil)-N-metilmethano-sulfonamida (Preparación 89).</p>
34	4-({2-[etil(metilsulfonil)amino]-5-hidroxibenzil}amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 611 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,90 (t, 3H), 2,88 (d, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,39-3,51 (m, 2H), 3,54-3,68 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,95 (br s, 1H), 8,85 (m, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,70 (m, 1H), 10,07 (br s, 1H), 13,71 (br s, 1H).</p> <p>Utilizando N-etil-N-(2-{[(6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxy]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]metil}-4-metoxifenyl)metanosulfonamida (Preparación 107).</p>
35	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4-({5-hidroxi-2-[metil(fenilsulfonil)amino]benzil}amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 659 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,86 (d, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,58-7,73 (m, 5H), 8,85 (m, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,71 (m, 1H), 10,07 (s, 1H), 13,70 (s, 1H).</p> <p>Utilizando N-(2-{[(6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxy]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]metil}-4-metoxifenil)-N-metilbenzene-sulfonamida (Preparación 108).</p>

Ejemplo	Nombre	Datos
36	4-({2-[etil(fenilsulfonil)amino]-5-hidroxibenzoil}amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 673 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,85 (t, 3H), 2,86 (d, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,56-7,70 (m, 5H), 8,83 (m, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,67 (m, 1H), 10,06 (s, 1H), 13,71 (s, 1H).</p> <p>Utilizando N-etil-N-(2-{{(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-3-yodo-1-[{2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il}amino]metil}-4-metoxifenil)benzenosulfonamida (Preparación 90).</p>
37	6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-4-({2-[metil(metilsulfonil)amino]benzil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 538 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,45 (m, 2H), 0,61 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 4,70 (br m, 1H), 5,00 (br m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 8,78 (m, 1H), 9,62 (m, 1H), 9,73 (m, 1H), 13,61 (m, 1H).</p> <p>Utilizando N-[2-{{(6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxifenil)-3-yodo-1-[{2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il}amino]metil}fenil]-N-metilmethanesulfonamida (Preparación 109) y PM F.</p>

Ejemplos de referencia 38 y 39

6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-4-[(1R)-1-{2-[metil(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida y 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-4-[(1S)-1-{2-[metil(metilsulfonilo)amino]fenil}etil]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1** utilizando racémico N-[2-(1-{{(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-3-yodo-1-[{2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il}amino}etil}-N-metilmethanesulfonamida (**Preparación 84**). El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 6 % en DCM seguido de separación quiral utilizando HPLC preparativa quiral para proporcionar los enantiómeros separados.

Fracción 1: 44 mg, 100 % ee, registrado como (R) - enantiómero **Ejemplo 38**

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,86 (t, 3H), 1,53 (d, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,90 (d, 3H), 3,08 (s, 3H), 5,47 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,73 (m, 2H), 7,21-7,45 (m, 4H), 8,82 (m, 1H), 9,69 (br s, 1H), 9,86 (m, 1H), 13,57 (br s, 1H). MS m/z 541 [M+H]⁺.

15 Fracción 2: 41 mg, 87,5 % ee, registrado como (S) - enantiómero. **Ejemplo 39**

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,86 (t, 3H), 1,53 (d, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,90 (d, 3H), 3,08 (s, 3H), 5,47 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,73 (m, 2H), 7,21-7,45 (m, 4H), 8,82 (m, 1H), 9,69 (br s, 1H), 9,86 (m, 1H), 13,57 (br s, 1H). MS m/z 541 [M+H]⁺

Ejemplo 40

20 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-({2-[metil(fenilsulfonil)amino]bencil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

A una solución de N-[2-{{(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-3-yodo-1-[{2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il}amino}metil}fenil]-N-metilbencenosulfonamida (**Preparación 81**, 400 mg, 0,44 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió DBU (0,20 mL, 1,31 mmol), acetato de paladio (6,85 mg, 0,03 mmol) y hexacarbonilo de

molibdeno (115 mg, 0,44 mmol) y la reacción se calentó a 125°C con irradiación de microondas durante 20 minutos. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 70 % de EtOAc en hexanos. El residuo se disolvió en THF (4 ml) y se enfrió a -20°C. Se añadieron NMM (0,021 mL, 0,19 mmol) seguido de cloroformiato de isobutilo (0,03 mL, 0,19 mmol) y la reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Luego se añadió amoníaco acuoso y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo mediante la adición de agua y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 40 % de EtOAc en hexanos. El residuo se trató con TFA (2 ml) y se agitó durante 2 horas antes de concentrarse al vacío. Se añadió etilendiamina (0,5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de concentrarse al vacío, verter en agua con hielo y extraer en EtOAc. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando TLC preparativa eluyendo con 60 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 10 % en 3 etapas).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,92 (t, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 4,70 (br m, 1H), 5,00 (br m, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,59-7,67 (m, 4H), 7,73 (m, 1H), 7,83 (br s, 1H), 8,18 (br s, 1H), 9,65 (m, 1H), 9,77 (s, 1H), 13,60 (br s, 1H). MS m/z 575 [M+H]⁺

Ejemplo 41

6-[5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4-({4-hidroxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]benzil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

Una solución de 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metoxi}fenil]-4-({4-metoxi-2-[metilo(metilsulfonil)amino]-benzil}-amino)-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (**Preparación 21**, 102 mg, 0,15 mmol) en TFA (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de concentrarse al vacío. Se añadió etilendiamina (0,5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de concentrarse al vacío, verter en agua con hielo y extraer en EtOAc. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando TLC preparativa para proporcionar un sólido blanco. El sólido se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió gota a gota tribromuro de boro (0,108 mL, 1,14 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando TLC preparativa eluyendo con MeOH al 5 % en DCM para proporcionar el compuesto del título (37 mg, 54 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,02 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,79 (m, 2H), 4,65 (br m, 2H), 6,69-6,73 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 9,59 (m, 2H), 10,10 (br s, 1H), 13,70 (br s, 1H). MS m/z 583 [M+H]⁺

Los siguientes Ejemplos (**Ejemplos 42-54**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 41** utilizando la pirazolopiridina apropiada, y el Procedimiento de purificación (PM) como se describe a continuación, si difiere del procedimiento descrito:

Procedimiento de purificación G: Cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 5-7 % en DCM seguido de HPLC preparativa.

Ejemplo	Nombre	Datos
42	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4-({5-hidroxi-2-[metil(fenilsulfonil)amino]benzil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 645 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 2,98 (s, 3H), 3,69 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,58-7,73 (m, 5H), 7,87 (br s, 1H), 8,22 (br s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,71 (m, 1H), 10,09 (s, 1H), 13,69 (s, 1H). Utilizando 6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4-({5-metoxi-2-[metil(fenilsulfonil)amino]benzil}amino)-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 24).

Ejemplo	Nombre	Datos
43	4-({2-[etil(fenilsulfonil)amino]-5-hidroxibenzoil}amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 657 [M-H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,85 (t, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,55-7,68 (m, 5H), 7,85 (br s, 1H), 8,20 (br s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,68 (m, 1H), 10,05 (s, 1H), 13,67 (br s, 1H).</p> <p>Utilizando N-etil-N-(2-[(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-[(2-trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-3-yodo-1-[(2-trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]metil}-4-metoxifenil)benzenosulfonamida (Preparación 25).</p>
44	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[(3-[metil(fenilsulfonil)amino]pirazin-2-il)metil]amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 645 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,87 (m, 6H), 3,62 (m, 2H), 5,06 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,61 (m, 4H), 7,73 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,78 (m, 1H), 9,89 (m, 1H), 10,08 (s, 1H), 13,67 (s, 1H).</p> <p>Utilizando 6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[(3-[metil(fenilsulfonil)amino]pirazin-2-il)metil]amino]-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 39).</p>
45	4-[(3-[etil(metilsulfonil)-amino]pirazin-2-il)metil]amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamide	<p>MS m/z 597 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,85 (t, 3H), 2,85 (d, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,49 (q, 2H), 3,69 (q, 2H), 4,99 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,79 (m, 1H), 9,82 (m, 1H), 10,07 (s, 1H), 13,67 (s, 1H).</p> <p>Utilizando 4-[(3-[etil(metilsulfonil)amino]pirazin-2-il)metil]amino]-6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 40) y PM G.</p>
46	N-etil-4-[(3-[etil(metilsulfonil)amino]pirazin-2-il)metil]amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 611 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,86 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 4,99 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,83 (m, 1H), 9,81 (m, 1H), 10,07 (s, 1H), 13,68 (s, 1H).</p> <p>Utilizando N-etil-4-[(3-[etil(metilsulfonil)amino]pirazin-2-il)metil]amino]-6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 41).</p>

Ejemplo	Nombre	Datos
47	6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-({2-[metil(metilsulfonil)amino]benzil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 525 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,46 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 4,70 (br m, 1H), 5,00 (br m, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 9,62 (m, 1H), 9,73 (s, 1H), 13,59 (br s, 1H).</p> <p>Utilizando 6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxifenil)-4-({2-[metil(metilsulfonil)amino]benzil}amino)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 26) y PM G.</p>
48	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-N-metil-4-[(4-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 582 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,83 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 4,47 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,78 (m, 1H), 9,67 (m, 1H), 10,13 (s, 1H), 13,67 (s, 1H).</p> <p>Utilizando 6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-N-metil-4-[(4-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 42).</p>
49	6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-4-[(2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 540 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,45 (m, 2H), 0,61 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 2,84 (d, 3H), 3,11 (s, 6H), 4,85 (m, 2H), 6,46 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,80 (m, 1H), 9,69-9,73 (m, 2H), 13,64 (s, 1H).</p> <p>Utilizando 6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxifenil)-N-metil-4-[(2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 110).</p>
50	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4-({5-metoxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]benzil}amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 597 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,86 (d, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,19-7,27 (m, 2H), 8,84 (m, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,70 (m, 1H), 10,09 (s, 1H), 13,70 (s, 1H).</p> <p>Utilizando 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi]fenil]-4-({5-metoxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]benzil}amino)-N-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 46).</p>

Ejemplo	Nombre	Datos
51	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[(3-[metil(metilsulfonil)amino]pirazin-2-il)metil]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 583 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,86 (d, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 4,95 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,80 (m, 1H), 9,85 (m, 1H), 10,10 (s, 1H), 13,68 (s, 1H).</p> <p>Utilizando 6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[(3-[metil(metilsulfonil)amino]pirazin-2-il)metil]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 47).</p>
52	4-[(2-[etil(metilsulfonil)-amino]piridin-3-il)metil]amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 582 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,86 (t, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,55-3,67 (m, 4H), 4,84 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,87 (br s, 1H), 8,22 (br s, 1H), 8,44 (m, 1H), 9,80 (m, 1H), 10,07 (s, 1H), 13,71 (s, 1H).</p> <p>Utilizando N-(2,4-dimetoxibenzil)-4-[(2-[etil(metilsulfonil)-amino]piridin-3-il)metil]amino]-6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 52).</p>
53	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[(2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 582 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,86 (d, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,62 (q, 2H), 4,83 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,85 (m, 1H), 9,80 (m, 1H), 10,10 (s, 1H), 13,73 (s, 1H).</p> <p>Utilizando 6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[(2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 53).</p>
54	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-({5-hidroxi-2-[metil(piridin-3-ilsulfonil)amino]benzil}amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 660 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,86 (d, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,16-7,24 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,87 (m, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,74 (m, 1H), 10,08 (s, 1H), 13,71 (br s, 1H).</p> <p>Utilizando 6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-({5-metoxi-2-[metil(piridin-3-ilsulfonil)amino]benzil}amino)-N-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 54).</p>

Ejemplo 55

6-[5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[(3-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-2-il)metilo]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

Una solución de 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi]fenil]-N-metil-4-[(3-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-2-il)metilo]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-

5 carboxamida (**Preparación 43**, 110 mg, 0,13 mmol) en TFA (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró al vacío, se disolvió en MeOH y se enfrió en agua con hielo. Se añadió etilendiamina gota a gota y se agitó durante 1 hora. La reacción se detuvo mediante la adición de agua y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. (18 mg, 26 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,84 (d, 3H), 3,07 (s, 6H), 3,61 (m, 2H), 4,70-5,20 (br m, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 9,77 (m, 1H), 10,08 (br s, 1H), 13,63 (br s, 1H). MS m/z 582 [M+H]⁺

10 Los siguientes Ejemplos (**Ejemplos 56-73, en los que "R" en la 1^a columna indica un Ejemplo de Referencia**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 55 utilizando la pirazolopiridina apropiada y el Procedimiento de purificación a continuación si difiere del procedimiento descrito

15 **Procedimiento de purificación H:** TLC preparativa.

Procedimiento de purificación I: HPLC preparativa.

Ejemplo	Nombre	Datos
56	6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxi-fenil)-4-[(2-[metil(metilsulfonil)amino]benzil)amino]-N-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 604 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,89 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,24-7,32 (m, 3H), 7,42-7,49 (m, 2H), 8,13 (dd, 1H), 8,87 (d, 1H), 9,25 (t, 1H), 9,79 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 13,89 (s, 1H). Utilizando 6-(2-etil-5-fluoro-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi]fenil)-4-[(2-[metil(metilsulfonil)amino]benzil)amino]-N-(6-metilpiridin-3-il)-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metilo]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 20) y PM H.
R57	6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-metil-4-((1,3,3-trimetilureido)-benzil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 610 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 2,83 (d, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 4,84 (br m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,19-7,46 (m, 5H), 8,83 (m, 1H), 9,74 (m, 1H), 10,09 (s, 1H), 13,70 (s, 1H). Utilizando 6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metoxi)fenil)-N-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metilo)-4-((2-(1,3,3-trimetilureido)benzil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 13) y PM H.

Ejemplo	Nombre	Datos
58	6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-metil-4-((2-(N-metil-1H-pirazole-4-sulfonamido)benzil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 633 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,85 (d, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,66 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 6,71 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,83 (m, 1H), 9,76 (m, 1H), 10,10 (s, 1H), 13-71 (s, 1H), 13,75 (s, 1H).</p> <p>Utilizando 6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-((2-trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-N-metil-4-((2-(N-metil-1H-pirazole-4-sulfonamido)benzil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 3) y PM H.</p>
R59	4-((2-N,1-dimetil-1H-imidazole-4-sulfonamido)benzil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 647 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,84 (d, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,70 (m, 5H), 4,68 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,16-7,26 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,82 (m, 1H), 9,73 (m, 1H), 10,08 (s, 1H), 13,69 (s, 1H).</p> <p>Utilizando 4-((2-(N,1-dimetil-1H-imidazole-4-sulfonamido)benzil)amino)-6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-N-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida(Preparación 8) y PM H.</p>
60	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-[(2-{{(2-metoxietil)sulfonil}(metil)amino}benzil)amino]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 625 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,84 (d, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,44-3,68 (m, 6H), 4,73-4,86 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 8,83 (m, 1H), 9,77 (m, 1H), 10,08 (br s, 1H), 13,70 (br s, 1H).</p> <p>Utilizando 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi]fenil]-4-[(2-{{(2-metoxietil)sulfonil}(metil)amino}benzil)amino]-N-metil-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-1H-pirazolo-[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 9) y PM H utilizando 50 % EtOAc en hexanos.</p>

Ejemplo	Nombre	Datos
61	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-({2-[metil(piridin-3-ilsulfonil)amino]benzil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 630 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 3,08 (s, 3H), 3,69 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 5,75 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,44 (d, H), 7,65-7,86 (br s, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,21 (br s, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,89 (m, 1H), 9,78 (t, 1H), 10,09 (s, 1H), 13,69 (s, 1H). Utilizando 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-({2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-4-({2-[metil(piridin-3-ilsulfonil)amino]benzil}amino)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 10).
62	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-[(2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 568 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 3,09 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 4,81 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,86 (br s, 1H), 8,21 (br s, 1H), 8,41 (m, 1H), 9,81 (t, 1H), 10,09 (s, 1H), 13,69 (s, 1H). Utilizando 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-[(2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 15).
63	4-[(2-[etil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 596 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,84 (t, 3H), 2,83 (d, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,52-3,64 (m, 4H), 4,83 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,83 (m, 1H), 9,76 (m, 1H), 10,04 (s, 1H), 13,71 (br s, 1H). Utilizando -[(2-[etil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino]-6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-({2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-N-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pyrazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 48) y PM I.
64	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-({2-(sulfamoilmethyl)benzil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 567 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 2,84 (d, 3H), 3,76 (q, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,84 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,20-7,36 (m, 5H), 8,83 (m, 1H), 9,75 (m, 1H), 10,10 (br s, 1H), 13,70 (br s, 1H). Utilizando 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-({2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-N-metil-4-({2-(sulfamoilmethyl)benzil}amino)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 49).

Ejemplo	Nombre	Datos
65	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-{[2-(metil{[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]sulfonil}amino)benzil]amino}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 715 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,00 (s, 3H), 3,61-3,74 (m, 10H), 4,73 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,86 (br s, 1H), 8,21 (br s, 1H), 8,28 (m, 1H), 9,75 (m, 1H), 10,10 (s, 1H), 13,68 (s, 1H).</p> <p>Utilizando 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-{[2-(trimetilsilil)-etoxi]metoxi}fenil]-4-{[2-(metil{[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]sulfonil}amino)benzil]amino}-1-{[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 5).</p>
66	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-{[2-(metil{[3-(morfolin-4-il)propil]sulfonil}amino)benzil]amino}-1H-pirazolo[4,3-c]piridine-3-carboxamida	<p>MS m/z 680 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,81 (m, 2H), 2,29 (m, 6H), 3,12 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 4,70-5,00 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,75 (m, 1H), 10,08 (s, 1H), 13,67 (s, 1H).</p> <p>Utilizando 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-4-{[2-(metil{[3-(morfolin-4-il)propil]sulfonil}amino)benzil]amino}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 2).</p>
67	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[(5-metil-2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 596 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,21 (s, 3H), 2,86 (d, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 4,77 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,83 (m, 1H), 9,78 (m, 1H), 10,09 (br s, 1H), 13,72 (br s, 1H).</p> <p>Utilizando 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-N-metil-4-[(5-metil-2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 44).</p>

Ejemplo	Nombre	Datos
68	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-({2-[metil(piridin-3-ilsulfonil)amino]benzil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 644 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,84 (d, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,80-8,83 (m, 2H), 8,89 (m, 1H), 9,76 (m, 1H), 10,07 (s, 1H), 13,70 (s, 1H).</p> <p>Utilizando 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)-etoxi]metoxi]fenil]-N-metil-4-({2-[metil(piridin-3-ilsulfonil)-amino]benzil}amino)-1-[(2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 45) y PM H utilizando 4 % MeOH en DCM.</p>
69	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[(2-{metil[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]amino}benzil)amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 658 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,58 (s, 3H), 2,85 (d, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,82 (m, 1H), 9,75 (m, 1H), 10,08 (s, 1H), 13,70 (s, 1H).</p> <p>Utilizando 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-N-metil-4-[(2-{metil[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]amino}-benzil)amino]-1-[(2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 6).</p>
70	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-[(2-{metil[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]amino}benzil)amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 644 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,58 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,16-7,24 (m, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,21 (br s, 1H), 8,65 (m, 1H), 9,77 (m, 1H), 10,09 (s, 1H), 13,68 (s, 1H).</p> <p>Utilizando 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-4-[(2-{metil[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]amino}benzil)amino]-1-[(2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 7) y utilizando amoníaco acuoso en lugar de etilendiamina.</p>

Ejemplo	Nombre	Datos
71	4-[(5-cloro-2-[ethyl(methylsulfonyl)amino]piridin-3-il)metil]amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 616 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,85 (t, 3H), 3,49-3,65 (m, 4H), 4,81 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,90 (br s, 1H), 8,24 (br s, 1H), 8,51 (m, 1H), 9,80 (m, 1H), 10,08 (s, 1H), 13,74 (s, 1H). Utilizando N-tert-butil-4-[(5-cloro-2-[ethyl(methylsulfonyl)amino]piridin-3-il)metil]amino]-6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy]metoxi]fenil]-1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 50).
72	4-[(5-cloro-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]piridin-3-il)metil]amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 602 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 3,07 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,58 (q, 2H), 4,79 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,89 (br s, 1H), 8,23 (br s, 1H), 8,47 (d, 1H), 9,82 (m, 1H), 10,10 (s, 1H), 13,73 (s, 1H). Utilizando N-tert-butil-4-[(5-cloro-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]piridin-3-il)metil]amino]-6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy]metoxi]fenil]-1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 51).
73	6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-4-[(2-[methyl(sulfamoyl)-amino]benzil)amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 528 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,87 (t, 3H), 2,53 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 4,70 (br s, 1H), 5,00 (br s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 8,78 (m, 1H), 9,60 (m, 1H), 9,75 (s, 1H), 13,60 (s, 1H). Utilizando 6-(2-etil-5-fluoro-4-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy]metoxi]fenil)-N-metil-4-[(2-[methyl(sulfamoyl)-amino]benzil)amino]-1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 1).

Ejemplo de referencia 74

6-(5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-4-((N-(2-hidroxietil)sulfamoyl)(metil)aminobencil)amino)-N-metilo-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 55** utilizando 6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)metoxi]fenil)-N-metil-4-[(2-(N-metil-2-oxooxazolidina-3-sulfonamido)bencil)-amino]-1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (**Preparación 58**). El residuo se trató con NaOH 6M (0,5 ml) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se acidificó con HCl a 0°C, y el precipitado resultante se filtró, se extrajo en EtOAc y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando TLC preparativa. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,07 (m, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,02 (s, 3H),
- 10

3,39 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 4,70 (m, 2H), 4,90 (br m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,20-7,46 (m, 5H), 8,82 (m, 1H), 9,71 (m, 1H), 10,10 (br s, 1H), 13,70 (s, 1H). MS m/z 626 [M+H]⁺

Ejemplo 75

6-[5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-[6-[(2-hidroxietil)amino]piridin-3-il]-4-{{5-hidroxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

A una solución de ácido 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-{{2-(trimetilsilil)etoxi]-metoxi}fenil]-4-{{5-metoxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino}-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico (**Preparación 11**, 100 mg, 0,12 mmol) en DCM (3 ml) se añadió tribromuro de boro (0,08 ml, 0,82 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró al vacío y se trituró con éter/pentano. El sólido resultante se disolvió en DMF (2 ml) y se añadió 2-[(5-aminopiridin-2-il)amino]etanol (51 mg, 0,33 mmol) seguido de DIPEA (0,07 ml, 0,17 mmol). Se añadió HATU (159 mg, 0,42 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se sometió a partición entre EtOAc y agua, la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 13 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,98 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,46 (m, 2H), 10,10 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 13,86 (s, 1H). MS m/z 719 [M+H]⁺

Ejemplo 76

6-[5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-{{2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino}-N-(6-metilpiridina-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

A una solución de ácido 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-{{2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-4-{{2-[metil(metilsulfonilo)amino]bencil}amino}-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico (**Preparación 12**, 100 mg, 0,12 mmol) en DMF (3 ml) se añadió 6-metilpiridin-3-amino (65 mg, 0,60 mmol), DIPEA (0,13 mL, 0,73 mmol) y BOP (267 mg, 0,60 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Antes de concentrarse en vacío. El residuo se sometió a partición entre agua con hielo y EtOAc, la capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 5 % en DCM. El residuo se trató con TFA (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró al vacío, se disolvió en MeOH y se enfrió en agua con hielo. Se añadió etilendiamina hasta que la solución se volvió básica, con agitación durante 15 minutos. La solución se concentró al vacío y se purificó utilizando HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 29 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,45 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,20-7,33 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,87 (d, 1H), 9,33 (t, 1H), 10,85 (br s, 1H). MS m/z 658 [M+H]⁺

Ejemplo 77

6-[5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-{{2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

6-(4-Bencilio)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(tert-butil)-4-((2-(N-metilmethylsulfonamido)bencilo)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (**Preparación 27**, 60 mg, 0,07 mmol) se trató con TFA (8 ml) y se calienta a refljo durante 18 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío, se detuvo mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó utilizando TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 51 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,04 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,69 (m, 2H), 4,70 (br m, 1H), 4,90 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,85 (br s, 1H), 8,20 (br s, 1H), 9,75 (m, 1H), 10,09 (s, 1H), 13,70 (s, 1H). MS m/z 567 [M+H]⁺

Ejemplo 78

6-[5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-[(5-fluoro-2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

6-(4-Bencilio)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(tert-butil)-4-((5-fluoro-2-(N-metilmethylsulfonamido)piridin-3-il)metil)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (**Preparación 55**, 80 mg, 0,10 mmol) se trató con TFA (10 ml) y se calienta a refljo durante 18 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se sometió a partición entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y EtOAc. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 35 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,07 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,57 (q, 2H), 4,80 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,89 (br s, 1H), 8,24 (br s, 1H), 8,42 (m, 1H), 9,85 (m, 1H), 10,11 (br s, 1H), 13,73 (br s, 1H). MS m/z 586 [M+H]⁺

Los siguientes Ejemplos (**Ejemplos 79-91**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 78** utilizando la pirazolopiridina apropiada.

Ejemplo	Nombre	Datos
79	4-[({2-[etil(metilsulfonil)amino]-5-fluoropiridin-3-il}metil)amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 600 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,85 (t, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,51 (q, 2H), 3,61 (q, 2H), 4,08 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,90 (br s, 1H), 8,24 (br s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,84 (t, 1H), 10,08 (s, 1H), 13,74 (s, 1H).</p> <p>Utilizando 6-(4-benziloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-N-(tert-butil)-4-((5-fluoro-2-(N-ethylmetilsulfonamido)piridin-3-il)metil)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 56).</p>
80	4-[({3-[etil(metilsulfonil)-amino]pirazin-2-il}metil)amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 583 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,86 (t, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,59 (q, 2H), 3,68 (q, 2H), 4,97 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,82 (br s, 1H), 8,16 (br s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,85 (br s, 1H), 10,09 (s, 1H), 13,66 (s, 1H).</p> <p>Utilizando 6-(4-benziloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-N-(tert-butil)-4-((3-(N-ethylmetilsulfonamido)pirazin-2-il)metil)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 57).</p>
81	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4-((5-metil-2-[metil(metilsulfonil)amino]benzil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 581 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,20 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,84 (br s, 1H), 8,18 (br s, 1H), 9,69 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 13,67 (s, 1H).</p> <p>Utilizando 6-(4-benziloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-N-(tert-butil)-4-((5-metil-2-(N-metilmetsulfonamido)benzil)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 28).</p>

Ejemplo	Nombre	Datos
82	4-((2-(N-etiletilsulfonamido)benzil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 595 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,90 (t, 3H), 1,19 (t, 3H), 3,19 (m, 2H), 3,51-3,64 (m, 4H), 4,70 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,85 (br s, 1H), 8,10 (br s, 1H), 9,77 (m, 1H), 10,06 (s, 1H), 13,67 (s, 1H).</p> <p>Utilizando 6-(4-benziloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(tert-butil)-4-((2-(N-etiletilsulfonamido)benzil)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 32).</p>
83	4-((2-(N-etilmetsulfonamido)-5-fluorobenzil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 599 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,89 (t, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,43-3,64 (m, 4H), 4,71 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,10-7,19 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 7,88 (br s, 1H), 8,22 (br s, 1H), 9,79 (m, 1H), 10,05 (s, 1H), 13,71 (s, 1H).</p> <p>Utilizando 6-(4-(benziloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(tert-butil)-4-((2-(N-etilmetsulfonamido)-5-fluorobenzil)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 34).</p>
84	4-((5-cloro-2-(N-etilmetsulfonamido)benzil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 615 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,01 (t, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,58-3,76 (m, 4H), 4,82 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 8,01 (br s, 1), 8,35 (br s, 1H), 9,91 (t, 1H), 10,18 (s, 1H), 13,85 (s, 1H).</p> <p>Utilizando 6-(4-(benziloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(tert-butil)-4-((2-(N-etilmetsulfonamido)-5-clorobenzil)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 35).</p>
85	6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((2-(N-metiletilsulfonamido)benzil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	<p>MS m/z 581 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,19 (t, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,23-3,31 (m, 2H), 3,58 (q, 2H), 4,60-4,90 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,86 (br s, 1H), 8,21 (br s, 1H), 9,78 (t, 1H), 10,09 (s, 1H), 13,68 (s, 1H).</p> <p>Utilizando 6-(4-(benziloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(tert-butil)-4-((2-(N-metiletilsulfonamido)benzil)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 37).</p>

Ejemplo	Nombre	Datos
86	6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-(((5-metil-2-(N-metilmetsulfonamido)piridin-3-il)metil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 582 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 2,22 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,61 (q, 2H), 4,75 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,86 (br s, 1H), 8,23 (m, 2H), 9,77 (m, 1H), 10,09 (s, 1H), 13,70 (s, 1H). Utilizando 6-(4-(benziloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(tert-butil)-4-(((5-metil-2-(N-metilmetsulfonamido)piridin-3-il)metil)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 38).
87	4-[({2-[etil(metilsulfonil)amino]-5-metilpiridin-3-il}metil)amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 596 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,86 (t, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,55-3,63 (m, 4H), 4,78 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,60 (br s, 1H), 7,87 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,76 (t, 1H), 10,07 (br s, 1H), 13,71 (br s, 1H). Utilizando 6-(4-(benziloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(tert-butil)-4-((2-(N-ethylmetilsulfonamido)-5-metilpiridin-3-il)metil)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 33).
88	6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-({5-fluoro-2-[metil(metilsulfonil)amino]benzil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 611 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 3,05 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,09-7,22 (m, 3H), 7,56 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,80 (m, 1H), 10,11 (br s, 1H), 13,72 (br s, 1H). Utilizando 6-(4-(benziloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(tert-butil)-4-((5-fluoro-2-(N-metilmetsulfonamido)benzil)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 59).
89	4-{(5-cloro-2-[metil(metilsulfonil)amino]benzil}amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 601 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 3,05 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 4,66-4,82 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 9,77 (m, 1H), 10,09 (s, 1H), 13,71 (br s, 1H). Utilizando 6-(4-(benziloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(tert-butil)-4-((5-cloro-2-(N-metilmetsulfonamido)benzil)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 30).

Ejemplo	Nombre	Datos
90	4-({2-[etil(metilsulfonil)amino]benzil} amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 581 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,88 (t, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,46-3,68 (m, 4H), 4,69 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,86 (br s, 1H), 8,22 (br s, 1H), 9,76 (m, 1H), 10,08 (s, 1H), 13,69 (s, 1H). Utilizando 6-(4-(benziloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-N-(tert-butil)-4-((2-(N-ethylmetilsulfonamido)benzil)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 36).
91	4-({2-[etil(metilsulfonil)amino]-5-metilbenzil}amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 595 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,90 (t, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 9,69 (m, 1H), 10,06 (s, 1H), 13,67 (s, 1H). Utilizando 6-(4-(benziloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-N-(tert-butil)-4-((2-(N-ethylmetilsulfonamido)-5-metilbenzil)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 31).

Ejemplo 92

6-[5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4-({5-hidroxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]benzil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

- 5 6-(4-(Benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-N-(tert-butil)-4-((5-metoxi-2-(N-metilmetsulfonamido)bencil)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (**Preparación 29**, 100 mg, 0,12 mmol) se calentó a 100 °C en TFA puro (15 ml) durante 18 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se sometió a partición entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y EtOAc. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 55 % en hexanos. El residuo se agitó con tribromuro de boro puro (8 eq) a 0°C durante 4 horas. La reacción se sometió a partición entre DCM y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando TLC preparativa eluyendo con MeOH al 5 % en DCM para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 51 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,98 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,66 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,85 (br s, 1H), 8,20 (br s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,70 (m, 1H), 10,08 (s, 1H), 13,67 (s, 1H). MS m/z 583 [M+H]⁺

Ejemplo 93

6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxilfenil)-N-metil-4-((2-(N-metilmetsulfonamido)bencil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

- 20 A una solución de N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-2-etil-5-fluorofenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmetsulfonamida (**Preparación 272**, 249 mg, 0,36 mmol) y metilamina en THF (3 mL, 2M) se añadió hexacarbonilo de molibdeno (96 mg, 0,36 mmol) y acetato de paladio (5,7 mg, 0,025 mmol) seguido de DBU (165 mg, 1,09 mmol) y la reacción se calentó a 100°C con irradiación de microondas durante 10 minutos. La reacción se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice seguido de TLC preparativa. El residuo se disolvió en etanol (7 ml) y se hidrogenó con Pd(OH)₂ (15 mg) a 40 psi durante 16 horas. La reacción se filtró a través de celite y se

concentró al vacío. El residuo se trituró con pentano y éter para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (42 mg, 65 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,98 (t, 3H), 2,83 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 4,90 (br m, 1H), 5,05 (br m, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,35-7,56 (m, 5H), 8,86 (m, 1H), 9,81 (t, 1H), 10,02 (br s, 1H), 13,97 (br s, 1H). MS m/z 528 [M+H]⁺

5 Ejemplo 94

6-(5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-metil-4-((2-(N-metilmetsulfonamido)bencil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 93** utilizando N-(2-((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)methyl)fenil-N-

10 metilmetsulfonamida (**Preparación 276**). El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 60 % en hexanos. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,82 (d, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 4,27 (m, 2H), 4,91-5,01 (br m, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 3H), 7,54 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 8,87 (t, 1H), 9,91 (t, 1H), 10,37 (br s, 1H), 14,03 (br s, 1H). MS m/z 582 [M+H]⁺

Ejemplo 95

15 6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-((2-(N-metilfenilsulfonamido)bencil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

A una solución de ácido 6-(2-etil-5-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-4-((2-(N-metilfenilsulfonamido)bencil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (**Preparación 258**, 300 mg, 837,14 mmol) en THF anhídrico (10 ml) se añadió NMM (0,06 mL, 0,57 mmol) y

20 cloroformiato de isobutilo (0,07 mL, 0,57 mmol) a -20 °C y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Se añadió amoníaco acuoso (0,6 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se detuvo mediante la adición de agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 66 % de EtOAc en hexanos. El residuo se disolvió en TFA y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró al vacío y se disolvió en MeOH (5 ml), enfriando a 0°C. Se añadió etilendiamina gota a gota hasta que la solución mostró un pH básico. La reacción se extrajo en IPA al 20 %

25 en DCM, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 27 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,96 (t, 3H), 2,89 (q, 2H), 3,10 (s, 3H), 4,90 (br m, 1H), 5,08 (br m, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,55-7,67 (m, 5H), 7,73 (m, 1H), 7,91 (br s, 1H), 8,26 (br s, 1H), 9,86 (t, 1H), 10,05 (br s, 1H), 13,96 (br s, 1H). MS m/z 575 [M+H]⁺

Ejemplo 96

6-(5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((2-(N-metilfenilsulfonamido)bencil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 95 utilizando ácido 6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-4-((2-(N-metilfenilsulfonamido)bencil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (**Preparación 261**). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,10 (s, 3H), 4,32 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,61-7,67 (m, 6H), 7,93 (br s, 1H), 8,28 (br s, 1H), 9,93 (t, 1H), 10,41 (br s, 1H), 14,04 (br s, 1H). MS m/z 630 [M+H]⁺

Ejemplo 97

6-(5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((5-hidroxi-2-(N-metilmetsulfonamido)bencil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

45 A una solución de ácido 6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((5-metoxi-2-(N-metilmetsulfonamido)bencil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (**Preparación 269**, 0,1 g, 0,13 mmol), HOBT (36 mg, 0,27 mmol) y EDCI (51 mg, 0,27 mmol) en diclorometano (6 ml) a 0 °C, se añadió cloruro de amonio (36 mg, 0,67 mmol) y DIPEA (0,12 ml, 0,67 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 52 % de EtOAc en hexanos. El residuo (62 mg, 0,084 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) a 0°C y se añadió tribromuro de boro (0,08 mL, 0,83 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío, se diluyó con metanol (5 ml) y se trató con etilendiamina hasta que el pH fue básico, agitando durante 1 hora. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se sometió a partición entre acetato de etilo y agua, los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se purificaron mediante TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (25 mg, 51 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,01 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 4,30 (m, 2H),

4,80 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 6,68-6,71 (m, 1H), 6,76-6,77 (m, 1H), 6,97-7,00 (m, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,69-7,72 (m, 1H), 7,93 (br s, 1H), 8,28 (br s, 1H), 9,61 (br s, 1H), 9,87 (t, 1H), 10,40 (br s, 1H). MS m/z 584 [M+H]⁺

Ejemplo 98

6-(5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((2-(N-metilmetsulfonamido)bencil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 97** utilizando ácido 6- (5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((2-(N-metilmetsulfonamido)bencil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (**Preparación 270**). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,07 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 4,29 (m, 2H), 4,88-5,00 (br m, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,32-7,43 (m, 3H), 7,54 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,92 (br s, 1H), 8,27 (br s, 1H), 9,92 (t, 1H), 10,39 (br s, 1H), 14,02 (br s, 1H). MS m/z 568 [M+H]⁺

Ejemplo 99

6-(5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((5-hidroxi-2-(N-metilmetsulfonamido)bencil)amino)-N-(6-((2-hidroxietil)amino)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

A una solución de ácido 6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((5-hidroxi-2-(N-metilmetsulfonamido)bencil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (**Ejemplo 174**, 160 mg, 0,27 mmol) y 2-[(5-aminopiridin-2-il)amino]etanol (84 mg, 0,54 mmol) en DMF (5 ml) se añadió HATU (312 mg, 0,82 mmol) y DIPEA (0,12 mL, 0,68 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (48 mg, 24 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,02 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,81-4,93 (m, 2H), 6,44-6,52 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,69-7,77 (m, 2H), 8,31 (d, 1H), 9,63 (t, 1H), 10,53 (br s, 1H). MS m/z 720 [M+H]⁺

Ejemplo 100

6-(5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-metil-4-(((3-(N-metilmetsulfonamido)pirazin-2-il)metilo)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

A una solución de N-(3-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)pirazin-2-il)-N-metilmetsulfonamida (**Preparación 277**, 220 mg, 0,33 mmol) en metilamina en THF (3 ml) se añadió hexacarbonilo de molibdeno (87,77 mg, 0,33 mmol), Pd(OAc)₂ (5,18 mg, 0,07 mmol) y DBU (0,15 mL, 0,99 mmol) y la reacción se calentó a 100°C con irradiación de microondas durante 10 minutos. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice seguido de TLC preparativa. El residuo se disolvió en DCM (5 ml) y se trató con tribromuro de boro (0,11 mL, 1,17 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y se sometió a partición entre DCM y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando TLC preparativa eluyendo con MeOH al 5 % en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (23 mg, 47 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,84 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 4,21 (m, 2H), 5,13 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,86 (m, 1H), 10,06 (m, 1H), 10,37 (br s, 1H), 14,04 (br s, 1H). MS m/z 584 [M+H]⁺

Los siguientes Ejemplos (**Ejemplos 101-104**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 utilizando la pirazolo-pirimidina apropiada como se describe a continuación:

Ejemplo	Nombre	Datos

Ejemplo	Nombre	Datos
101	6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((2-(N-(2-hidroxietil)methylsulfonamido)benzil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida	<p>MS m/z 598 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3.10 (s, 3H), 3.30-3.39 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.81 (m, 1H), 4.94 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 9.89 (s, 1H), 10.32 (br s, 1H), 14.01 (br s, 1H).</p> <p>Utilizando N-(2-(((6-(4-((tert-butildimethylsilyl)oxy)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-yodo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)methyl)fenil)-N-(2-((tertbutildimethylsilyl)oxy)ethyl)metanosulfonamida (Preparación 265) con amoniaco en THF.</p>
102	6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((2-(N-(2-hidroxietil)methylsulfonamido)benzil)amino)-N-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida	<p>MS m/z 612 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.83 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.33-3.40 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 4.21-4.30 (m, 2H), 4.85 (t, 1H), 5.01 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.88 (m, 1H), 9.87 (t, 1H), 10.40 (br s, 1H).</p> <p>Utilizando N-(2-(((6-(4-((tert-butildimethylsilyl)oxy)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-yodo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)methyl)fenil)-N-(2-((tertbutildimethylsilyl)oxy)ethyl)metanosulfonamida (Preparación 265).</p>
103	4-((2-(N-etilmethylsulfonamido)-bencil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida	<p>MS m/z 594 [M-H]⁻</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.00 (t, 3H), 2.83 (d, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.88 (t, 1H), 9.91 (t, 1H), 10.36 (br s, 1H), 14.05 (br s, 1H).</p> <p>Utilizando N-etil-N-(2-(((6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)benzyl)3-yodo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)methyl)fenil)metanosulfonamida (Preparation 263).</p>
104	4-((5-fluoro-2-(N-metilmethylsulfonamido)bencil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida	<p>MS m/z 600 [M+H]⁺</p> <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.85 (d, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 4.21 (m, 2H), 4.91-4.99 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 2H), 7.60-7.66 (m, 2H), 8.89 (m, 1H), 9.92 (t, 1H).</p> <p>Utilizando N-(4-fluoro-2-(((6-(5-fluoro-4-methoxy-2-(2,2,2-trifluoroetil)benzyl)-3-yodo-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)methyl)fenil)-N-metilmethanosulfonamida (Preparación 268).</p>

Ejemplo 105

4-((2-(N-etilfenilsulfonamido)-5-hidroxibencil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 32 utilizando N-etil-N-(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-metil)-4-metoxifenil)-bencenosulfonamida(**Preparación 266**). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,93 (t, 3H), 2,85 (d, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,85-4,93 (m, 2H), 6,36 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,58-7,72 (m, 5H), 8,89 (m, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,85 (br s, 1H), 10,10 (br s, 1H), 14,10 (br s, 1H).
10 MS m/z 672 [M-H]⁻

Ejemplo 106

4-((2-(N-Metilfenilsulfonamido)-5-hidroxibencil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 32** utilizando N-metil-N-(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-amino)-metil)-4-metoxifenil)-bencenosulfonamida (**Preparación 267**). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,85 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 4,34 (m, 2H), 4,86 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,60-7,74 (m, 6H), 8,91 (m, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,89 (t, 1H), 10,40 (br s, 1H), 14,10 (br s, 1H). MS m/z 660 [M+H]⁺

- 20 Los siguientes Ejemplos (**Ejemplos 107-108**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 41** utilizando la pirazolo-pirimidina apropiada como se describe a continuación:

Ejemplo	Nombre	Datos
107	4-((2-(N-etilfenilsulfonamido)-5-hidroxibenzil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida	MS m/z 660 [M+H] ⁺ ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,94 (t, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,24-4,30 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,57-7,72 (m, 6H), 7,95 (br s, 1H), 8,30 (br s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,87 (t, 1H), 10,37 (br s, 1H), 14,05 (br s, 1H). Utilizando 4-((2-(N-etilfenilsulfonamido)-5-metoxibenzil)amino)-6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida (Preparación 253).
108	4-((2-(N-metilfenil-sulfonamido)-5-hidroxibenzil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida	MS m/z 646 [M+H] ⁺ ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 3,05 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,60-7,75 (m, 6H), 7,95 (br s, 1H), 8,30 (br s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,89 (t, 1H), 10,38 (s, 1H), 14,05 (br s, 1H). Utilizando 4-((2-(N-metilfenilsulfonamido)-5-metoxibenzil)amino)-6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida (Preparación 254).

Ejemplo 109

6-(5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-metil-4-((2-(metil(sulfamoilo)amino)bencil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

- 25 A una solución de tert-butilo 6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((2-(metilamino)bencil)amino)-3-(metilcarbamolio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-carboxilato (**Preparación 256**, 50 mg, 0,08 mmol) en THF anhidro (5

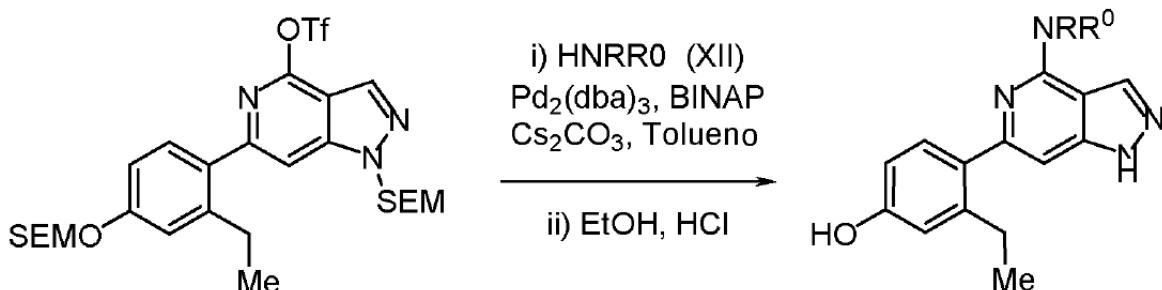
ml) se añadió hidruro de sodio (3 mg, 0,08 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 10 minutos antes de la adición de cloruro de sulfamoilo (7 mg, 0,06 mmol) y se agitó adicionalmente a 0°C durante 2,5 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de agua con hielo y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa y se disolvió en DCM (5 ml).

- 5 La solución se trató con tribromuro de boro (0,08 mL, 0,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y se sometió a partición entre DCM y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (11 mg, 32 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,86 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 4,29 (m, 2H), 4,86-5,05 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,09 (s, 2H), 7,25-7,35 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,69-7,72 (m, 1H), 8,88 (t, 1H), 9,88 (t, 1H), 10,37 (s, 1H), 14,02 (s, 1H). MS m/z 583 [M+H]⁺
- 10

Ejemplo 110

6-(5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-N-metil-4-((2-(metil(N-metilsulfamoilo)amino)bencil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

- 15 A una solución de tert-butilo 6-(4-((tert-butoxicarbonil)oxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-4-((2-(metilamino)bencilo)amino)-3-(metilcarbamooil)-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-1-carboxilato (**Preparación 255**, 56 mg, 0,08 mmol) en THF (3 ml) se añadió hidruro de sodio (2 mg, 0,08 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos antes de la adición de cloruro de metanosulfonilo (10 mg, 0,08 mmol) y se continuó agitando durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de agua con hielo y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa y se trató con HCl 4M en dioxano (0,3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de concentrarse al vacío y triturar con pentano-éter para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,62 (d, 3H), 2,86 (d, 3H), 3,05 (s, 3H), 4,33 (m, 2H), 4,95 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,28-7,49 (m, 4H), 7,73 (m, 1H), 8,89 (t, 1H), 9,92 (t, 1H), 10,38 (s, 1H), 14,03 (s, 1H). MS m/z 595 [M-H]⁻
- 20
- 25 Protocolo de biblioteca 1



Una solución 0,1 M de 6-(2-ethyl-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il trifluorometanatosulfonato (**Preparación 328**, 700 μL, 70 μmol) en tolueno se añadió a una amina de fórmula (XII) (200 μmol, 2,9 eq) y la solución se desgasificó con nitrógeno. Se añadió carbonato de cesio (45 mg, 140 μmol) seguido de Pd₂(dba)₃ (3,4 mg, 3,5 μmol) y BINAP (2,2 mg, 3,5 μmol) y la reacción se desgasificó con nitrógeno. La reacción se agitó a 80°C durante 16 horas antes de concentrarse al vacío. Se añadió agua (1 ml) seguido de EtOAc (1 ml) y la mezcla se filtró. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Al residuo se añadió una solución de CHCl en EtOH (1 ml, v:v 1:6) y la reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se purificó utilizando uno de los procedimientos de HPLC preparativos descritos a continuación:

HPLC preparativa

Procedimiento A: Agella Venusil ASB C18, 150x21,2mmx5μm; Acetonitrilo-Agua (0,225 % de ácido fórmico); Rata de flujo: 35 mL/min; Tiempo de gradiente 8 minutos.

Procedimiento B: Boston Symmetrix ODS-H, 150x30mmx5μm; Acetonitrilo-Agua (0,225 % de ácido fórmico); Rata de flujo: 30 mL/min; Tiempo de gradiente 10 minutos.

Procedimiento C: DIKMA Diamonsil(2) C18, 200x20mmx5μm; Acetonitrilo-Agua (0,225 % de ácido fórmico); Rata de flujo: 30 mL/min; Tiempo de gradiente 10 minutos.

LCMS:**Procedimiento 1**

A: 0,0375 % de TFA en agua; B: 0,01875 % de TFA en MeCN; Columna: XBridge C18, 2.1x50 mmx5μm; Gradiente: del 99 % [A] y del 1 % [B] al 95 % [A] y al 5 % [B] en 0,6 min, más al 100 % [B] en 4,0 min y finalmente al estado inicial en 4,3 min. Rata de flujo de 0,8 mL/min.

5

Procedimiento 2

A: 0,0375 % de TFA en agua; B: 0,01875 % de TFA en MeCN; Columna: XBridge C18, 2.1x50 mmx5μm; Gradiente: del 90 % [A] y del 10 % [B] al 100 % [B] en 4 minutos y, finalmente, volver a la condición inicial en 4,3 minutos, velocidad de flujo de 0,8 mL/min.

10 **Procedimiento 3**

A: 0,0375 % de TFA en agua; B: 0,01875 % de TFA en MeCN; Columna: XBridge C18, 2.1x50 mmx5μm; Gradiente: del 75 % [A] y del 25 % [B] al 100 % [B] en 3,5 minutos y, finalmente, volver a la condición inicial en 4,0 minutos, velocidad de flujo de 0,8 mL/min.

15 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia en la siguiente tabla (**Ejemplos de Referencia 111-124**) se prepararon y purificaron a partir de 6-(2-ethyl-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-((2- (trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il trifluorometanosulfonato (**Preparación 328**) y la amina apropiada de acuerdo con el Protocolo de biblioteca

1. Los compuestos se aislaron como sus sales de formiato.

Ejemplo	Nombre	Datos MS/gradiente orgánico HPLC/Amina
111	4-[4-(7,8-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il]-3-ethylfenol formiato	MS m/z 431 [M+H] ⁺ Rt = 1,72 min HPLC gradiente orgánico: 21-51 %. 1,2,3,4-tetrahidro-7,8-dimetoxi-isoquinolina (Chem. & Pharm. Bull. (1998), 46 (6), 918-927).
112	3-ethyl-4-[4-(3-fenoxazetidin-1-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il]fenol formiato	MS m/z 387 [M+H] ⁺ Rt = 1,73 min HPLC gradiente orgánico: 21-51 %. 3-fenoxazetidina.
113	3-ethyl-4-{4-[6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il}fenol formiato	MS m/z 451 [M+H] ⁺ Rt = 2.16 min HPLC gradiente orgánico: 3-33 %. 6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina hidrocloruro (Preparación 345).

Ejemplo	Nombre	Datos MS/gradiente orgánico HPLC/Amina
114	3-etil-4-{4-[6-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il}fenol formiato	MS m/z 445 [M+H] ⁺ Rt = 2,64 min HPLC gradiente orgánico: 18-48 %. 1,2,3,4-tetrahidro-6-(2-metoxietoxi)-isoquinolina.
115	1-[6-(2-etil-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]-3-metilazetidin-3-ol formiato	MS m/z 325 [M+H] ⁺ Rt = 2.11 min HPLC gradiente orgánico: 3-33 %. 3-metil-3-azetidinol (J. Med. Chem. (2010), 53(9), 3645-3674).
116	2-[6-(2-etil-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida formiato	MS m/z 547 [M+H] ⁺ Rt = 2,22 min HPLC gradiente orgánico: 6-36 %. N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida (Preparación 346).
117	N-benzil-2-[6-(2-etil-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida formiato	MS m/z 504 [M+H] ⁺ Rt = 2,50 min HPLC gradiente orgánico: 20-50 %. N-benzil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida hidrocloruro (Preparación 347).
118	4-{4-[7-(benziloxi)-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il}-3-etilfenol formiato	MS m/z 507 [M+H] ⁺ Rt = 2,20 min HPLC gradiente orgánico: 26-56 %. 1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-7-(fenilmetoxi)-isoquinolina (Heterociclos (1989), 28(1), 295-301).

Ejemplo	Nombre	Datos MS/gradiente orgánico HPLC/Amina
119	4-[4-(5-cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il]-3-etilfenol formiato	MS m/z 405 [M+H] ⁺ Rt = 2,60 min HPLC gradiente orgánico: 22-52 %. 1,2,3,4-tetrahidro-5-cloro-isoquinolina.
120	4-cloro-3-(1-[6-(2-etil-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]azetidina-3-il)oxi)benzonitrilo formiato	MS m/z 446 [M+H] ⁺ Rt = 2,56 min HPLC gradiente orgánico: 21-51 %. 3-(azetidina-3-oxi)-4-clorobenzonitrilo hidrocloruro (Preparación 348).
121	3-etil-4-[4-(6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il]fenol formiato	MS m/z 389 [M+H] ⁺ Rt = 2,70 min HPLC gradiente orgánico: 19-49 %. 1,2,3,4-tetrahidro-6-fluoro-isoquinolina.
122	3-etil-4-[4-(8-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il]fenol formiato	MS m/z 401 [M+H] ⁺ Rt = 1,82 min HPLC gradiente orgánico: 14-44 %. 1,2,3,4-tetrahidro-8-metoxiisoquinolina.
123	N-{2-[6-(2-etil-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-il}metanesulfonamida formiato	MS m/z 464 [M+H] ⁺ Rt = 2.16 min HPLC gradiente orgánico: 13-43 %. N-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-il}metanesulfonamida hidrocloruro.

Ejemplo	Nombre	Datos MS/gradiente orgánico HPLC/Amina
124	4-(4-{{[2-(bifenil-4-il)etil]amino}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)-3-etilfenol formiato	MS m/z 435 [M+H] ⁺ Rt = 2,20 min HPLC gradiente orgánico: 25-55 %. 2-([1,1'-bifenil]-4-il)etanamina.

Ejemplo de referencia 125

Hidrocloruro de N-[2-({[6-(2-ethyl-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil)fenil]-N-metilmethanesulfonamida

5 A una solución de 6-(2-ethyl-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il trifluorometanosulfonato (**Preparación 328**, 14 mg, 0,02 mmol) en tolueno (0,5 ml) se añadió N-[2-aminometil)fenil]-N-metilmethanesulfonamida (Solicitud Internacional PCT 2010058846, 9 mg, 0,03 mmol), carbonato de cesio (14 mg, 0,04 mmol), Pd(OAc)₂ (0,9 mg, 0,004 mmol) y BINAP (3,7 mg, 0,006 mmol). La reacción se desgasificó con nitrógeno seguido de calentamiento a 150 °C con irradiación de microondas durante 15 minutos. La reacción se filtró, se lavó con DCM y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 1-5 % en DCM. El residuo se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió CHCl (0,2 ml) y la reacción se calentó a 80°C durante 3 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se trituró con DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de hidrocloruro (10 mg, 50 %). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,75 (t, 3H), 2,40 (q, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 4,55 (br m, 1H), 4,95 (br m, 1H), 6,50 (m, 3H), 7,00 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,80 (t, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 12,95 (s, 1H). MS m/z 452 [M+H]⁺

Los siguientes compuestos de los siguientes ejemplos de referencia (**Ejemplos de referencia 126-130**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 125** anterior utilizando 6-(2-ethyl-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il-trifluorometanosulfonato (**Preparación 328**) o 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il-trifluorometanasulfonato (**Preparación 331**) o 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il trifluorometanasulfonato (**Preparación 330**) y la amina apropiada. La purificación se realizó de acuerdo con el Procedimiento de Purificación (PM) descrito o uno de los siguientes a continuación. Los compuestos se aislaron como el par libre, la sal de dietilamina o la sal de hidrocloruro como se describe a continuación:

Procedimiento de purificación J: el residuo se disolvió en DMSO (0,9 ml) y trietilamina (0,1 ml) y se purificó utilizando HPLC preparativa.

Ej	Nombre	Datos MS/PM/Amina
126	1-[6-(2-ethyl-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]-N,N-dimetilpirrolidina-3-sulfonamida racémica (progenitor libre).	MS m/z 416 [M+H] ⁺ Rt = 2,75 min PM J. Hidrocloruro de N,N-dimetil-3-pirrolidinesulfonamida racémico.

Ej	Nombre	Datos MS/PM/Amina
127	N-[2-({[6-(2-ethyl-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil)-3-metilfenil]-N-metilmétanosulfonamida sal de dietilamina	MS m/z 466 [M+H] ⁺ Rt = 2,99 min Sal de dietilamina PM J. N-[2-(aminometil)-3-metilfenil]-N-metilmétanosulfonamida (Solicitud Internacional PCT 2012045195).
128	Sal de dietilamina de 3-ethyl-4-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il]fenol	MS m/z 353 [M+H] ⁺ Rt = 2.13 min PM J. 4-metoxipiperidina.
129	N-[2-({[2-(3,4-dimetoxifenil)etil][6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil)fenil]-N-metilmétanosulfonamida hidrocloruro	MS m/z 634 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,85 (br s, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,09 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,03 (m, 1H), 5,09 (m, 2H), 6,72-6,83 (m, 3H), 6,91 (br s, 1H), 7,16-7,32 (br s, 6H), 7,60 (br s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 8,24 (br s, 1H), 9,80 (br s, 1H), 10,29 (br s, 1H). N-(2-((3,4-dimetoxifenil)amino)-metil)fenil)-N-metilmétanosulfonamida (Preparación 367).
130	N-[2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il](2-{[(metilsulfonilo)amino]fenil}ethyl)amino}metil)fenil]-N-metilmétanosulfonamida de hidrocloruro	MS m/z 667 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,94-1,06 (m, 3H), 1,75-1,88 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,71-2,81 (m, 2H), 2,95-3,05 (s, 6H), 4,01 (m, 2H), 5,09 (m, 2H), 6,90-6,98 (m, 2H), 7,09-7,11 (m, 2H), 7,19-7,21 (m, 2H), 7,29-7,37 (m, 3H), 7,42-7,60 (m, 1H), 9,61 (s, 1H). N-metil-N-(2-((4-(metilsulfonamido)-fenil)amino)metil)fenil)metano-sulfonamida (Preparación 369).

Ejemplo de Referencia 131N-[2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil)fenil]-N-metilmétanosulfonamida⁺

- 5 A una solución agitada de 4-nitrofenil {2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato (**Preparación 166**, 2,02 g, 5,32 mmol) y trietilamina (2.12 mL, 15,33 mmol) en DMF anhídrico (20 mL) se añadió 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-[{2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 5-óxido (**Preparación 332**, 1,5 g, 3,07 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante 15 horas. La reacción se concentró al vacío y se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 1% en DCM. El residuo se disolvió en MeOH (10 mL) y se añadió cHCl (8 mL). La reacción se calentó a 65-80 °C durante 6 horas antes de enfriar y concentrar al vacío. El residuo se trituró con MeCN/éter para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de hidrocloruro (400 mg, 42%). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,98 (m, 3H), 2,32-2,41 (m, 2H), 3,09-3,18 (m, 6H), 5,11 (m, 2H), 6,98 (s, 2H), 7,09-7,21 (m, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,27 (br s, 21H), 7,34-
- 10

7,36 (m, 1H), 7,42-7,48 (m, 3H), 7,63 (br s, 1H), 8,70 (br s, 1H), 10,04 (br s, 1H), 10,35 (br s, 1H), 12,20 (br s, 1H), 14,17 (br s, 1H). MS m/z 470 [M+H]⁺

Los siguientes compuestos de los siguientes ejemplos de referencia (**Ejemplos de referencia 132 - 136**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 131** anterior utilizando 6-(2-etil-5-fluoro-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 5-óxido (**Preparación 332**) o 6-(2-etil-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 5-óxido (**Preparación 333**) y el aminocarbamato apropiado. Los compuestos se aislaron en forma de sus sales hidrocloruro. La purificación se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento de Purificación (PM) descrito o uno de los siguientes a continuación:

10 **Procedimiento de purificación K:** Trituración con pentano-éter.

Ej	Nombre	MS Dato/PM/Aminocarbamato
132	N-[2-({[6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}methyl)-4-metilfenil]-N-metilmethanesulfonamida Hidrocloruro	MS m/z 484 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,00 (s, 3H), 2,30 (m, 5H), 3,14 (s, 6H), 4,77 (m, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 12,17 (s, 1H), 14,16 (s, 1H). PM K. {5-metil-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 165).
133	N-[4-cloro-2-({[6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}methyl)fenil]-N-metilmethanesulfonamida hidrocloruro	MS m/z 504 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,87 (t, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 4,85-5,07 (br s, 4H), 6,87 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,53-7,59 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 9,96 (br s, 1H), 10,34 (br s, 1H), 12,32 (br s, 1H), 14,15 (br s, 1H). {5-cloro-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 156)
134	N-[2-({[6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}methyl)-3-fluorofenil]-N-metilmethanesulfonamida hidrocloruro	MS m/z 488 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,05 (t, 3H), 2,49 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 6,98 (t, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,52 (m, 2H), 8,72 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 12,56 (s, 1H). {2-[etil(metilsulfonil)amino]-bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 162).
135	N-[2-({[6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}methyl)fenil]-N-metylethanesulfonamida hidrocloruro	MS m/z 488 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,98 (m, 3H), 1,25 (m, 3H), 2,39-2,41 (m, 1H), 2,53 (s, 1H), 3,20 (m, 1H), 5,08-5,10 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,43-7,47 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 8,65 (br s, 1H), 10,01 (s, 1H), 10,32 (br s, 1H), 12,15 (br s, 1H), 13,01 (br s, 1H), 14,22 (br s, 1H). {2-[(etilsulfonil)(metil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 159).

Ej.	Nombre	MS Dato/PM/Aminocarbamato
136	N-etil-N-[2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil)fenil]etanosulfonamida hidrocloruro	MS m/z 498 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,04 (m, 5H), 1,24 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,61-3,70 (m, 2H), 4,94 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,39-7,56 (m, 4H), 8,30-8,61 (m, 2H), 9,95 (br s, 1H), 10,31 (br s, 1H), 12,00 (br s, 1H), 13,00 (br s, 1H), 14,15 (br s, 1H). 4-nitrofenil[etil(etilsulfonil)amino]benil}-carbamato (Preparación 157).

Ejemplo de referencia 137N-[2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil)fenil]-N-propilmethanesulfonamida

5 A 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)phenyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il trifluoromethanesulfonato (**Preparación 331**, 200 mg, 0,30 mmol) y N-(2-(aminomethyl)phenyl)-N-propilmethanesulfonamida trifluoroacetato (**Preparación 349**, 172 mg, 0,71 mmol) en DMF (5 ml) se añadió triethylamina (0,19 mL, 1,4 mmol) y la reacción se calentó a 110°C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica se recogió, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 1:1 de EtOAc: heptanos. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió CHCl (1,5 ml) y la reacción se calentó a 60°C durante 18 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se purificó utilizando HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como el progenitor libre. Rt = 2,85 minutos; MS m/z 498 [M+H].

10 15 Los siguientes compuestos de los siguientes ejemplos de referencia (**Ejemplos de referencia 138 - 144**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 137** anterior utilizando 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)phenyl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il-trifluoromethanesulfonato (**Preparación 331**) y la amina apropiada. La desprotección se llevó a cabo como se describe o utilizando TFA/TES en lugar de CHCl. La purificación se llevó a cabo de acuerdo con el Procedimiento de Purificación (PM) descrito o uno de los siguientes a continuación. Los compuestos fueron todos aislados como progenitores libres.

20 **Procedimiento de purificación L:** La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo en DCM. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando HPLC preparativa.

Ej.	Nombre	Datos MS/PM/Amina
138	N-etil-N-[2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil)fenil] metanosalfonamida	MS m/z 484 [M+H] ⁺ Rt = 2,75 min Hidrocloruro de N-[2-(aminomethyl)fenil]-N-ethylmethanesulfonamida (Preparación 188).
139	N-butil-N-[2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil)fenil] metanosalfonamida	MS m/z 512 [M+H] ⁺ Rt = 2,98 min Trifluoroacetato de N-(2-(aminomethyl)fenil)-N-butylmethanesulfonamida (Preparación 350).

Ej.	Nombre	Datos MS/PM/Amina
140	N-[2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]2-(morpholin-4-il)etil}amino)-metil]fenil]-N-metilmetanosulfonamida	MS m/z 583 [M+H] ⁺ Rt = 1,98 min N-metil-N-(2-((2-morpholinoethyl)amino)metil)fenil)metanosulfonamida (Preparación 353).
141	N-butil-N-(2-(((6-(2-ethyl-5-fluoro-4-(1-oxidanil)fenil)-1H-pirazolo[4,5-c]piridin-4-il)(metil)amino)-metil)fenil)metanosulfonamida	MS m/z 526 [M+H] ⁺ Rt = 3,00 min N-butil-N-(2-((metilamino)metil)fenil)metanosulfonamida (Preparación 354).
142	N-ethyl-N-[2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il](metil)amino}-metilo)-4-metilfenil]metanosulfonamida	MS m/z 512 [M+H] ⁺ Rt = 2,03 min N-ethyl-N-(4-metil-2-((metilamino)metil)fenil)metanosulfonamida (Preparación 355).
143	N-[2-({ethyl[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}-metil)-4-metilfenilo]-N-metilmetanosulfonamida	MS m/z 512 [M+H] ⁺ Rt = 2,89 min N-(2-((ethylamino)metil)-4-metilfenil)-N-metilmetanosulfonamida (Preparación 356). PM L.
144	N-[2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il](propil)amino}-metil)-4-metilfenil]-N-metilmetanosulfonamida hidrocloruro	MS m/z 526 [M+H] ⁺ Rt = 3,04 min N-metil-N-(4-metil-2-((propilamino)metil)fenil)metanosulfonamida (Preparación 357). PM L.

Ejemplo de referencia 145

N-ethyl-N-[2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il](metil)amino}-metilo)fenil]metanosulfonamida hidrocloruro

- 5 A una solución de 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il-trifluorometanosulfonato (**Preparación 330**, 400 mg, 0,64 mmol) y N-ethyl-N-(2-((metilamino)metil)fenil)metanosulfonamida (**Preparación 358**, 234 mg, 0,96 mmol) en tolueno (8 ml) se añadió carbonato de cesio (420 mg, 1,29 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se agregaron Pd(OAc)₂ (16 mg, 0,064 mmol) y BINAP (60 mg, 0,096 mmol) y la reacción se calentó a 140 °C con irradiación de microondas durante 30 minutos. La reacción se sometió a partición entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 36 % de EtOAc en hexanos. El residuo (147 mg, 0,22 mmol) se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió cHCl (10 ml) calentando a 65°C durante 4 horas. La reacción se concentró al vacío y se trituró con pentano-éter para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de hidrocloruro (125 mg, 34 %). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,00-1,13 (m, 6H), 2,56 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,43 (s, 3H),
- 10
- 15

3,66 (m, 2H), 5,19 (br s, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,23 (t, 3H), 7,33 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 10,31 (br s, 1H), 11,95 (br s, 1H), 14,16 (br s, 1H). MS m/z 496 [M-H]⁻

Ejemplo de referencia 146

Hidrocloruro de N-[2-({[6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]metil}amino)metil]fenil]-N-metilmetasulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 145 utilizando 6-(2-etil-5-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il trifluorometanosulfonato (**Preparación 330**), N-metil-N-(2-((metilamino)metil)fenil)metanosulfonamida (**Preparación 359**). El residuo se trituró con pentano-éter y se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de hidrocloruro (60 mg, 59 %). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,91 (m, 3H), 2,54 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 13,08 (s, 1H). MS m/z 482 [M-H]⁻

Ejemplo de referencia 147

N-[2-({[6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil]fenil]-N-(2-hidroxietil)metanosulfonamida

A una solución de N-(2-(bencíloxi)etil)-N-(2-((6-(2-etil-5-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)metil)fenil)metanosulfonamida (**Preparación 327**, 79 mg, 0,09 mmol) en 1:1 MeOH:EtOH (10 ml) se añadió formiato de amonio (1 mg, 0,09 mmol) seguido de hidróxido de paladio (4 mg). La reacción se calentó a 70°C durante 18 horas antes de enfriar y filtrar el celite. El filtrado se concentró al vacío y se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica se recogió, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (3 ml) y se agregaron TFA (141 μL, 1,84 mmol) seguido de trietilsilano (21,5 μL, 0,18 mmol). La reacción se calentó a 70°C durante 72 horas antes de enfriar y enfriar con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La reacción se extrajo en EtOAc y la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se trituró con DCM para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 43 %). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ ppm 0,90 (t, 3H), 2,25-2,40 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,75-3,80 (m, 1H), 3,83-3,95 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 8,28 (s, 1H). MS m/z 500 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 148

N-[2-({[6-[5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil]fenil]-N-metilmetasulfonamida

A una solución de 6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 5-óxido (**Preparación 334**, 100 mg, 0,21 mmol) en DCM (1 ml) se añadió N-[2-(aminometil)fenil]-N-metilmetasulfonamida (solicitud internacional PCT 2010058846, 60 mg, 0,28 mmol) seguido de PyBrop (130 mg, 0,28 mmol) y DIPEA (0,14 ml, 0,81 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 1:1 de EtOAc en hexanos. El residuo se disolvió en DCM (0,6 ml) y se añadieron TFA (0,2 ml) seguido de TES (0,05 ml) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de inactivarse con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo en DCM, la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 60 % en heptanos. El residuo se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió BBr₃ (0,72 ml) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de concentrarse al vacío y purificar por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. MS m/z 524 [M+H]⁺ Rt = 2,39 minutos.

Ejemplo de referencia 149

N-[2-({[6-[5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]metilo}amino)metil]fenil]-N-metilmetasulfonamida

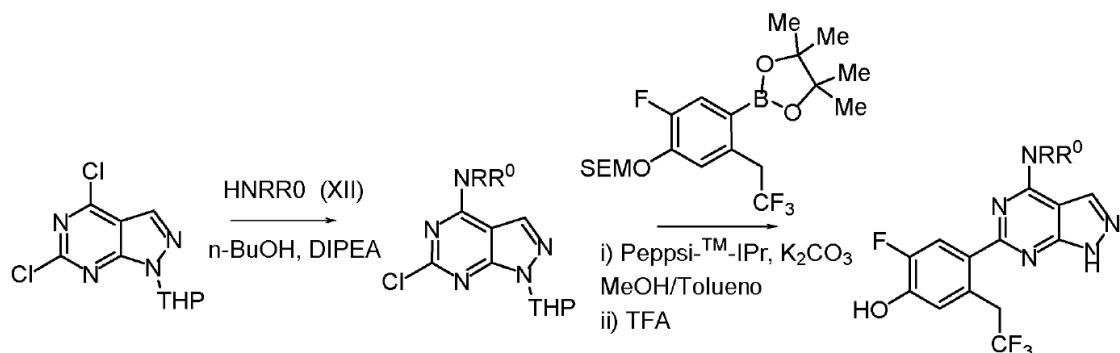
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 148 utilizando N-metil-N-(2-((metilamino)metil)fenil)metanosulfonamida (**Preparación 359**). MS m/z 538 [M+H]⁺ Rt = 2,52 minutos.

Ejemplo de referencia 150

N-[2-({[6-[5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino)metil]-4-metil]fenil]-N-metilmetasulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 148** utilizando la base libre de hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-4-metilfenil]-N-metilmethanlosulfonamida (**Preparación 189**). MS m/z 538 [M+H]⁺ Rt = 2,47 minutos.

Protocolo de biblioteca 2



5

A una solución 0,2M de aminas de fórmula (XII) (1 mL, 200 umol) en nBuOH se añadió una solución 0,2M de 4,6-dicloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (Solicitud Internacional PCT 2013014567, 1 mL, 200 umol) seguido de DIPEA (120 uL, 700 umol). La reacción se calentó a 80°C durante 16 horas antes de concentrarse al vacío. El residuo se disolvió en 1:1 MeOH:tolueno (1,5 ml). A la solución se añadió carbonato de potasio (62 mg, 450 umol), Peppsi™-IPr (3 mg, 4,5 umol) y (2-{[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-(2,2,2-trifluoroethyl)fenoxymethoxy]ethyl}(trimethyl)silano (**Preparación 150**, 400 mmol). La reacción se calentó a 100°C con radiación de microondas durante 25 minutos antes de concentrarse al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (5 ml) y se lavó con agua (3 ml) y salmuera (3 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en TFA (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se disolvió en MeOH y se añadió etilendiamina (35 uL, 500 umol) con agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío, se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó utilizando HPLC preparativa como se describe a continuación:

LCMS:

20 A: 0,05 % de ácido fórmico en agua; B: MeCN; Columna: RESTEK C18, 30x2.1mmx3μm; Gradiante: del 98 % [A] y del 2 % [B] al 90 % [A] y al 10 % [B] en 1 min, más al 98 % [B] en 2 min y finalmente a la condición inicial en 2,90 min, Flujo de 1,5 mL/min.

HPLC preparativa:

Procedimiento A: Gemini NXC18 (100x20mmx5μ); Acetonitrilo-agua (20 mM NH₄CO₃); Rata de flujo 20 mL/min; Tiempo de gradiente 10 minutos para elución orgánica 10-75 %.

25 **Procedimiento B:** reprosil Gold C18 (250x20mmx5μ); Acetonitrilo-agua (20 mM NH₄CO₃); Rata de flujo 20 mL/min; Tiempo de gradiente 18 minutos para elución orgánica 10-70 %.

30 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia en la siguiente tabla (**Ejemplos de Referencia 151-154**) se prepararon y purificaron a partir de 4,6-dicloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (Solicitud Internacional PCT 2013014567), (2-{[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-(2,2,2-trifluoroethyl)fenoxymethoxy]ethyl}(trimethyl)silano (**Preparación 150**) y la amina apropiada de acuerdo con el Protocolo de biblioteca 2.

Ejemplo	Nombre	Datos MS/Amina
151	4-{4-[(ciclopropilmetil)-amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}-2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroethyl)fenol	MS m/z 382 [M+H] ⁺
		Rt = 1,53 minutos
		Ciclopropil metilamina

Ejemplo	Nombre	Datos MS/Amina
152	4-{4-[(2-ciclopropiletil)amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}-2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroethyl)fenol	MS m/z 396 [M+H] ⁺
		Rt = 1,57 minutos
		Ciclopropiletilamina
153	2-fluoro-4-{4-[(2-metilpropil)amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il}-5-(2,2,2-trifluoroethyl)fenol	MS m/z 384 [M+H] ⁺
		Rt = 1,56 minutos
		Isobutilamina
154	4-[4-(butilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroethyl)fenol	MS m/z 384 [M+H] ⁺
		Rt = 1,57 minutos
		Butilamina

Ejemplo de referencia 155

N-[2-{{6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il}amino}metil]fenil]-N-metilmethan sulfonamida hidrocloruro

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 125** utilizando N-(2-((6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethan sulfonamida (**Preparación 312**) y (2-{{2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-etyl-fenoxy}metoxi}etil)(trimetil)silano (Solicitud Internacional PCT WO2013014567A1). Se usó SPhos como ligando y el residuo final se trituró con pentano/éter para proporcionar la sal de hidrocloruro. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,91 (t, 3H), 2,66 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 4,82 (br s, 1H), 5,06 (br s, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,33-7,46 (m, 4H), 7,55 (d, 1H), 8,55 (br s, 1H), 10,33 (br s, 1H), 14,56 (br s, 1H). MS m/z 471 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 156

N-(2-((6-(2-ethyl-4-hidroxi-6-metilfenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)metil)fenil]-N-metilmethan sulfonamida

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 299 de pirimidinas utilizando 2-(4-(bencíloxi)-2-ethyl-6-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. (**Preparación 342**) seguido de tratamiento del residuo con TFA a reflujo. La reacción se concentró al vacío y se sometió a partición entre EtOAc y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,63-0,82 (m, 3H), 1,86 (m, 5H), 2,91 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 4,37 (br m, 1H), 4,85 (br m, 1H), 6,36 (br m, 3H), 7,20 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 8,17 (m, 1H), 9,03 (m, 1H), 12,88 (br s, 1H). MS m/z 466 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 157

N-[2-{{6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-3-(1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il}amino}metil]fenil]-N-metilmethan sulfonamida

- 25 Una solución de N-[2-{{6-(2-ethyl-5-fluoro-4-{{2-(trimetilsilil)etoxy}metoxi}fenil)-3-yodo-1-{{2-(trimetilsilil)etoxy}metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il}amino}metil]fenil]-N-metilmethan sulfonamida (**Preparación 79**, 200 mg, 0,22 mmol) y 2-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxy]metil]-1H-imidazol (J. Org. Chem. (2010) 75 (15) 4911-4920, 62,102 mg, 0,22 mmol) en tolueno (2 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadieron bis(tributilestaño) (0,27 ml, 0,54 mmol) y yoduro de cobre (I) (8,53 mg, 0,045 mmol) seguido de Pd(PPh₃)₄ (25,88 mg, 0,022 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 6,5 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 15 % de EtOAc en hexanos. El residuo (80 mg, 0,086 mmol) se trató con TFA (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró al vacío, se disolvió en MeOH (5 ml) y se enfrió en agua con hielo. Se añadió etilendiamina gota a gota hasta que la solución fue básica, con agitación durante 15 minutos. La solución se concentró al vacío y se purificó utilizando cromatografía en

columna de gel de sílice eluyendo con 60 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 54 %). ^1H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,91 (t, 3H), 2,43 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 4,70 (br m, 1H), 5,00 (br m, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,26-7,31 (m, 3H), 7,47 (m, 2H), 9,74 (s, 1H), 10,89 (t, 1H), 12,93 (s, 1H), 13,29 (s, 1H). MS m/z 536 [M+H]⁺

5 Ejemplo de referencia 158

N-[2-({[3-(4,5-Dimetil-1H-imidazol-2-il)-6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amino}metil)fenil]-N-metilmetanosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por el Ejemplo 157 utilizando N-[2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil)fenil]-N-metilmetanosulfonamida (Preparación 79) y 2-bromo-4,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (**Preparación 386**) a 115 °C bajo irradiación con microondas durante 30 minutos. ^1H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,97 (t, 3H), 2,56 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 4,60 (br m, 1H), 5,00 (br m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,79 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 9,74 (s, 1H), 10,95 (t, 1H), 12,40 (s, 1H), 13/15 (s, 1H). MS m/z 564 [M+H]⁺

15 Ejemplo de referencia 159

N-[2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-3-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil)fenil]-N-metilmetanosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por el **Ejemplo 157** utilizando N-[2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil)fenil]-N-metilmetanosulfonamida (**Preparación 79**) y 2-yodo-5-metil-1H-imidazol a 115 °C con irradiación de microondas durante 30 minutos. Después de la desprotección, el residuo se purificó utilizando HPLC preparativa. ^1H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,95 (t, 1,5H), 0,99 (t, 1,5H), 1,99 (s, 1,5H), 2,32 (s, 1,5H), 3,05 (m, 3H), 3,10 (m, 3H), 4,66 (br m, 1H), 4,99 (br m, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,77-6,90 (m, 2H), 7,01-7,09 (m, 1H), 7,27-7,36 (m, 2H), 7,46-7,61 (m, 2H), 9,74 (br s, 1H), 10,95 (m, 1H), 12,55 (s, 0,5H), 12,69 (s, 0,5H), 13,22 (br s, 1H). MS m/z 550 [M+H]⁺

Ejemplo 160 Intermedio

2-Fluoro-4-(4-((2-(metiltio)etil)amino)-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)fenol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por el Ejemplo 157 utilizando 6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-3-yodo-N-(2-(metiltio)etil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amino (**Preparación 379**) y tert-butil 2-yodo-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5 (4H)-carboxilato (documento WO2013014567). MS m/z 522 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 161

4-[3-(5-Bencil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-4-{[2-(metilsulfanil)-etil]amino}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il]-2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetil)fenol A una suspensión de sulfato de magnesio anhídro (40 mg, 0,33 mmol) y 2-fluoro-4-(4-((2-(metiltio)etil)amino)-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1H)-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)fenol (Ejemplo 161, 44 mg, 0,08 mmol) en metanol (2,5 ml) se añadió una solución de benzaldehído (0,017 mL, 0,17 mmol) en metanol (2,5 ml). La reacción se agitó durante 1 hora a 55 °C antes de enfriar a temperatura ambiente y agregar cianoborohidruro de sodio (10,6 mg, 0,17 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a partición entre 20 % de IPA en DCM y agua. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 39 %). ^1H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,90 (s, 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 2,66-2,88 (m, 6H), 3,47 (m, 2H), 3,64-3,72 (m, 4H), 4,03-4,11 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,27-7,38 (m, 6H), 10,11 (s, 1H), 10,68 (t, 0,5H), 10,75 (t, 0,5H), 12,46 (s, 0,5H), 12,58 (s, 0,5H), 13,23 (s, 1H). MS m/z 612 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 162

N-[2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-3-(1H-pirazol-1-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil)fenil]-N-metilmetanosulfonamida

A una solución de N-[2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil)fenil]-N-metilmetanosulfonamida (**Preparación 79**, 250 mg, 0,29 mmol) en DMSO (0,5 ml) se añadió pirazol (19,88 mg, 0,29 mmol), PEG (500 mg), carbonato de cesio (133 mg, 0,41 mmol), óxido cuproso (1,25 mg, 0,01 mmol) y 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (5,61 mg, 0,023 mmol) y la reacción se calentó a 110°C durante 18 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en

columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 27 % en hexanos. El residuo (77 mg, 0,097 mmol) se trató con TFA (2,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró al vacío, se disolvió en MeOH (5 ml) y se enfrió en agua con hielo. Se añadió etilendiamina gota a gota hasta que la solución fue básica, con agitación durante 15 minutos. La solución se concentró al vacío y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 6 % en DCM para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 62 %). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,93 (t, 3H), 2,49 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 4,67 (br m, 1H), 5,00 (br m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,61 (t, 1H), 9,76 (s, 1H), 13,11 (s, 1H). MS m/z 536 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 163

10 N-[2-[(6-[5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-3-(1H-pirazol-1-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino)metil]fenil]-N-metilmethanatosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 162** utilizando N-metil-N-[2-[(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino)metil]fenil)metanatosulfonamida (**Preparación 105**) y pirazol. Después de la desprotección, el residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 45 % de EtOAc en hexanos. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,06 (m, 6H), 3,40 (m, 2H), 4,64 (br m, 1H), 4,93 (br m, 1H), 6,66 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,41-7,50 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,71 (t, 1H), 10,11 (br s, 1H), 13,21 (br s, 1H). MS m/z 590 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 164

20 N-[2-[(6-[5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-3-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino)metil]fenil]-N-metilmethanatosulfonamida

A una solución de hidrocloruro de acetimidamida (33 mg, 0,35 mmol) en 2-metoxietanol (3 ml) se añadió DIPEA (0,087 ml, 0,50 mmol) seguido de N-(2-((6-(5-fluoro-2-)(2,2,2-trifluoroetil)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-3-(hidrazincarbonil)-1-((2-(tri-metilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)methyl)fenil)-N-metilmethanatosulfonamida (**Preparación 374**, 120 mg, 0,143 mmol). La reacción se agitó a 85 °C durante 18 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se recogieron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 27 % en DCM. El residuo (100 mg, 0,12 mmol) se trató con TFA (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró al vacío, se disolvió en MeOH (5 ml) y se enfrió en agua con hielo. Se añadió etilendiamina gota a gota hasta que la solución fue básica, con agitación durante 15 minutos. La solución se concentró al vacío y se purificó utilizando TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 54 %). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,75 (s, 3H), 3,04 -3,12 (m, 6H), 3,68 (m, 2H), 4,70 (br m, 1H), 5,00 (br m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,20-7,22 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 10,08-10,25 (m, 1H), 13,36 (s, 0,5H), 13,71 (s, 0,5H), 14,02 (s, 0,5H), 14,52 (s, 0,5H). MS m/z 605 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 165

N-[2-[(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-3-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)methyl]fenil]-N-metilmethanatosulfonamida

A una solución de ácido 6-[5-fluoro-2-ethyl-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi]fenil]-4-[(2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino]-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico (**Preparación 373**, 180 mg, 0,23 mmol) en THF (12 ml) se añadió hidrocloruro de hidrazina (39,82 mg, 0,58 mmol), BOP (257 mg, 0,58 mmol) y DIPEA (0,122 ml, 0,70 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo con agua, se extrajo en DCM, los extractos orgánicos se recogieron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 8 % en DCM. El residuo se añadió a una solución de hidrocloruro de acetimidamida (30 mg, 0,32 mmol) y DIPEA (0,08 mL, 0,44 mmol) en 2-metoxietanol (3 ml) y la reacción se calentó a 85°C durante 18 horas. La reacción se enfrió y se detuvo mediante la adición de agua y se extrajo en DCM. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa. El residuo se trató con TFA (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró al vacío, se disolvió en MeOH (5 ml) y se enfrió en agua con hielo. Se añadió etilendiamina gota a gota hasta que la solución fue básica, con agitación durante 15 minutos. La solución se concentró al vacío y se purificó utilizando TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 88 %). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,97 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 4,65 (br m, 1H), 5,00 (br m, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,51-7,57 (m, 2H), 9,78 (m, 1H), 10,13 (m, 1H), 13,27 (s, 0,5H), 13,62 (s, 0,5H), 13,99 (s, 0,5H), 14,49 (s, 0,5H). MS m/z 549 [M-H]⁻

Ejemplo de referencia 166

N-[2-[(6-[5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-3-[5-(6-metilpiridin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)methyl]fenil]-N-metilmethanatosulfonamida

A una solución de N-(2-((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-(hidrazincarbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethanatosulfonamida (**Preparación 376**, 160 mg, 0,22 mmol) en n-butanol (2 ml) se añadió 5-ciano-2-metilpiridina (65 mg, 0,55 mmol) y carbonato de potasio (16 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150°C con irradiación de microondas durante 50 minutos.

La reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 15 % en DCM seguido de TLC preparativa. El residuo se trató con tribromuro de boro (0,047 ml, 0,47 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró al vacío y se sometió a partición entre NaHCO₃ acuoso saturado y EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se purificaron por TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 41 %). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,22 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 4,75 (br m, 1H), 5,05 (br m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,22-7,38 (m, 4H), 7,40 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 8,93 (m, 1H), 10,01 (br m, 1H), 13,80 (br m, 1H). MS m/z 682 [M+H]⁺

15 Ejemplo de referencia 167

4-(5-{6-[5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-({5-hidroxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-carboxamida

Para una solución de N-(2-((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-(5-(piperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)-N-metilmethanatosulfonamida (**Preparación 371**, 70 mg, 0,097 mmol) en DCM (12 ml) se añadió trietilamina (0,02 mL, 0,146 mmol) y trimetilsililisocianato (0,013 mL, 0,097 mmol). La reacción se detuvo con agua y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió tribromuro de boro (0,041 ml, 0,41 mmol) a 0°C y se agitó durante 3 horas. La reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con 20 % de IPA en DCM. Los extractos orgánicos se recogieron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa eluyendo con MeOH al 10 % en DCM para proporcionar el compuesto del título (34 mg, 78 %). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,42 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,67-2,75 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 5,93 (br s, 2H), 6,76 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 9,66 (br s, 1H), 10,38-10,50 (m, 2H), 13,72 (br s, 0,5H), 14,05 (br s, 0,5H), 14,20 (br s, 0,5H), 14,72 (br s, 0,5H). MS m/z 734 [M+H]⁺

30 Ejemplo de referencia 168

N-(2-[(6-[5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-3-{5-[1-(pirrolidin-1-ilacetil)piperidin-4-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino]metil)fenil)-N-metilmethanatosulfonamida

A una solución de N-(2-((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-(5-(piperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-fenil)-N-metilmethanatosulfonamida (**Preparación 372**, 90 mg, 0,13 mmol)) y ácido 2-(pirrolidin-1-il)acético (21 mg, 0,13 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIPEA (0,065 ml, 0,39 mmol) seguido de BOP (58 mg, 0,13 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y se sometió a partición entre 20 % de IPA en DCM y agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 12 % en DCM. El residuo se disolvió en DCM y se trató con tribromuro de boro (0,083 ml, 0,87 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de la adición de otra parte alícuota de tribromuro de boro (0,25 ml) y se continuó agitando durante 3 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con 20 % de IPA en DCM. El extracto orgánico se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 15 % en DCM para proporcionar el compuesto del título (41 mg, 42 %). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,33 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,71-1,90 (m, 6H), 2,59-2,70 (m, 3H), 2,97 (m, 1H), 3,06 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,31 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,79 (br m, 1H), 5,12 (br m, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,35-7,59 (m, 4H), 7,73 (m, 1H), 10,44 (m, 2H), 13,93 (br s, 1H), 14,55 (br s, 1H). MS m/z 786 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 169

N-[2-[(6-[5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino]metil]-4-hidroxifenil)-N-metilmethanatosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 29 utilizando N-(2-((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)-N-metilmethanatosulfonamida (**Preparación 370**). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,32 -2,67 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 9,65 (m, 1H), 11,26-11,33 (m, 1H), 12,62 (m, 1H), 13,59 (m, 1H). MS m/z 662 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 170

N-[2-[(3-(5-Acetyl-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]amino]metil]-4-hidroxifenil]-N-metilmethan sulfonamida

A una solución de N-(2-((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)-N-metilmethan sulfonamida (**Preparación 370**, 200 mg, 0,29 mmol) y DIPEA (0,096 mL, 0,58 mmol) en DCM (35 ml) a 0 °C. Se añadió cloruro de acetilo (0,021 ml, 0,29 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró al vacío y se sometió a partición entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 5 % en DCM. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se trató con tribromuro de boro (0,083 mL, 0,87 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de la adición de otra parte alícuota de tribromuro de boro (0,25 ml) con agitación adicional durante 3 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con 20 % de IPA en DCM. El extracto orgánico se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa eluyendo con MeOH al 10 % en DCM para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 38 %). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm (tautómeros?) 2,50 (m, 3H), 2,62 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,70 (m, 3H), 4,35 (m, 4H), 4,54 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 6,71-7,00 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 9,60 (m, 1H), 10,37 (m, 1H), 11,54-11,67 (m, 1H), 13,65 (s, 1H). MS m/z 704 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 171N-[2-(Dimetilamino)etil]-2-[6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4-[(5-hidroxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxamida

A una solución de N-(2-((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-amino)metil)-4-metoxifenil)-N-metilmethan sulfonamida (**Preparación 370**, 80 mg, 0,116 mmol) en DCM (5 ml), se añadió tribromuro de boro (0,077 ml, 0,81 mmol) a 0°C y se agitó durante 2 horas. Se añadió otra alícuota de tribromuro de boro (7 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con 20 % de IPA en DCM. El extracto orgánico se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa. El residuo se disolvió en THF (1 ml) y se añadió a una solución de N,N-dimetilamina (6 ml) en THF (1,5 ml) y bromoetilisocianato (0,02 mL, 0,18 mmol) que se agitó a 0 °C durante 10 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó utilizando TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 21 %). HPLC QC de 25 minutos (Sunfire C18 (150x4,6mmx5u), fase móvil A = MeCN, fase móvil B = acetato de amonio 10 mM en agua Rt = 2,59 minutos. MS m/z 776 [M+H]⁺

Ejemplo 172 Intermedio2-Fluoro-4-(4-((3-hidroxi-2-metilpropil)amino)-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-5-(2,2,2-trifluoroethyl)fenol racémico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 157 Uso de 2-yodo-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-carboxilato de tert-butilo (documento WO2013014567) y 3-((6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metoxi)fenil)-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpropan-1-ol racémico (**Preparación 380**). MS m/z 521 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 173

4-(3-(5-Bencil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-4-((3-hidroxi-2-metilpropil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroethyl)fenol El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 161 Uso de 2-fluoro-4-(4-((3-hidroxi-2-metilpropil)amino)-3-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-5-(2,2,2-trifluoroethyl)fenol racémico (Ejemplo 172). El residuo se purificó por HPLC preparativa. HPLC QC de 10 minutos (Gemini NX-C18 (50x4,6mmx3u), fase móvil A = ácido fórmico al 0,05 % en agua, fase móvil B = MeCN Rt = 4,20 minutos MS m/z 611 [M+H]⁺

Ejemplo 174 Intermedio

Ácido 6-(5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-4-((5-hidroxi-2-(N-metilmetsulfonamido)bencil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 11 utilizando N-(2-((6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxifenil)-N-metilmethan sulfonamida (**Preparación 271**). MS m/z 585 [M+H]⁺

Preparación 1

6-(2-etil-5-fluoro-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)-N-metil-4-({2-[metil(sulfamoil)amino]bencil}amino)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

A una solución de 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)-N-metil-4-[[2-(metilamino)bencil]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (**Preparación 14**, 500 mg, 0,705 mmol) en THF (2 ml) se añadió NaH (28,2 mg de 0,70 mmol) a 0 °C seguido de la adición gota a gota de cloruro de sulfamoilo (97 mg, 0,84 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 40 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (350 mg, 62 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm -0,11 (s, 9H), -0,02 (s, 9H), 0,80 (t, 2H), 0,84-0,91 (m, 5H), 2,59 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,57 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 4,75 (br s, 1H), 5,00 (br s, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,72 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,22-7,43 (m, 4H), 8,85 (m, 1H), 9,68 (m, 1H). MS m/z 788 [M+H]⁺

Preparación 2

6-[5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-4-[[2-(metil{[3-(morfolin-4-il)propil]sulfonil}amino)bencil]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

A una solución de 4-[[2-[(3-cloropropil)sulfonil](metil)amino]bencil]amino]-6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (**Preparación 4**, 290 mg, 0,32 mmol) en EtOH (2 ml) se añadió morfolina (0,5 ml) y la reacción se calentó a 110 °C con irradiación de microondas durante 75 minutos. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 80 %). MS m/z 940 [M+H]⁺

Preparación 3

6-(5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2-trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-N-metil-4-((2-(N-metil-1H)-pirazol-4-sulfonamido)bencil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

A una solución de 6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-fluoro-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)-N-metil-4-[[2-(metilamino)bencil]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (**Preparación 17**, 150 mg, 0,19 mmol) en THF (10 ml) se añadió cloruro de 1H-pirazol-4-sulfonilo (0,03 mL, 0,19 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (76 mg, 43 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm -0,11 (s, 9H), -0,03 (s, 9H), 0,79-0,89 (m, 4H), 2,86 (d, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,57 (t, 2H), 3,76 (m, 4H), 4,80 (br m, 1H), 4,97 (br m, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 6,70 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,18-7,71 (m, 5H), 7,71 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,90 (m, 1H), 9,84 (m, 1H), 13,75 (s, 1H). MS m/z 893 [M+H]⁺

Las siguientes Preparaciones (**Preparaciones 4-10**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 3 utilizando 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-4-[[2-(metilamino)bencil]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (**Preparación 16**) o 6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-fluoro-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)-N-metil-4-[[2-(metilamino)bencil]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (**Preparación 17**) y el cloruro de sulfonilo apropiado como se describe a continuación:

Número de preparación	Nombre	Datos
4	4-[[2-[(3-cloropropil)sulfonil](metil)amino]bencil]amino]-6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 889 [M+H] ⁺ Utilizando cloruro de 3-cloropropano sulfonilo.

Número de preparación	Nombre	Datos
5	6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methoxy]fenil]-4-[(2-(metil[(6-(morfolin-4-il)piridin-3-il)sulfonil]amino)bencil)amino]-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 975 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm -0,11 (s, 9H), -0,03 (s, 9H), 0,80-0,89 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 3,56-3,84 (m, 14H), 4,78 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,19-7,33 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,27 (m, 2H), 9,83 (m, 1H). Utilizando cloruro de 6-morfolin-4-il-piridin-3-sulfonilo.
6	6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methoxy]fenil]-N-metil-4-[(2-(metil[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]amino)bencil)amino]-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 918 [M+H] ⁺ Utilizando cloruro de 6-metilpiridin-3-sulfonilo.
7	6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methoxy]fenil]-4-[(2-(metil[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]amino)bencil)amino]-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 904 [M+H] ⁺ Utilizando cloruro de 6-metilpiridin-3-sulfonilo.
8	4-((2-(N,1-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamido)bencil) amino)-6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)methoxy)fenil)-N-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 907 [M+H] ⁺ Utilizando 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilcloruro.
9	6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methoxy]fenil]-4-[(2-[(2-metoxietil)sulfonilo](metil)amino)bencil)amino]-N-metil-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 885 [M+H] ⁺ Utilizando cloruro de 2-metoxi metanosulfonilo.
10	6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methoxy]fenil]-4-[(2-(metil-1(piridin-3-ilsulfonil)amino)bencil)amino]-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	Utilizando cloruro de piridin-3-sulfonilo. Se llevó directamente al siguiente paso.

Preparación 11

Ácido 6-[5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methoxy]fenil]-4-[(5-metoxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino]-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico

- 5 A una solución de N-(2-[(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methoxy]fenil]-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-amino]metil)-4-metoxifenil)-N-metilmethanosulfonamida (**Preparación 85**, 250 mg, 0,26 mmol) en MeOH (4 ml) se añadieron hexacarbonilo de molibdeno (84,91 mg, 0,32 mmol), DBU (0,119 mL, 0,80 mmol) y Pd(OAc)₂ (4 mg, 0,02 mmol). La reacción se calentó a 125°C durante 15 minutos con irradiación de microondas. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 10 % en DCM para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 51 %). MS m/z 858 [M+H]⁺
- 10

Preparación 12

Ácido 6-[5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-4-[(2-[metil(metilsulfonil)amino]bencilo]amino)-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 11 utilizando N-metil-N-(2-[(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino]-metil) metanosulfonamida (**Preparación 105**). MS m/z 829 [M+H]⁺

Preparación 13

6-(5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)-N-metil-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-4-((2-(1,3,3-trimetilureido)bencilo]amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

A una solución de 6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-fluoro-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)-N-metil-4-[(2-(metilamino)bencilo]amino)-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (**Preparación 17**, 50 mg, 0,06 mmol) en THF (5 ml) se añadió hidruro de sodio (1,88 mg, 0,08 mmol) a 0 °C. Despues de agitar durante 2 minutos, se añadió cloruro de dimetilsulfamoilo (15 mg, 0,11 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se sometió a partición entre EtOAc y agua, la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMF (1 ml) y se trató con carbonato de cesio (64 mg, 0,19 mmol) seguido de yoduro de metilo (27 mg, 0,19 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de inactivar con cloruro de amonio y extracción con EtOAc. La capa orgánica se recogió y se purificó utilizando TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 78 %). MS m/z 870 [M+H]⁺

Preparación 14

6-(2-ethyl-5-fluoro-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)-N-metil-4-[(2-(metil-amino)bencilo]amino)-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

A una solución de bencilo[2-([(6-(2-ethyl-5-fluoro-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)-3-(metilcarbamoi)-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino]-metil)fenil]metilcarbamato (**Preparación 18**, 775 mg, 0,91 mmol) en EtOH (25 ml) se añadió 10 % de Pd/C (100 mg) y la reacción se hidrogenó a temperatura ambiente a 30 psi durante 1 hora. La reacción se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 15 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (530 mg, 81 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm -0,11 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,81 (t, 2H), 0,88 (t, 2H), 1,00 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 4,59 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,71 (s, 2H), 6,02 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,04-7.19 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 8,84 (m, 1H), 9,69 (m, 1H). MS m/z 709 [M+H]⁺

Preparación 15

6-[5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4-[(2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il]metil)amino]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 14** utilizando 6-[4-(bencilio)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4-[(2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il]metil)amino]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (**Preparación 22**). El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25 % en DCM. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,58 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,93-2.10 (m, 3H), 3.10 (s, 1H), 3.12 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 5,88 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,97 (br s, 1H), 8,19 (br s, 1H), 8,41 (m, 1H), 9,82 (t, 1H), 10,15 (s, 1H). MS m/z 652 [M+H]⁺

Preparación 16

6-[5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-4-[(2-(metil-amino)bencilo]amino)-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 14** utilizando bencilo[2-[(3-carbamoi-6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino]metil)fenil]metilcarbamato (**Preparación 23**). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 30 % de EtOAc en hexanos. MS m/z 749 [M+H]⁺

Preparación 17

6-(5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-fluoro-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)-N-metil-4-[(2-(metilamino)bencilo]amino)-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 14** utilizando bencilo[2-[(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)-3-(metilcarbamoi)-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino]metilo]fenil]metilcarbamato (**Preparación 19**). ¹H RMN

(400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm -0,11 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,81 (t, 2H), 0,89 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,84 (d, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,95 (q, 2H), 4,58 (d, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 5,74 (br s, 1H), 6,45-6,54 (m, 2H), 7,05-7,11 (m, 3H), 7,35-7,39 (m, 2H), 8,87 (m, 1H), 9,73 (m, 1H). MS m/z 763 [M+H]⁺

Preparación 18

5 [2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-3-(metilcarbamoil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil)fenil]metilcarbamato de bencilo

A una solución de [2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-3-yodo-1-{[2-(trimetilsililo)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil)fenil]metilcarbamato de bencilo (**Preparación 91**, 1 g, 1 mmol) en metilamina/THF (10 ml) se añadió DBU (0,49 mL, 3,23 mmol), Pd(OAc)₂ (17 mg, 0,08 mmol) seguido de hexacarbonilo de molibdeno (0,29 mg, 1,09 mmol). La reacción se calentó a 100°C con irradiación de microondas durante 10 minutos. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc. La mezcla se filtró a través de celite, el filtrado se concentró al vacío y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 47 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (775 mg, 84 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm -0,10 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,79 (t, 2H), 0,90 (m, 5H), 2,57 (m, 2H), 2,83 (d, 3H), 3,08 (s, 1H), 3,59 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,08-7,42 (m, 11H), 8,83 (m, 1H), 9,67 (m, 1H). MS m/z 843 [M+H]⁺

Preparación 19

[2-({[6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-3-(metilcarbamoil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil)fenil]metilcarbamato de bencilo

20 Una solución de 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-{[2-(trimetilsilil)-etoxi]metoxi}fenil]-N-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida-5-óxido (**Preparación 117**, 3,2 g, 4,96 mmol) en DMF (100 ml) se trató con metil[2-({[(4-nitrofenoxi)carbonil]amino}metil)fenil]carbamato de bencilo (**Preparación 178**, 2,68 g, 6,16 mmol) y trietilamina (0,68 ml, 4,96 mmol) y se calentó a 80 °C durante 16 horas. Se añadieron más metil[2-({[(4-nitrofenoxi)carbonil]amino}metil)fenil]carbamato de bencilo (1,24 eq) y trietilamina (1 eq) y se dejó que la reacción continuara durante 6 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (4,2 g, 94 %). MS m/z 897 [M+H]⁺

Preparación 20

30 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-4-({2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)-N-(6-metilpiridin-3-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 18** utilizando N-[2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-3-yodo-1-{[2-(trimetilsililo)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil)fenil]-N-metilmelenosulfonamida (**Preparación 79**) y 6-metilpiridin-3-amina con DBU a 100 °C durante 10 minutos con irradiación de microondas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 7 % de heptanos en EtOAc. MS m/z 864 [M+H]⁺

Preparación 21

6-[5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-4-({4-metoxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

40 A una solución de N-(2-({[6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-{[2-(trimetilsilil)-etoxi]metoxi}fenil]-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-amino}metil)-5-metoxifenil)-N-metilmelenosulfonamida (**Preparación 89**, 350 mg, 0,37 mmol) en MeOH (2 ml) se añadieron DBU (0,16 mL, 1,19 mmol), acetato de paladio (5,86 mg, 0,03 mmol) y hexacarbonilo de molibdeno (99 mg, 0,37 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 10 minutos bajo irradiación de microondas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se purificó directamente utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 12 % en DCM. El residuo resultante se disolvió en THF anhídrico (5 ml) y se añadió NMM (0,033 mL, 0,30 mmol) seguido de cloroformiato de isobutilo (0,04 mL, 0,30 mmol) a -20 °C. La reacción se agitó durante 2 horas a esta temperatura antes de la adición de amoniaco acuoso (0,5 ml) con más agitación durante 1 hora. La reacción se sometió a partición entre EtOAc y agua, la capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 42 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (102 mg, 32 % en 2 etapas). MS m/z 857 [M+H]⁺

Las siguientes Preparaciones (**Preparaciones 22-26**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 21 utilizando el intermedio de yodo apropiado como se describe a continuación:

Número de preparación	Nombre	Datos
22	6-[4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4-[(2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 742 [M+H] ⁺ Uso de N-{3-[(6-[4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metilpiridin-2-il}-N-metilmethan sulfonamida (Preparación 93).
23	(2-[(3-carbamoi-6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]metil) fenil)metilcarbamato de bencilo	MS m/z 883 [M+H] ⁺ Uso de (2-[(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]metil) fenil)metilcarbamato de bencilo (Preparación 92).
24	6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl) fenil]-4-[(5-metoxi-2-[metil(fenilsulfonil)amino]bencil)amino]-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 803 [M+H] ⁺ Uso de N-(2-[(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]metil)-5-metoxifenil)-N-metilmethan sulfonamida (Preparación 108). MS m/z 933 [M+H] ⁺
25	N-etyl-N-(2-[(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]metil)-4-metoxifenil)bencenosulfonamida	MS m/z 933 [M+H] ⁺ Uso de N-etyl-N-(2-[(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetileno)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]metil)-4-metoxifenil)bencenosulfonamida (Preparación 90).
26	6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxifenil)-4-[(2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino]-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 669 [M+H] ⁺ Uso de N-[2-[(6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxifenil)-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]metil]fenil]-N-metilmethan sulfonamida (Preparación 109).

Preparación 27

6-(4-(Benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-N-(tert-butil)-4-((2-(N-metilmethyl-sulfonamido)bencilo)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

- 5 A una solución de N-(2-((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethan sulfonamida (**Preparación 60**, 5,8 g, 7,04 mmol) en THF (15 ml) se añadió hexacarbonilo de molibdeno (1,872 g, 7,04 mmol), DBU (3,15 ml) y Pd(OAc)₂ (111 mg, 0,15 mmol) y t-butilamina (6 ml). La reacción se calentó en un tubo sellado a 100°C durante 45 minutos. La reacción se enfrió, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 29 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (4 g, 71 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,45 (s, 9H), 1,67-1,73 (m, 2H), 1,91-2,02 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,66-3,95 (m, 4H),
- 10

4,78-4,86 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,86 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,27-7,50 (m, 11H), 7,73 (s, 1H), 9,66 (t, 1H). MS m/z 797 [M+H]⁺

Las siguientes Preparaciones (**Preparaciones 28-38**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 27 utilizando el intermedio de yodo apropiado como se describe a continuación:

Número de preparación	Nombre	Datos
28	6-(4-benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil-N-(tert-butil)-4-((5-metil-2-(N-metilmetsulfonamido)bencilo)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 811 [M+H] ⁺ Uso de N-(2-(((6-(4-benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)metil)-4-metilfenil)-N-metilmethanesulfonamida (Preparación 94).
29	6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-N-(tert-butil)-4-((5-metoxi-2-(N-metilmetsulfonamido)bencilo)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 826 [M+H] ⁺ Uso de N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)-N-metilmethanesulfonamida (Preparación 103).
30	6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-N-(tert-butil)-4-((5-cloro-2-(N-metilmetsulfonamido)bencilo)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 831 [M+H] ⁺ Uso de N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)metil)-4-chlorofenil)-N-metilmethanesulfonamida (Preparación 101).
31	6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-N-(tert-butil)-4-((2-(N-etilmetsulfonamido)-5-metilbencilo)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 825 [M+H] ⁺ Uso de N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)metil)-4-metilfenil)-N-etilmethanesulfonamida (Preparación 104).
32	6-(4-benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil-N-(tert-butil)-4-((2-(N-etiletilsulfonamido)bencilo)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 825 [M+H] ⁺ Uso de N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)metil)fenil)-N-etiletanosulfonamida (Preparación 95).
33	6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-N-(tert-butil)-4-((2-(N-etilmetsulfonamido)-5-metilpiridin-3-il)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 826 [M+H] ⁺ Uso de N-(3-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)metil)-5-metilpiridin-2-il)-N-etilmethanesulfonamida (Preparación 100).

Número de preparación	Nombre	Datos
34	6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(tert-butil)-4-((2-(N-etilmetsulfonamido)-5-fluorobencilo) amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 829 [M+H] ⁺ Uso de N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)metil)-4-fluorofenil)-N-etilmetasulfonamida (Preparación 96).
35	6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(tert-butil)-4-((2-(N-etilmetsulfonamido)-5-clorobencilo)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 845 [M+H] ⁺ Uso de N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino) metil)-4-clorofenil)-N-etilmetasulfonamida (Preparación 97).
36	6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(tert-butil)-4-((2-(N-etilmetsulfonamido)benzil)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 811 [M+H] ⁺ Uso de N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)metil)fenil)-N-etilmetasulfonamida (Preparación 102).
37	6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(tert-butil)-4-((2-(N-metiletilsulfonamido)benzil)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 811 [M+H] ⁺ Uso de N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metiletilsulfonamida (Preparación 98).
38	6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(tert-butil)-4-((5-metil-2-(N-metiletilsulfonamido)piridin-3-il)metil)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 812 [M+H] ⁺ Uso de N-(3-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)metil)-5-metilpiridin-2-il)-N-metiletilsulfonamida (Preparación 99).

Preparación 39

6-[5-Fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[(3-[metil(fenilsulfonil)amino]pirazin-2-il)metilo]amino]-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

- 5 A una solución de 4-cloro-6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (**Preparación 118**, 150 mg, 0,27 mmol) en n-butanol (4 ml) se añadió N-[3-(aminometil)pirazin-2-il]-N-metilbencenosulfonamida (**Preparación 219**, 114 mg, 0,41 mmol) y DIPEA (0,17 mL, 0,96 mmol). La reacción se calentó a 90°C en un tubo sellado durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 30-50 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (110 mg, 51 %). MS m/z 789 [M+H]⁺
- 10

Las siguientes Preparaciones (**Preparaciones 40-59**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 39 utilizando la cloropiridina apropiada y la amina apropiada como se describe a continuación:

Número de preparación	Nombre	Dato
40	4-[{(3-[ethyl(methylsulfonil)amino]pirazin-2-il)metil}amino]-6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-N-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 741 [M+H] ⁺ Uso de 4-cloro-6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-N-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 118) y N-[3-(aminometil)pirazin-2-il]-N-ethylmetanosulfonamida (Preparación 221).
41	N-ethyl-4-[{(3-[ethyl(methylsulfonil)amino]pirazin-2-il)metil}amino]-6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 755 [M+H] ⁺ Uso de 4-cloro-6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-N-ethyl-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 119) y N-[3-(aminometil)pirazin-2-il]-N-ethylmetanosulfonamida (Preparación 221).
42	6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-N-metil-4-[{(4-[methyl(methylsulfonil)amino]piridin-3-il)metilo}amino]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 726 [M+H] ⁺ Uso de 4-cloro-6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-N-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 118) y N-[3-(aminometil)piridin-4-il]metanosulfonamida (Preparación 197).
43	6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-N-metil-4-[{(3-[methyl(methylsulfonil)amino]piridin-2-il)metil}amino]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 842 [M+H] ⁺ Uso de 4-cloro-6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-N-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 122) y N-(2-(aminometil)piridin-3-il)-N-methylmetano sulfonamida (Solicitud Internacional PCT 2008129380).
44	6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-N-metil-4-[{(5-methyl-2-[methyl(methylsulfonil)amino]piridin-3-il)metil}amino]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 856 [M+H] ⁺ Uso de 4-cloro-6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-N-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 122) y N-[3-(aminometil)-5-methylpiridin-2-il]-N-methylmetanosulfonamida (Preparación 198).

Número de preparación	Nombre	Dato
45	6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-{{[2-(trimetilsilil)ethoxy]metoxi}fenil]-N-metil-4-{{[2-[metil(piridina-3-ilsulfonil)amino]bencil}amino}-1-{{[2-(trimetilsilil)ethoxy]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 904 [M+H] ⁺ Uso de 4-cloro-6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-{{[2-(trimetilsilil)ethoxy]metoxi}fenil]-N-metil-1-{{[2-(trimetilsilil)ethoxy]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamido (Preparación 122) y hidrocloruro de N-[2-(aminometil)fenil]-N-metilpiridin-3-sulfonamida (Preparación 220).
46	6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-{{[2-(trimetilsilil)ethoxy]metoxi}fenil]-4-{{[5-metoxi-2-[metil(metilsulfonilo)amino]bencil}amino}-N-metil-1-{{[2-(trimetilsilil)ethoxy]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 871 [M+H] ⁺ Uso de 4-cloro-6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-{{[2-(trimetilsilil)ethoxy]metoxi}fenil]-N-metil-1-{{[2-(trimetilsilil)ethoxy]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 122) y hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-4-metoxifenil]-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (Preparación 191).
47	6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-N-metil-4-{{[3-[metil(metilsulfonil)amino]pirazin-2-il]metilo}amino}-1-{{[2-(trimetilsilil)ethoxy]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 727 [M+H] ⁺ Uso de 4-cloro-6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-N-metil-1-{{[2-(trimetilsilil)ethoxy]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 118) y N-(3-(aminometil)pirazin-2-il)-N-metilmethanesulfonamida (Solicitud Internacional PCT 2008129380).
48	4-{{[2-[etil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il]metil}amino}-6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-{{[2-(trimetilsilil)ethoxy]metoxi}fenil]-N-metil-1-{{[2-(trimetilsilil)ethoxy]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 856 [M+H] ⁺ Uso de 4-cloro-6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-{{[2-(trimetilsilil)ethoxy]metoxi}fenil]-N-metil-1-{{[2-(trimetilsilil)ethoxy]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 122) y N-[3-(aminometil)piridin-2-il]-N-ethylmethanesulfonamida (Preparación 218).
49	6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-{{[2-(trimetilsilil)ethoxy]metoxi}fenil]-N-metil-4-{{[2-(sulfamoilmethyl)bencil}amino}-1-{{[2-(trimetilsilil)ethoxy]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 826 [M+H] ⁺ Uso de 4-cloro-6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-{{[2-(trimetilsilil)ethoxy]metoxi}fenil]-N-metil-1-{{[2-(trimetilsilil)ethoxy]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 122) y hidrocloruro de 1-[2-(aminometil)fenil]metanesulfonamida (Preparación 199).

Número de preparación	Nombre	Dato
50	N-tert-butil-4-[(5-cloro-2-[ethyl(methylsulfonyl)amino]piridin-3-il)methyl]amino]-6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy]fenil]-1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 932 [M+H] ⁺ Uso de N-tert-butil-4-cloro-6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy]fenil]-1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 120) y N-[3-(aminometil)-5-cloropiridin-2-il]-N-hidrocloruro de etilmetasulfonamida (Preparación 201).
51	N-tert-butil-4-[(5-cloro-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]piridin-3-il)methyl]amino]-6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy]fenil]-1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 918 [M+H] ⁺ Uso de N-tert-butil-4-cloro-6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy]fenil]-1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 120) y N-[3-(aminometil)-5-cloropiridin-2-il]-N-Hidrocloruro de metilmetasulfonamida (Preparación 202).
52	N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[(2-[ethyl(methylsulfonyl)amino]piridin-3-il)methyl]amino]-6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 876 [M+H] ⁺ Uso de 4-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 121) y N-[3-(aminometil)piridin-2-il]-N-etilmethano-sulfonamida (Preparación 218).
53	6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-N-metil-4-[(2-[methyl(methylsulfonyl)amino]piridin-3-il)methyl]amino]-1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 726 [M+H] ⁺ Uso de 4-cloro-6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-N-metil-1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 118) y N-[3-(aminometil)piridin-2-il]-N-metilmetasulfonamida (Preparación 217).
54	6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4-[(5-metoxi-2-[methyl(piridin-3-ilsulfonyl)amino]bencil)amino]-N-metil-1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 818 [M+H] ⁺ Uso de 4-cloro-6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-N-metil-1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 118) y N-[2-(aminometil)-4-metoxifenil]-N-metilpiridin-3-sulfonamida (Preparación 212).
55	6-((4-benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-N-(tert-butyl)-4-((5-fluoro-2-(N-metilmethylsulfonamido)piridin-3-il)methyl)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 816 [M+H] ⁺ Uso de 6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-N-(tert-butyl)-4-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 123) y hidrocloruro de N-[3-(aminometil)-5-fluoropiridin-2-il]-N-metilmetasulfonamida (Preparación 203).

Número de preparación	Nombre	Dato
56	6-((4-benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(tert-butil)-4-((5-fluoro-2-(N-ethylmetilsulfonamido)piridin-3-il)methyl)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 830 [M+H] ⁺ Uso de 6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(tert-butil)-4-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 123) y hidrocloruro de N-[3-(aminometil)-5-fluoropiridin-2-il]-N-ethylmetanosulfonamida (Preparación 204) .
57	6-((4-benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(tert-butil)-4-((3-(N-ethylmetilsulfonamido)pirazin-2-il)methyl)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 813 [M+H] ⁺ Uso de 6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(tert-butil)-4-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 123) y N-[3-(aminometil) pirazin-2-il]-N-ethylmetanosulfonamida (Preparación 221).
58	6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)methoxy)fenil)-N-methyl-4-((2-(N-methyl-2-oxooazolidina-3-sulfonamido)bencil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 813 [M+H] ⁺ Uso de 4-cloro-6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methoxy]fenil]-N-methyl-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 122) y hidrocloruro de 2-(N-methyl-2-oxooazolidina-3-sulfonamido)bencil-carbamato de tert-butilo (Preparación 208).
59	6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(tert-butil)-4-((5-fluoro-2-(N-methylmetilsulfonamido)bencil)amino)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 814 [M+H] ⁺ Uso de 6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(tert-butil)-4-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 123) y hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-4-fluorofenil]-N-methylmetanosulfonamida (Preparación 186).

Preparación 60

N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)fenil)-N-methylmetanosulfonamida

- 5 A una solución de 6-[4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 5-óxido (**Preparación 112**, 110 mg, 0,18 mmol) en DMF (5 ml) se añadió 4-nitrofenil{2-[methyl(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato (**Preparación 166**, 82 mg, 0,22 mmol) seguido de trietilamina (0,06 mL, 0,438 mmol). La reacción se calentó a 100°C durante 16 horas. Se añadieron más {2-[methyl(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (1,2 eq) y trietilamina (2,5 eq) y la reacción continuó a 100°C durante 18 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se sometió a partición entre hielo-agua y EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato de potasio, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 49 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 83 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,50-1,75 (m, 3H), 1,89 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,70-3,73 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,78 (m, 1H), 6,82 (t, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,27-7,50 (m, 11H). MS m/z 824 [M+H]⁺
- 10
- 15

Preparación 61

N-(4-Cloro-2-{{(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-3-yodo-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il}amino}metil}fenil)-N-metilmethan sulfonamida

Una solución de 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-3-yodo-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 5-óxido (**Preparación 114**, 650 mg, 0,91 mmol) en DMF se trató con {5-cloro-2-[metil(metilsulfonilo)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (**Preparación 156**, 564,76 mg, 1,36 mmol) y trietilamina (0,31 mL, 2,27 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C durante 16 horas. Se añadieron {5-cloro-2-[metil(metilsulfonilo)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (1,5 eq) y TEA (1,5 eq) y la reacción se calentó a 90°C durante 4 horas más. La reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 30 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (365 mg, 42 %). MS m/z 944 [M³⁵Cl+H]⁺

Las siguientes Preparaciones (**Preparaciones 62-105**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 61 utilizando 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-3-yodo-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 5-óxido (**Preparación 114**) o 6-[5-fluor-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-3-yodo-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 5-óxido (**Preparación 113**) o 6-[4-(bencilio)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 5-óxido (**Preparación 112**) y el aminocarbamato apropiado.

Número de preparación	Nombre	Datos
62	N-etil-N-(2-{{[6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-3-yodo-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il}amino}metil}fenil)-etanosulfonamida	MS m/z 938 [M+H] ⁺ Utilizando {2-[etil(etilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 157).
63	N-etil-N-[2-{{[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-3-yodo-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il}amino}metil}fenil)-etanosulfonamida	MS m/z 884 [M+H] ⁺ Utilizando {2-[etil(etilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 157).
64	N-[2-{{[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-3-yodo-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il}amino}metil}fenil]-N-metiletan sulfonamida	MS m/z 870 [M+H] ⁺ Utilizando {2-[{(etilsulfonil)(metil)amino}bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 159).
65	4-(2-{{[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-3-yodo-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il}amino}-ethyl}fenol	MS m/z 779 [M+H] ⁺ Utilizando [2-(4-hidroxifenil)etil]carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 158).
66	6-(2-ethyl-5-fluoro-4-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-3-yodo-N-(2-metilpropil)-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amino}-ethyl}fenol	MS m/z 715 [M+H] ⁺ Uso de (2-metilpropil)carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 160).
67	N-[4-cloro-2-{{[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-3-yodo-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il}amino}metil}fenil]-N-metilmethan sulfonamida	MS m/z 890 [M+H] ⁺ Utilizando {5-cloro-2-[metil(metilsulfonilo)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 156).

Número de preparación	Nombre	Datos
68	N-[2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}-metil)-4-fluorofenil]-N-metil-metano sulfonamida	MS m/z 874[M+H] ⁺ Utilizando {5-fluoro-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 161).
69	N-[2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil)-3-fluorofenil]-N-metilmetano sulfonamida	MS m/z 874 [M+H] ⁺ Uso de {2-fluoro-6-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 162).
70	N-ethyl-N-[2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil)fenil]metano sulfonamida	MS m/z 870 [M+H] ⁺ Uso de {2-[ethyl(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 163).
71	N-(ciclopentilmetil)-6-(2-ethyl-5-fluoro-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina	MS m/z 743 [M ¹²⁹ I+H] ⁺ Uso de (ciclopentilmetil)carbamato de 4-nitrobencilo (Preparación 164).
72	6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-N-metil-4-((5-metil-2-(N-metil metilsulfonamido)bencil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 924 [M+H] ⁺ Utilizando {5-metil-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 165).
73	N-ethyl-N-(2-{[(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo [4,3-c]piridin-4-il]amino}-metil)fenil)metano sulfonamida	MS m/z 924 [M+H] ⁺ Uso de carbamato de 4-nitrofenil {2-[ethyl(metilsulfonil)amino]bencil} (Preparación 163).
74	N-(2-{[(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piriden-4-il]amino}-metil)fenil)-N-metiletanoso sulfonamida	MS m/z 924 [M+H] ⁺ Uso de 4-nitrofenil {2-[(etilsulfonil)(metil)amino]bencil}carbamato (Preparación 159).
75	N-(4-fluoro-2-{[(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo-[4,3-c]piridin-4-il]amino}-metil)fenil)-N-metilmethanoso sulfonamida	MS m/z 928 [M+H] ⁺ Uso de {5-fluoro-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 161).

Número de preparación	Nombre	Datos
76	N-(3-fluoro-2-{{[6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-3-yodo-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}-metil}-fenil)-N-metilmethanatosulfonamida	MS m/z 928 [M+H] ⁺ Uso de {2-fluoro-6-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 162).
77	N-(ciclopentilmetil)-6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-3-yodo-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina	MS m/z 795 [M+H] ⁺ Uso de (ciclopentilmetil)carbamato de 4-nitrobencilo (Preparación 164).
78	6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-3-yodo-N-(2-metilpropil)-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina	MS m/z 771 [M ¹²⁹ I+H] ⁺ Uso de (2-metilpropil)carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 160).
79	N-[2-({{[6-(2-etil-5-fluoro-4-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-3-yodo-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}-metil}-fenil)-N-metilmethanatosulfonamida	MS m/z 856 [M+H] ⁺ Uso de {2[metil(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 166).
80	N-[2-({{[6-(2-etil-5-fluoro-4-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-3-yodo-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}-metil}-4-metilfenil)-N-metilmethanatosulfonamida	MS m/z 870 [M+H] ⁺ Uso de {5-metil-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 165).
81	N-[2-({{[6-(2-etil-5-fluoro-4-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-3-yodo-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}-metil}-fenil)-N-metilbencenosulfonamida	MS m/z 918 [M+H] ⁺ Uso de {2-[metil(fenilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 167).
82	N-[4-(2-{{[6-(2-etil-5-fluoro-4-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-3-yodo-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}-etil})fenil]bencenosulfonamida	MS m/z 918 [M+H] ⁺ (2-{4-[(fenilsulfonil)amino]fenil}etil)carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 168)
83	N-[2-({{[6-(2-etil-5-fluoro-4-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-3-yodo-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}-metil}-4-metoxifenil)-N-metilmethanatosulfonamida	MS m/z 886 [M+H] ⁺ {2-[Bis(metilsulfonil)amino]-5-metoxibencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 169).
84	N-[2-(1-{{[6-(2-etil-5-fluoro-4-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-3-yodo-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}-etil})fenil]-N-metilmethanatosulfonamida racémico	MS m/z 870 [M+H] ⁺ (1-{2-[metil(metilsulfonil)amino]fenil}etil)Carbamato de 4-nitrofenilo racémico (Preparación 170).

Número de preparación	Nombre	Datos
85	N-(2-{{(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]-metoxi}-fenil]-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil}-4-metoxifenil)-N-metilmethanesulfonamida	MS m/z 940 [M+H] ⁺ {2-[Bis(metilsulfonil)amino]-5-metoxibencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 169).
86	N-(2-{{(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]-metoxi}-fenil]-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil}fenil)-N-metilbenzenesulfonamida	MS m/z 972 [M+H] ⁺ Uso de {2-[metil(fenilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 167).
87	N-(2-{{(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}-fenil]-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil}fenil)-N-[2-(tetra-hidro-2H-piran-2-iloxy)etil]methane-sulfonamida	MS m/z 1024 [M+H] ⁺ Uso de {2-[(metilsulfonil)[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxy)etil]amino]bencil}carbamato de 4-nitrobencilo (Preparación 171).
88	N-[2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil]-5-metoxifenil)-N-metilmethanesulfonamida	MS m/z 886 [M+H] ⁺ Uso de {4-metoxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 172).
89	N-(2-{{(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]-metoxi}fenil]-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil}-5-metoxifenil)-N-metilmethanesulfonamida	MS m/z 940 [M+H] ⁺ Uso de {4-metoxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 172).
90	N-ethyl-N-(2-{{(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}-metil}-4-metoxifenil)bencenesulfonamida	MS m/z 1016 [M+H] ⁺ Uso de {2-[ethyl(fenilsulfonil)amino]-5-metoxibencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 176).
91	[2-({[6-(2-ethyl-5-fluoro-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil)-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}-metil)fenil]methylcarbamato de bencilo	MS m/z 912 [M+H] ⁺ Uso de metil[2-({[(4-nitrofenoxi)carbonil]amino}metil)fenil]carbamato de bencilo (Preparación 178).
92	(2-{{(6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}-metil}-fenil)methylcarbamato de bencilo	MS m/z 966 [M+H] ⁺ Uso de metil[2-({[(4-nitrofenoxi)carbonil]amino}metil)fenil]carbamato de bencilo (Preparación 178).

Número de preparación	Nombre	Datos
93	N-{3-[{(6-[4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)methyl]piridin-2-il}-N-metilmethan sulfonamida	MS m/z 825 [M+H] ⁺ Uso de {(2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 177).
94	N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)methyl)-4-metilfenil)-N-metilmethan sulfonamida	MS m/z 838 [M+H] ⁺ Uso de {5-metil-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 165).
95	N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)methyl)-fenil)-N-etiletan sulfonamida	MS m/z 852 [M+H] ⁺ Uso de {2-[etil(etilsulfonil)amino] bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 157).
96	N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)methyl)-4-fluorofenil)-N-etiletan sulfonamida	MS m/z 856 [M+H] ⁺ Uso de {2-[etil(metilsulfonil)amino]-5-fluorobencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 179).
97	N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)methyl)-4-fluorofenil)-N-etiletan sulfonamida	MS m/z 871 [M+H] ⁺ Uso de {2-[etil(metilsulfonil)amino]-5-clorobencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 180).
98	N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)methyl)-fenil)-N-metiletan sulfonamida	MS m/z 838 [M+H] ⁺ Uso de {2-[etil(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 159).
99	N-(3-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)methyl)-5-metilpiridin-2-il)-N-metilmethan sulfonamida	MS m/z 839 [M+H] ⁺ Uso de ((5-metil-2-(N-metilmethan sulfonamido)piridin-3-il)methyl) carbamato de 4-nitrobencilo (Preparación 181).
100	N-(3-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)methyl)-5-metilpiridin-2-il)-N-etiletan sulfonamida	MS m/z 853 [M+H] ⁺ Uso de ((2-(N-etiletan sulfonamido)-5-metilpiridin-3-il)methyl) carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 182).

Número de preparación	Nombre	Datos
101	N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)methyl)-4-chlorofenil)-N-metilmethanesulfonamida	MS m/z 858 [M+H] ⁺ Uso de {5-cloro-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 156).
102	N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)-methyl)-fenil)-N-ethylmethane-sulfonamida	MS m/z 838 [M+H] ⁺ Uso de {2-[ethyl(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 163).
103	N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)-methyl)-4-methoxyphenyl)-N-metilmethanesulfonamida	MS m/z 854 [M+H] ⁺ Uso de {2-[bis(metilsulfonil)amino]-5-methoxybencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 169).
104	N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)-methyl)-4-methylphenyl)-N-ethylmethanesulfonamida	MS m/z 852 [M+H] ⁺ Uso de {2-[ethyl(metilsulfonil)amino]-5-methylbencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 183).
105	N-metil-N-(2-{{[(6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-4-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil]-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]-methyl}-fenil) metanesulfonamida	MS m/z 910 [M+H] ⁺ Uso de {2[methyl(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 166).

Las siguientes Preparaciones (**Preparaciones 106-109**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 61** utilizando 6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 5-óxido (**Preparación 111**) o 6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 5-óxido (**Preparación 115**) y el aminocarbamato apropiado.

Número de preparación	Nombre	Datos
106	N-(2-{{[(6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]-metil}-fenil)-3-methoxy-N-metilbenzenesulfonamida	MS m/z 886 [M+H] ⁺ Uso de {(2-{[(3-methoxyphenyl)sulfoni](methyl)amino]bencil}) carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 173).
107	N-ethyl-N-(2-{{[(6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino]-metil}-4-methoxyphenyl)-metanesulfonamida	MS m/z 838 [M+H] ⁺ Uso de {2-[ethyl(metilsulfonil)amino]-5-methoxybencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 174).

Número de preparación	Nombre	Datos
108	N-(2-{{(6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il}amino}-4-metoxifenil)-N-metilbencenosulfonamida	MS m/z 886 [M+H] ⁺ Uso de {5-metoxi-2-[metil(fenilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 175).
109	N-[2-({[6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxifenil)-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]amino}metil)fenil]-N-metilmethanatosulfonamida	MS m/z 752 [M+H] ⁺ Uso de {2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (Preparación 166).

Preparación 110

6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxifenil)-N-metil-4-[(2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino-1-[{2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 61 utilizando 6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxifenil)-N-metil-1-[{2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida 5-óxido (**Preparación 116**) y {(2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil}carbamato de 4-nitrofenilo (**Preparación 177**). MS m/z 684 [M+H]⁺

Preparación 111

- 10 6-[5-Fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 5-óxido

A una solución agitada de 6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-3-yodo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 131**, 5,50 g, 9,45 mmol) en DCM seco (550 ml) a 0 °C, se añadió mCPBA (1,79 g, 10,40 mmol) en porciones seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de bisulfito de sodio, los extractos orgánicos se separaron, se secaron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto del título (3,40 g, 50 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm -0,12 (s, 9H), 0,783 (m, 2H), 3,46-3,75 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 5,77 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,63 (s, 1H). MS m/z 598 [M+H]⁺

Preparación 112

- 20 6-[4-(Benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 5-óxido

A una solución agitada de 6-[4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 132**, 17,7 g, 29 mmol) en DCM anhídrico (900 ml) a 0 °C se añadió mCPBA (7,51 g, 43,5 mmol) y la reacción se agitó calentando temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución saturada de sulfito de sodio (600 ml), seguido de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (600 ml). La capa orgánica se recogió, se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 56-80 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (13 g, 71 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,55-1,67 (m, 3H), 1,98 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,90 (m, 1H), 7,30-7,51 (m, 7H), 8,60 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).

- 30 Las siguientes Preparaciones (**Preparaciones 113-117**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 111 utilizando la pirrolopiridina apropiada como se describe a continuación:

Número de preparación	Nombre	Datos

Número de preparación	Nombre	Datos
113	6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-fenil]-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 5-óxido	MS m/z 598 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm -0,147 (s, 9H), -0,02 (s, 9H), 0,78 (t, 2H), 0,92 (t, 2H), 0,97 (t, 2H), 2,31-2,49 (br m, 2H), 3,55 (br t, 2H), 3,78 (t, 2H), 5,35 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,59 (s, 1H). Utilizando 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (Preparación 144).
114	6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 5-óxido	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm -0,11 (s, 9H), 0,00 (s, 9H), 0,78 (t, 2H), 0,89 (t, 2H), 3,52 (m, 3H), 3,60-3,75 (m, 3H), 5,37 (m, 2H), 5,71 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,64 (s, 1H). Uso de 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (Preparación 135).
115	6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxifenil)-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 5-óxido	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm -0,11 (s, 9H), 0,64 (m, 4H), 0,81 (t, 2H), 1,71 (m, 1H), 3,55 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 5,74 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,59 (s, 1H). Uso de 6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxifenil)-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (Preparación 136).
116	6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxifenil)-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 5-óxido	MS m/z 487 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm -0,10 (s, 9H), 0,64 (m, 4H), 0,83 (t, 2H), 1,74 (m, 1H), 2,83 (d, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 5,80 (s, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,95 (s, 1H). Uso de 6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxifenil)-N-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 128).
117	6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-N-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida-5-óxido	MS m/z 645 [M+H] ⁺ Uso de 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-N-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (Preparación 130).

Preparación 118

4-cloro-6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-N-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

Paso 1

A una solución de 6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-N-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (**Preparación 125**, 2 g, 3,90 mmol) en DCM anhídrico (30 ml) se añadió mCPBA (1,2 g, 4,29 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la

5 adición de bisulfito de sodio acuoso saturado y soluciones de bicarbonato de sodio y se extrajo en DCM. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 15 % en DCM para proporcionar el N-óxido intermedio.

Paso 2

10 Este intermedio se disolvió en DMF (20 ml) y se añadió cloruro de oxalilo (2,43 mL, 28,38 mmol) a 0°C con agitación durante 1 hora. La reacción se detuvo mediante la adición de agua y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 17 % en DCM para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 26 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm -0,11 (s, 9H), 0,82 (m, 2H), 2,85 (d, 3H), 3,57 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 5,85 (s, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,69 (m, 1H). MS m/z 547 [M³⁵Cl+H]⁺

Preparación 119

4-cloro-6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-N-etyl-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 118** utilizando N-etyl-6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (**Preparación 129**). MS m/z 561 [M+H]⁺

Preparación 120

N-tert-butil-4-cloro-6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

25 El compuesto del título se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 118, Paso 1, utilizando N-tert-butil-6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (**Preparación 127**). El intermedio de N-óxido (1,3 g, 1,94 mmol) se disolvió en DCM (150 ml) con trietilamina (0,35 mL, 2,52 mmol) y se añadió POCl₃ (0,23 mL, 2,52 mmol) a 0°C. La reacción se agitó durante 1 hora a 10°C antes de inactivar con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la extracción con DCM. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 15 % de EtOAc en DCM para proporcionar un aceite amarillo (530 mg, 39 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm -0,08 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,84 (t, 2H), 0,90 (t, 2H), 1,41 (s, 9H), 3,58 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 4,07 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,84 (s, 2H), 7,46 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,33 (s, 1H). MS m/z 705 [M+H]⁺

Preparación 121

4-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

40 El compuesto del título se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 118** utilizando N-(2,4-dimetoxibencil)-6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (**Preparación 126**). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm -0,10 (s, 9H), 0,85 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,09 (q, 2H), 4,43 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 6,50 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,97 (m, 1H). MS m/z 683 [M+H]⁺

Preparación 122

4-cloro-6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-N-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

50 El compuesto del título se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 118** utilizando 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-N-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (**Preparación 130**). El intermedio de N-óxido (800 mg, 1,24 mmol) se disolvió en DCM (7 ml) y se añadió gota a gota una solución de POCl₃ (0,148 mL, 1,6 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 30 minutos antes de la adición de agua y la extracción en DCM. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 14 % en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (600 mg, 73 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm -0,11 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,82 (t, 2H), 0,90 (t, 3H), 2,85 (d, 3H), 3,57 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,85 (s, 2H), 7,43-7,51 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,67 (m, 1H). MS m/z 629 [M+H]⁺

Preparación 123

6-(4-(Bencíloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(tert-butil)-4-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

A una solución de 6-(4-(bencíloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(tert-butil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida (**Preparación 124**, 3,80 g, 6,5 mmol) en DCM anhídrico (250 ml) se añadió mCPBA (1,68 g, 9,75 mol) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución acuosa saturada de sulfito de sodio y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc para proporcionar el N-óxido intermedio, que se disolvió en DCM (300 ml). A la solución se añadió trietilamina (1,07 ml, 7,74 mmol) seguido de POCl₃ (0,62 ml, 6,71 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 10°C durante 1 hora antes de la adición de agua con hielo. La reacción se extrajo en DCM, la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como el isómero cloro deseado confirmado por la irradiación nOe del protón piridilo restante.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,41 (s, 9H), 1,56-1,80 (m, 3H), 1,95-2,04 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,91-4,18 (m, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,01 (m, 1H), 7,34-7,55 (m, 7H), 8,03 (s, 1H), 8,38 (br s, 1H). MS m/z 619 [M+H]⁺

Preparación 124

6-(4-(Bencíloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-(tert-butil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

A una solución de 6-[4-(bencíloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 132**, 8 g, 13 mmol) en THF (30 ml) y tert-butilamina (16 ml) se añadió hexacarbonilo de molibdeno (3,48 g, 13 mmol), DBU (5,86 mL, 39,25 mmol) y Pd(OAc)₂ (180 mg, 1,3 mmol). La reacción se calentó en un tubo sellado a 100°C durante 1 hora. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,46 (s, 9H), 1,60-1,74 (m, 4H), 1,97-2,01 (m, 2H), 3,76-3,82 (m, 1H), 3,94-4,22 (m, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,03 (m, 1H), 7,36-7,52 (m, 7H), 7,60 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 9,41 (s, 1H). MS m/z 585 [M+H]⁺

Preparación 125

6-[5-Fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-1-[{2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

A una solución de 6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-3-yodo-1-[{2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 131**, 3,4 g, 5,85 mmol) y metilamina 2M en THF (30 ml) se añadió acetato de paladio (92 mg, 0,41 mmol), DBU (2,62 mL, 17,54 mmol) y hexacarbonilo de molibdeno (1,55 g, 5,85 mmol). La reacción se calentó en un tubo sellado a 100°C durante 60 minutos antes de concentrarse al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 30 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2 g, 67 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm -0,15 (s, 9H), 0,80 (t, 2H), 2,85 (d, 3H), 3,56 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 5,87 (s, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,66 (m, 1H), 9,45 (s, 1H). MS m/z 513 [M+H]⁺

Las siguientes Preparaciones (**Preparaciones 126-129**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 125 utilizando la pirrolopiridina y la amina apropiadas como se describe a continuación:

Número de preparación	Nombre	Datos
126	N-(2,4-dimetoxibencil)-6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-1-[{2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 649 [M+H] ⁺ Uso de 6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-3-yodo-1-[{2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (Preparación 131) y 2,4-dimetoxibencilamina.

Número de preparación	Nombre	Datos
127	N-tert-butil-6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methoxy]fenil]-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	MS m/z 671 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm -0,13 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,81 (t, 2H), 0,91 (t, 2H), 1,45 (s, 9H), 3,58 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,03 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 6,02 (s, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 8,08 (s, 1H). Uso de 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methoxy]fenil]-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (Preparación 135) y tert-butilamina.
128	6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxifenil)-N-metil-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	Se llevó directamente al siguiente paso. Uso de 6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxifenil)-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (Preparación 136) y metilamina.
129	N-etil-6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm -0,14 (s, 9H), 0,80 (t, 2H), 1,17 (t, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,18 (m, 2H), 5,87 (s, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,72 (m, 1H), 9,45 (s, 1H). Uso de 6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (Preparación 131) con etilamina.

Preparación 130

6-[5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methoxy]fenil]-N-metil-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida

- 5 El compuesto del título se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 18** utilizando 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methoxy]fenil]-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 135**) con metilamina. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm -0,15 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,80 (t, 2H), 0,91 (t, 2H), 2,85 (d, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 4,10 (q, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,87 (s, 2H), 7,43 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,64 (m, 1H), 9,46 (s, 1H). MS m/z 629 [M+H]⁺

10 Preparación 131

6-[5-Fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)methyl]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

- A una suspensión de NaH (0,59 g, 24,93 mmol) en DMF seco (100 ml) a 0 °C se agregó una solución de 6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 137**, 7,50 g, 16,62 mmol) en DMF (100 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos antes de la adición gota a gota de cloruro de SEM (4,42 mL, 24,93 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora antes de inactivarse con agua con hielo y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo (5,50 g, 47 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm -0,15 (s, 9H), 0,76 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,11 (q, 2H), 5,81 (s, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,85 (s, 1H). MS m/z 582 [M+H]⁺

20 Preparación 132

6-[4-(Benciloxy)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

- A una solución de 2-fluoro-4-[3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il]-5-(2,2,2-trifluoroethyl)fenol (**Preparación 133**, 21,8 g, 41,8 mmol) en acetona (200 ml) se trató con bromuro de bencilo (7,5 mL, 62,7 mmol) y carbonato de potasio (14,4 g, 104 mmol) y la reacción se calentó a reflujo. La reacción se enfrió, se

filtró, el filtrado se recogió y se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 18 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (23 g, 90 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,57-1,71 (m, 3H), 2,01 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,97 (m, 1H), 7,34-7,51 (m, 7H), 7,95 (s, 1H), 8,83 (s, 1H). MS m/z 612 [M+H]⁺

Preparación 133

2-Fluoro-4-[3-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il]-5-(2,2,2)-trifluoroethyl)fenol

A una solución de 2-fluoro-4-(3-yodo-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)-5-(2,2,2-trifluoroethyl)fenol (**Preparación 134**, 40,8 g, 93 mmol) en DMF (500 ml) se añadió dihidropirano (17 mL, 187 mmol) y PTSA (7,10 g, 37 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante 18 horas. Se añadieron dihidropirano adicional (2 eq) y PTSA (0,4 eq) y la reacción continuó a esta temperatura durante 2 horas más, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio gota a gota y se concentró al vacío. El residuo acuoso se extrajo en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo seco se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 17-20 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (22 g, 45 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,44-1,70 (m, 3H), 2,02 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,88-4,06 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 5,97 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,31 (s, 1H). MS m/z 522 [M+H]⁺

Preparación 134

2-Fluoro-4-(3-yodo-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)-5-(2,2,2-trifluoroethyl)fenol

Una solución de 6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-3-yodo-1H-pirazolo [4,3-c]piridina (**Preparación 137**, 44 g, 97 mmol) en DCM (350 ml) se trataron con tribromuro de boro (46 mL, 488 mmol) a 0°C, y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se concentró al vacío y se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (41 g, 97 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 4,00 (q, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 13,95 (s, 1H). MS m/z 438 [M+H]⁺

Preparación 135

6-[5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 131 utilizando 6-[4-{{tert-butil(dimetil)silil}oxi}-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 138**). Las condiciones de reacción causan la desprotección del éter TBDMS y la posterior protección con cloruro de SEM. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm -0,14 (s, 9H), -0,03 (s, 9H), 0,78 (t, 2H), 0,90 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 4,09 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 7,42 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,86 (s, 1H). MS m/z 698 [M+H]⁺

Preparación 136

6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxifenil)-3-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 131 utilizando 6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxifenil)-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 139**). Se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.

Preparación 137

6-[5-Fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

A una solución de 6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 140**, 11,20 g, 34,43 mmol) en DMF (200 ml) a 0 °C se añadió N-yodosuccinimida (9,29 g, 41,32 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. Los extractos orgánicos se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 22 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7,50 g, 48 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,91 (s, 3H), 4,11 (q, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 13,90 (br s, 1H). MS m/z 452 [M+H]⁺

Preparación 138

6-[4-{{[tert-Butil(dimetil)silil}oxi}-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 137 utilizando 6-[4-{{tert-butil(dimetil)silil}oxi}-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 141**). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,24 (s, 6H), 0,99 (s, 9H), 4,08 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 13,99 (br s, 1H). MS m/z 552 [M+H]⁺

5 **Preparación 139**

6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxifenil)-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 137** utilizando 6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 143**). El residuo se trituró con pentano y éter. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,69 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,73 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 13,88 (s, 1H).

10 **Preparación 140**

15 6-[5-Fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridinaA una solución de 6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 145**, 14,50 g, 35,41 mmol) en dioxano (150 ml) se añadió HCl 4M en dioxano (60 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de concentrarse al vacío. El residuo se sometió a partición entre EtOAc y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó directamente en la siguiente reacción (11,20 g, 97 %). MS m/z 326 [M+H]⁺

20 **Preparación 141**

6-[4-{{tert-Butil(dimetil)silil}oxi}-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

A una solución de 2-fluoro-4-(1H-pirazolo[4,3-c]sulfato-6-il)-5-(2,2,2-trifluoroethyl)fenol (**Preparación 142**, 13 g, 41,76 mmol) y se añadió 2,6 luditina (7,29 ml, 62,65 mmol) en THF anhídrico (500 ml) a 0°C. Se añadió triflato de TBDMS (11,52 mL, 50,12 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (11 g, 62 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,24 (s, 6H), 0,99 (s, 9H), 4,09 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 13,57 (br s, 1H).

25 **Preparación 142**

2-Fluoro-4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)-5-(2,2,2-trifluoroethyl)fenol

30 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil}-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 146**, 24 g, 45,66 mmol) se disolvió en TFA (48 ml) a 0°C y se agitó durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y se recogió en MeOH. Se añadió etilendiamina (2,4 ml) a 0°C y la reacción se agitó durante 20 minutos. La reacción se concentró al vacío y se sometió a partición entre IPA: DCM (1:9) y agua. El extracto orgánico se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (13 g, 91 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,98 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,21 (br s, 1H), 13,52 (br s, 1H).

35 **Preparación 143**

6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

40 A una solución de 6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 148**, 5 g, 13,61 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió HCl concentrado (3,5 ml) a 0°C y la reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se concentró al vacío y se sometió a partición entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y 25 % de IPA en DCM. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,3 g, 85 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,71 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,71 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 13,46 (s, 1H). MS m/z 284 [M+H]⁺

45 **Preparación 144**

6-(2-etil-5-fluoro-4-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil}-3-yodo-1-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en las **Preparaciones 142, 141, 137 y 131** utilizando 6-[2-etil-5-fluoro-4-{{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}fenil}-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 147**). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm -0,13 (s, 9H), -0,01 (s, 9H), 0,79 (t, 2H), 0,91 (t,

2H), 0,99 (t, 2H), 2,66 (q, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,80 (s, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,84 (s, 1H).

Preparación 145

6-[5-Fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

5 Una solución de acetato de paladio (0,47 g, 2.10 mmol) y S-Phos (0,86 g, 2.10 mmol) en etanol (75 ml) se calentó a 50 °C durante 45 minutos después de purgar con nitrógeno (Solución A). Mientras tanto, se trató una solución de 6-cloro-1- (tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 149**, 10 g, 42,07 mmol) en etanol (75 mM) con 2-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Solicitud Internacional PCT 2013014567, 21,08 g, 63,10 mmol) y una solución acuosa de fosfato de potasio (17,86 g, 84,14 mmol) en agua (50 ml), seguido de una purga con nitrógeno durante 10 minutos (Solución B). La solución A se añadió a la Solución B y la reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas antes de enfriar y concentrar al vacío. El residuo se sometió a partición entre acetato de etilo y agua, los extractos orgánicos se recogieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 15 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo (14,10 g, 82 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,58 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,92 (m, 4H), 4,09 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 5,98 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,15 (s, 1H). MS m/z 410 [M+H]⁺

Preparación 146

6-[5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 145** utilizando 6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 149**) y 2-{{2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroethyl)fenoxi}metoxi}etil(trimetil) silano (**Preparación 150**). El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 9 % en hexanos (19 g, 86 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm -0,02 (s, 9H), 0,91 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,92-4,21 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,98 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,16 (s, 1H).

Preparación 147

6-[2-etil-5-fluoro-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 145** utilizando (2-{{2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-etyl-fenoxy}metoxi}etil(trimetil)silano (Solicitud Internacional PCT WO2013014567A1) y 6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 149**). El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 30 % de EtOAc en hexanos (34 g, 85 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,01 (s, 9H), 0,92 (m, 2H), 1,05 (m, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 3,72-3,92 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 5,93 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,14 (s, 1H). MS m/z 526 [M+H]⁺

Preparación 148

6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxifenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 145** utilizando 2-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Preparación 151**) y 6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 149**). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,65-0,85 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 5,94 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,15 (s, 1H). MS m/z 368 [M+H]⁺

Preparación 149

6-Cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

45 A una solución de 6-cloro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (75 g, 488,37 mmol) en DCM (2 l) se añadió dihidropirano (66,98 mL, 732,56 mmol) seguido de ácido para-toluenosulfónico (18,58 g, 97,67 mmol) y la reacción se calentó a refluro durante 18 horas. Se añadieron más ácido para-toluenosulfónico (0,1 eq) y dihidropirano (0,75 eq) y la reacción continuó calentando a refluro durante 6 horas. La reacción se enfrió y se detuvo con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 17 % en hexanos, seguido de trituración con éter para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (83 g, 72 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,59 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 5,91 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,94 (s, 1H).

Preparación 150(2-[2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroethyl)fenoxi]metoxi}etil)(trimetil)silano

A una solución de (2-[4-bromo-2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroethyl)fenoxi]metoxi}etil)(trimetil)silano (**Preparación 152**, 34 g, 84,31 mmol), en seco 1,4-dioxano (1 l) se añadió bis(pinacolonato)diboro (21,41 g, 84,31 mmol) seguido de KOAc (24,82 g, 252,95 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 20 minutos antes de la adición de Pd(dppf)₂Cl₂ (6,886 g, 8,432 mmol) seguido de una desgasificación adicional durante 20 minutos. La reacción se calentó a reflujo durante 18 horas antes de enfriar a temperatura ambiente y concentrar al vacío. El residuo se suspendió en EtOAc y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (31 g, 82 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm -0,05 (s, 9H), 0,87 (m, 2H), 1,32 (s, 12H), 3,74 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,42 (d, 1H).

Preparación 1512-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 150** utilizando 1-bromo-2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxibenceno (**Preparación 154**). Se llevó al siguiente paso como está.

Preparación 152(2-[4-bromo-2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroethyl)fenoxi]metoxi}etil)(trimetil)silano

A una solución de 4-bromo-2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroethyl) fenol (**Preparación 153**, 25 g, 91,57 mmol) en DCM (200 ml) se añadió DIPEA (17,54 mL, 100,73 mmol) a temperatura ambiente seguido de SEM-Cl (17,86 mL, 100 mmol) gota a gota a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se sometió a partición entre DCM y agua, la capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (34 g, 92 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm -0,03 (s, 9H), 0,87 (m, 2H), 3,70-3,79 (m, 4H), 5,29 (s, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,70 (d, 1H).

Preparación 1534-bromo-2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroethyl)fenol

A una solución de 1-bromo-5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)benceno (solicitud internacional PCT 2013014567, 30 g, 104,51 mmol) en DCM (800 ml) a 0°C. Se añadió gota a gota tribromuro de boro (130,91 g, 522 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo en DCM. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco que se llevó directamente a la siguiente etapa (22 g, 77 %).

Preparación 1541-bromo-2-ciclopropil-5-fluoro-4-metoxibenceno

A una solución de 4-ciclopropil-1-fluoro-2-metoxibenceno (**Preparación 155**, 8,7 g, 41 mmol) en DMF (250 ml) a 0 °C se añadió NBS (7,40 g, 41 mmol) y La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se sometió a partición entre EtOAc y salmuera, la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (9,5 g, 92 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,73 (m, 2H), 0,96 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 6,72 (d, 1H), 7,50 (d, 1H).

Preparación 1554-ciclopropil-1-fluoro-2-metoxibenceno

A una solución de 5-bromo-2-fluoroanisol (10 g, 48,77 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió agua (10 ml), ácido ciclopropilborónico (5,44 g, 63 mmol), triciclohexilfosfina (1,37 g, 4,87 mmol) y fosfato de potasio (36,3 g, 170 mmol). La reacción se desgasificó con nitrógeno antes de la adición de Pd(OAc)₂ (547 mg, 2,44 mmol) seguido de calentamiento a 100 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió y se sometió a partición entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se recogió, se concentró al vacío y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (9,7 g, cuant).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,65 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 6,61 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,06 (m, 1H).

Preparación 156{5-cloro-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo

A una solución de hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-4-clorofenil]-N-metilmethanatosulfonamida (**Preparación 211**, 3,20 g, 11,39 mmol) y carbonato de sodio (3,62 g, 34.18 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C, se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (2,52 g, 12,53 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 55-100 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (2,20 g, 46 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,08 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 4,32 (br m, 1H), 4,52 (br m, 1H), 7,40-7,61 (m, 5H), 8,25 (m, 2H).

- 5 Las siguientes Preparaciones (**Preparaciones 157-183**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 156 utilizando la amina apropiada como se describe a continuación, y se llevaron directamente al siguiente paso:

Número de preparación	Nombre	Dato/SM
157	{2[etil(etilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)fenil]-N-etiletanatosulfonamida (Preparación 184).
158	4-nitrofenil[2-(4-hidroxifenil)etil]carbamato	2-(4-hidroxifenil)etanamina.
159	{2-[(etilsulfonil)(metil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)fenil]-N-metiletanatosulfonamida (Preparación 185).
160	4-nitrofenil(2-metilpropil)carbamato	2-metilpropilamina.
161	{5-fluoro-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-4-fluorofenil]-N-metilmethanatosulfonamida (Preparación 186).
162	{2-fluoro-6-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-3-fluorofenil]-N-metilmethanatosulfonamida (Preparación 187).
163	{2[etil(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)fenil]-N-etiletanatosulfonamida (Preparación 188).
164	Carbamato de 4-nitrobencilo(ciclopentilmetilo)	1-ciclopentilmetanamina
165	{5-metil-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-4-metilfenil]-N-metilmethanatosulfonamida (Preparación 189).
166	{2[metil-(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo	N-[2-(aminometil)fenil]-N-metiletanatosulfonamida (Solicitud Internacional PCT 2010058846).
167	{2-[metil(fenilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)fenil]-N-metilbencenosulfonamida (Preparación 190).
168	(2-{4-[(fenilsulfonil)amino]fenilsulfonil})carbamato de 4-nitrofenil	N-[4-(2-aminoetil)fenil]bencenosulfonamida (Preparación 210).

Número de preparación	Nombre	Dato/SM
169	{2-[bis(metilsulfonil)amino]-5-metoxibencil}carbamato de 4-nitrofenilo	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-4-metoxifenil]-N-(metilsulfonil) metanosulfonamida (Preparación 191).
170	(1-{2-[metil (metilsulfonil)amino]fenil}etil)carbamato de 4-nitrofenil racémico	N-[2-(1-aminoetil)fenil]-N-metilmethanesulfonamida racémica (Preparación 209).
171	(2-{(metilsulfonil)[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]amino}bencil)carbamato de 4-nitrobencil	N-[2-(aminometil)fenil]-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]metansulfonamida (Preparación 216)
172	{4-metoxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-5-metoxifenil]-N-metilmethanesulfonamida (Preparación 192).
173	(2-{[(3-metoxifenil) sulfonil](metil)amino}bencil) carbamato de 4-nitrofenilo	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)fenil]-3-metoxi-N-metilbenzenosulfonamida (Preparación 193).
174	{2-[etil(metilsulfonil)amino]-5-metoxibencil}carbamato de 4-nitrofenilo	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-4-metoxifenil]-N-ethylmethanesulfonamida (Preparación 194).
175	{5-metoxi-2-[metil(fenilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-4-metoxifenil]-N-methylbenzenosulfonamida (Preparación 195).
176	{2-[etil(fenilsulfonil)amino]-5-metoxibencil}carbamato de 4-nitrofenilo	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-4-metoxifenil]-N-ethylbenzenosulfonamida (Preparación 196).
177	{(2-[metil(metilsulfonil) il]metil)carbamato de 4-nitrofenilo amino]piridin-3-	N-[3-(aminometil)piridin-2-il]-N-methylmethanesulfonamida (Preparación 217)
178	metil[2-{[(4-nitrofenoxi)carbonil]amino} metil]fenil]carbamato de bencilo	Hidrocloruro de [2-(aminometil)fenil]methylcarbamato de bencilo (Preparación 249).
179	{2-[etil(metilsulfonil)amino]-5-fluorobencil}carbamato de 4-nitrofenilo	N-[2-(aminometil)-4-fluorofenil]-N-ethylmethanesulfonamida (Preparación 205).
180	{2-[etil(metilsulfonil)amino]-5-clorobencil}carbamato de 4-nitrofenilo	N-[2-(aminometil)-4-chlorophenyl]-N-ethylmethanesulfonamida (Preparación 206).
181	((5-metil-2-(N-metilmethylsulfonamido) il)metil)carbamato de 4-nitrobencilo piridin-3-	Hidrocloruro de N-[3-(aminometil)-5-methylpyridin-2-il]-N-methylmethanesulfonamida (Preparación 198).
182	((2-(N-ethylmethylsulfonamido)-5-methylpyridin-3-il)metil)carbamato de 4-nitrofenilo	Hidrocloruro de N-[3-(aminometil)-5-methylpyridin-2-il]-N-ethylmethanesulfonamida (Preparación 207).

Número de preparación	Nombre	Dato/SM
183	{2-[etil(metilsulfonil)amino]-5-metilbencil}carbamato de 4-nitrofenilo	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-4-metilfenil]-N-etilmetanosulfonamida (Preparación 200).

Las siguientes Preparaciones (**Preparaciones 184 - 207**) se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en los tres pasos a continuación:

1) **Preparación 236**

5 2) **Preparación 213**

3) **Preparación 211**

utilizando el haluro de alquilo apropiado como se describe a continuación:

Número de preparación	Nombre	Datos/SM
184	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-fenil]-N-etiletanosulfonamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 3,06 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 4,09 (b s, 1H), 4,21 (b s, 1H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,62-7,63 (m, 2H), 8,23 (b s, 1H). Uso de N-(2-cianofenil)-N-(etilsulfonil) etanosulfonamida (Preparación 241) y yoduro de etilo.
185	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)fenil]-N-metiletanosulfonamida	MS m/z 229 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,26 (t, 3H), 3,06-3,56 (br m, 4H), 4,03-4,19 (br m, 2H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 8,48 (br s, 3H). Uso de N-(2-cianofenil)-N-(etilsulfonil) etanosulfonamida (Preparación 241) y yoduro de metilo.
186	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-4-fluorofenil]-N-metilmetanosulfonamida	MS m/z 233 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 3,06 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 4,02 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,56-7,59(m, 1H), 7,68-7,71(m, 1H), 8,49 (br s, 2H). Uso de N-(4-fluoro-2-cianofenil)-N-(metilsulfonil) metanosulfonamida (Preparación 239) y yoduro de metilo.
187	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-3-fluorofenil]-N-metilmetanosulfonamida	MS m/z 233 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 3,06 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 4,05 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 7,36-7,41 (t, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 8,38 (br s, 2H). Uso de N-(3-fluoro-2-cianofenil)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (Preparación 240) y yoduro de metilo.

Número de preparación	Nombre	Datos/SM
188	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)fenil]-N-etilmetanosulfonamida	MS m/z 229 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,26 (t, 3H), 3,13 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 4,03 (br s, 1H), 4,19 (br s, 1H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,59-7,70 (m, 2H), 8,48 (br s, 2H). Uso de N-(2-cianofenil)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (Preparación 238) y yoduro de etilo.
189	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-4-metilfenil]-N-metilmetanosulfonamida	MS m/z 229 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 2,34 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,98 (br s, 1H), 4,17 (br s, 1H), 7,29-7,31 (d, 1H), 7,47-7,51 (m, 2H), 8,33 (br s, 2H). Uso de N-(4-metil-2-cianofenil)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (Preparación 242) y yoduro de metilo.
190	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-fenil]-N-metilbencenosulfonamida	MS m/z 277 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 3,10 (s, 3H), 4,20 (br m, 1H), 4,40 (br m, 1H), 6,51 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,64 (m, 4H), 7,77 (m, 1H). Uso de N-(2-cianofenil)-N-(fenilsulfonil)bencenosulfonamida (Preparación 243) y yoduro de metilo.
191	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-4-metoxifenil]-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 3,05 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,43 (br s, 3H). Uso de N-(2-ciano-4-metoxifenil)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (Preparación 244).
192	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-5-metoxifenil]-N-metilmetanosulfonamida	MS m/z 245 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 3,07 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,93 (br m, 1H), 4,13 (br m, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,24 (br s, 3H). Uso de N-(2-ciano-5-metoxifenil)-N-metilmetanosulfonamida (Preparación 224).

Número de preparación	Nombre	Datos/SM
193	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-fenil]-3-metoxi-N-metilbencenosulfonamida	MS m/z 307 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 3,37 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,11 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,73 (m, 1H), 8,53 (br s, 3H). Uso de N-(2-cianofenil)-3-metoxi-N-metilbencenosulfonamida (Preparación 225).
194	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-4-metoxifenil]-N-etilmethanosulfonamida	MS m/z 259 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,99 (t, 3H), 3,02 (3,46 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,09 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,40 (br s, 3H). N-(2-ciano-4-metoxifenil)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (Preparación 244) y yoduro de etilo.
195	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-4-metoxifenil]-N-metilbencenosulfonamida	MS m/z 307 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 3,11 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 4,06 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,58-7,75 (m, 4H), 7,77 (m, 1H), 8,41 (br s, 3H). N-(4-metoxi-2-cianofenil)-N-(fenilsulfonil)bencenosulfonamida (Preparación 246) y yoduro de metilo.
196	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-4-metoxifenil]-N-ethylbencenosulfonamida	MS m/z 321 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,96 (t, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 6,47 (d, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,61 (m, 4H), 7,76 (m, 1H), 8,40 (br s, 3H). N-(4-metoxi-2-cianofenil)-N-(fenilsulfonil)bencenosulfonamida (Preparación 246) y yoduro de etilo.
197	N-(3-(aminometil)piridin-4-il)-N-metilmethanosulfonamida	MS m/z 216 [M+H] ⁺ Uso de N-(3-cianopiridin-4-il)metanosulfonamida (Preparación 248) y yoduro de metilo.

Número de preparación	Nombre	Datos/SM
198	Hidrocloruro de N-[3-(aminometil)-5-metilpiridin-2-il]-N-metilmethan sulfonamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 2,36 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 7,90 (d, 1H), 8,26 (br s, 3H), 8,39 (d, 1H). MS m/z 230 [M+H] ⁺ Uso de N-(3-ciano-5-metilpiridin-2-il)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (Preparación 245) y yoduro de metilo.
199	Hidrocloruro de 1-[2-(aminometil)-fenil] metanosulfonamida	MS m/z 201 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 4,18 (br m, 2H), 4,48 (s, 2H), 7,00 (s, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,53 (m, 1H), 8,23 (br s, 3H). Uso de los Pasos 2 y 3 solo con (2-cianofenil)metanosulfonamida.
200	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-4-metilfenil]-N-etilmethan sulfonamida	MS m/z 243 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,98 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,42 (br s, 3H). MS m/z 243 [M+H] ⁺ Uso de N-(4-metil-2-cianofenil)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (Preparación 242) y yoduro de etilo.
201	Hidrocloruro de N-[3-(aminometil)-5-cloropiridin-2-il]-N-etilmethan sulfonamida	MS m/z 264 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,99 (t, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,70 (q, 2H), 4,17 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,44 (br s, 3H), 8,67 (s, 1H). Uso de los Pasos 2 y 3 solo con N-(5-cloro-3-cianopiridin-2-il)-N-etilmethan sulfonamida (Preparación 232).
202	Hidrocloruro de N-[3-(aminometil)-5-cloropiridin-2-il]-N-metilmethan sulfonamida	MS m/z 250 [M+H] ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 2,98 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 4,39 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,70 (br s, 3H). Uso de los Pasos 2 y 3 solo con N-(5-cloro-3-cianopiridin-2-il)-N-metilmethan sulfonamida (Preparación 233).

Número de preparación	Nombre	Datos/SM
203	Hidrocloruro de N-[3-(aminometil)-5-fluoropiridin-2-il]-N-metilmethanatosulfonamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 3,07 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 4,18 (br s, 2H), 8,10 (dd, 1H), 8,40 (br s, 3H), 8,60 (d, 1H). Uso de los Pasos 2 y 3 solo con N-(5-fluoro-3-cianopiridin-2-il)-N-metilmethanatosulfonamida (Preparación 231).
204	Hidrocloruro de N-[3-(aminometil)-5-fluoropiridin-2-il]-N-etilmethanatosulfonamida	MS m/z 250 [M+H] Uso de los Pasos 2 y 3 solo con N-(5-fluoro-3-cianopiridin-2-il)-N-etilmethanatosulfonamida (Preparación 235). Se llevó directamente al siguiente paso.
205	N-[2-(aminometil)-4-fluorofenil]-N-etilmethanatosulfonamida	MS m/z 247 [M+H] ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,98 (t, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,71-3,83 (q, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,44 (m, 2H). Uso de N-(4-fluoro-2-cianofenil)-N-(metilsulfonil)-methanatosulfonamida (Preparación 239), yoduro de etilo y lavado con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio.
206	Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-4-clorofenil]-N-etilmethanatosulfonamida	MS m/z 263 [M+H] ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,00 (t, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,03-4,20 (m, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,54 (br s, 3H). Uso de N-(4-cloro-2-cianofenil)-N-metilmethanatosulfonamida (Preparación 237).
207	Hidrocloruro de N-[3-(aminometil)-5-metilpiridin-2-il]-N-etilmethanatosulfonamida	MS m/z 244 [M+H] ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,95 (t, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,65 (q, 2H), 4,10 (m, 2H), 8,07 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,71 (br s, 3H). Uso de N-(3-ciano-5-metilpiridin-2-il)-N-(metilsulfonil)metanatosulfonamida (Preparación 245) y yoduro de etilo.

Preparación 208Hidrocloruro de 2-(N-metil-2-oxooxazolidin-3-sulfonamido)bencilcarbamato de tert-butilo

A una suspensión de (2-((2-oxooxazolidina)-3-sulfonamido)bencil)carbamato de tert-butilo (**Preparación 251**, 2,5 g, 6,73 mmol) y carbonato de potasio anhídrico (2,32 g, 16,82 mmol) en acetona (300 ml) se añadió yoduro de metilo (2,39 g, 16,83 mmol) y la reacción se calentó a refluo durante 18 horas. La reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se sometió a partición entre agua y DCM, la capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 35 % en hexanos antes de tratar con HCl 4 M en dioxano (7 ml) y agitando a temperatura ambiente durante 18

horas. La reacción se concentró al vacío y se trituró con éter/pentano para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de hidrocloruro (1,60 g, 68 % en 2 etapas). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,36 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 7,52-7,68 (m, 4H), 8,36 (br s, 3H). MS m/z 285 [M+H]⁺

5 Preparación 209

N-[2-(1-aminoetil)fenil]-N-metilmétanosulfonamida racémica

A una solución de N-(2-acetilfenil)-N-metilmétanosulfonamida (**Preparación 246**, 10 g, 43,99 mmol) en EtOH (150 ml) se añadió trietilamina (7,93 mL, 57 mmol) e hidrocloruro de hidroxilamina (3,98 g, 57 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante 18 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (50 ml) y se añadieron formiato de amonio (2,15 g, 34 mmol) y polvo de zinc activado (2,25 g, 34 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 12 % en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,2 g, 77 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,48 (d, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 4,76 (m, 1H), 7,40-7,80 (m, 4H), 8,32 (s, 1H). MS m/z 229 [M+H]⁺

Preparación 210

N-[4-(2-aminoetil)fenil]bencenosulfonamida

A una solución de 2-(2-aminoetil)anilina (30 g, 220 mmol) en DCM (700 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (36,8 mL, 264 mmol) seguida de tert-butildicarbonato (52,9 g, 242 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente agitando durante 2 horas. La reacción se añadió a agua (500 ml), la capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en DCM (400 ml) y piridina (20 ml), y se añadió cloruro de bencenosulfonilo (26,1 mL, 203 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió más cloruro de bencenosulfonilo (6,51 mL, 0,3 eq) y la reacción continuó durante 24 horas. La reacción se lavó con una solución acuosa de HCl 1M (500 ml), una solución acuosa concentrada de amoniaco (400 ml) y salmuera (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se recristalizó en EtOAc/éter para proporcionar un sólido blanco. El sólido se disolvió en dioxano (200 ml), se añadió HCl 4 M en dioxano (282 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se suspendió en MeOH caliente (150 ml). Se añadió amoniaco 7M en MeOH (150 ml) y la solución se enfrió. El precipitado resultante se recogió y se purificó adicionalmente utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0,4 % de NH₃ en MeOH al 10-15 % en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (16,8 g, 26 % en tres etapas).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,64 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 6,95-7,05 (m, 4H), 7,50-7,60 (m, 3H), 7,53 (m, 2H). MS m/z 275 [M-H]⁻

Preparación 211

Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)-4-clorofenil]-N-metilmétanosulfonamida

A una solución de {5-cloro-2-[metil(metilsulfonil)-amino]bencil}carbamato de tert-butilo (**Preparación 213**, 8,2 g, 23 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió HCl 4M en dioxano (100 ml) a 0°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se concentró al vacío y se trituró con una mezcla 1:1 de MeCN: éter para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de hidrocloruro (8,00 g, 100 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,07 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 4,05 (br m, 1H), 4,20 (br m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 8,32 (br s, 3H). MS m/z 249 [M+H]⁺

Preparación 212

Dihidrocloruro de N-[2-(aminometil)-4-metoxifenil]-N-metilpiridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 211** utilizando {5-metoxi-2-[metil(piridin-3-ilsulfonil)amino]bencil}carbamato de tert-butilo (**Preparación 214**). MS m/z 308 [M+H]⁺

Preparación 213

{5-cloro-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de tert-butilo

A una solución de N-(4-cloro-2-cianofenil)-N-metilmétanosulfonamida (**Preparación 236**, 6,20 g, 25,40 mmol) en MeOH (150 ml) se añadió dicarbonato de di-tert-butilo (11,71 mL, 50,82 mmol) y NiCl₂·6H₂O (1,20 g, 5,08 mmol). La reacción se enfrió a 0°C y se añadió NaBH₄ (9,61 g, 254 mmol) en porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas antes de inactivarse mediante la adición de dietilentriamina con agitación durante 30 minutos. La reacción se concentró al vacío y se sometió a partición entre EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (8,20 g, 93 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 3,06(s, 3H), 3,21(s, 3H), 4,01-4.19 (m, 2H), 7,54-7,57 (q, 1H), 7,65-7,68 (d, 1H), 7,82-7,83 (d, 1H) MS m/z 349 [M+H]⁺ y 249 [M-Boc+H]⁺

Preparación 214

5 {5-metoxi-2-[metil(piridin-3-ilsulfonil)amino]bencil}carbamato de tert-butilo

A una solución de [5-metoxi-2-(metilamino)bencil]carbamato de tert-butilo (**Preparación 215**, 3,8 g, 10 mmol) en THF (20 ml) se añadió NaH (373 mg, 15 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 15 minutos antes de la adición gota a gota de cloruro de piridin-3-sulfonilo (1,36 mL, 11 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de inactivarse con agua y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 55 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (3,3 g, 78 %). MS m/z 407 [M-H]⁻

Preparación 215

[3-metoxi-2-(metilamino)bencil]carbamato de tert-butilo

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 213 utilizando 5-metoxi-2-(metilamino)benzonitrilo (**Preparación 250**). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,37 (s, 9H), 2,66 (d, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 4,77 (br s, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,63 (br s, 1H), 6,69 (dd, 1H), 7,23 (br t, 1H). MS m/z 267 [M+H]⁺

Preparación 216

20 N-[2-(Aminometil)fenil]-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]metanosulfonamida

A una solución de N-(2-cianofenil)-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]metanosulfonamida (**Preparación 222**, 8 g, 25 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió NiCl₂.6H₂O (1.17 g, 5 mmol) seguido de borohidruro de sodio (6,53 g, 172 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas antes de inactivarse mediante la adición de dietilentetramina. La reacción se concentró al vacío y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 10 % en DCM para proporcionar el compuesto del título (4,9 g, 60 %). Se llevó directamente al siguiente paso.

Preparación 217

N-[3-(Aminometil)piridin-2-il]-N-metilmethanesulfonamida

30 A una solución de N-(3-cianopiridin-2-il)-N-metilmethanesulfonamida (**Preparación 230**, 10 g, 47 mmol) en amoníaco metanólico (100 ml) se añadió Níquel Raney (2 g) y la reacción se hidrogenó a 40 psi a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se filtró a través de celite, se concentró al vacío y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 10 % en DCM para proporcionar el compuesto del título (7,5 g, 74 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,13 (s, 6H), 3,82 (br s, 2H), 7,44 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,37 (m, 1H).

Preparación 218

35 N-[3-(Aminometil)piridin-2-il]-N-ethylmethanesulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 217** utilizando N-(3-cianopiridin-2-il)-N-methylmethanesulfonamida (**Preparación 234**). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,94 (t, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,63 (q, 2H), 3,86 (br s, 2H), 7,46 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,41 (m, 1H). MS m/z 230 [M+H]⁺

Preparación 219

40 N-[3-(Aminometil)pirazin-2-il]-N-methylbenzenesulfonamida

Se purgó una solución de N-(3-cianopirazin-2-il)-N-methylbenzenesulfonamida (**Preparación 228**, 7,2 g, 32 mmol) en AcOH (100 ml) bajo nitrógeno durante 15 minutos, seguido de la adición de 10 % Pd-C (1,4 g) e hidrogenado bajo a 40 psi de hidrógeno en un agitador Parr durante 18 horas. La reacción se filtró a través de celite, se concentró al vacío, se neutralizó con NaOH 1N y se extrajo con DCM. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 10 % en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (4,1 g, 46 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,06 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 7,17 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,64 (d, 1H). MS m/z 279 [M+H]⁺

Preparación 220

50 Hidrocloruro de N-[2-(aminometil)fenil]-N-methylpiridin-3-sulfonamida

A una solución de {2-[(piridin-3-ilsulfonil)amino]bencil}carbamato de tert-butilo (**Preparación 227**, 4,57 g, 12 mmol) en acetona (100 ml) se añadió carbonato de potasio (5,20 g, 38 mmol) seguido de yoduro de metilo (1,56 ml, 25 mmol). La reacción se calentó a refluo durante 2 horas. La reacción se evaporó a sequedad y se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 52 % de EtOAc en hexanos. El residuo se disolvió en MeOH (25 ml) y se añadió HCl 4M en dioxano (25 ml) con agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se concentró a vacío y se trituró con MeCN-éter para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de hidrocloruro (4,2 g, 100 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3.19 (s, 3H), 4.14 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,67-7,72 (m, 2H), 7,99 (m, 1H), 8,36 (br s, 3H), 8,71 (m, 1H), 8,95 (m, 1H).

Preparación 221

N-[3-(Aminometil)pirazin-2-il]-N-etilmethanatosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 219** utilizando N-(3-cianopirazin-2-il)-N-etilmethanatosulfonamida (**Preparación 229**). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,00 (t, 3H), 1,86 (br s, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,68 (q, 2H), 3,95 (s, 2H). MS m/z 231 [M+H]⁺

Preparación 222

N-(2-Cianofenil)-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]metanatosulfonamida

A una suspensión de N-(2-cianofenil)metanatosulfonamida (**Preparación 223**, 7 g, 25 mmol) y trifenilfosfina unida a polímero (14 g, 53 mmol) en THF anhidro (100 ml) se añadió DEAD (8,42 mL, 53 mmol) seguido de 2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etanol (7,82 g, 146 mmol) gota a gota a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas antes de filtrar a través de celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 30-35 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (8 g, 69 %). ¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,42-1,62 (m, 6H), 3,14 (s, 3H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,70-4,00 (m, 5H), 7,53 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,72-7,81 (m, 2H).

Preparación 223

N-(2-cianofenil)-N-metilmethanatosulfonamida

Se añadió a una solución de N-(2-cianofenil)-N- (metilsulfonil)metanatosulfonamida (**Preparación 238**, 300 g, 1,09 mol) en THF (2 l) se añadió hidróxido de sodio acuoso al 40 % (2 l), cloruro de benciltetraaminio (24,91 g, 0,100 mol) y yodometano (81,68 mL, 1,31 mol.) La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se repartió con salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se trituró en pentano-éter para proporcionar el compuesto del título (208 g, 90 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 3,11 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 7,43-7,47 (t, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H); MS m/z 211[M-H]⁻

Preparación 224

N-(2-ciano-5-metoxifenil)-N-metilmethanatosulfonamida

Se añadió gota a gota a una solución agitada de 4-metoxi-2-(metilamino)benzonitrilo (**Preparación 226**, 11 g, 68 mmol) en THF a -78 °C, LiHMDS 1M en THF (108,5 ml). La solución se agitó durante 30 minutos, seguido de la adición de cloruro de metanatosulfonilo (7,92 mL, 102 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora antes de inactivar con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y extraer en EtOAc. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 40 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12 g, 73 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,13 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 7,11 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,83 (d, 1H).

Preparación 225

N-(2-cianofenil)-3-metoxi-N-metilbenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 224** utilizando 2-(metilamino)benzonitrilo y cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo. Se llevó directamente al siguiente paso. MS m/z 303 [M+H]⁺

Preparación 226

4-Metoxi-2-(metilamino) benzonitrilo

5 A una solución de 2-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (1 g, 6,61 mmol) en MeCN (10 ml) se añadió metilamina acuosa al 40 % (20 ml) y la reacción se calentó a 60 °C en un tubo sellado. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 60 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (600 mg, 56 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,76 (d, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,12 (m, 2H), 6,22 (m, 1H), 7,37 (m, 1H). MS m/z 163 [M+H]⁺

Preparación 227

{2-[(piridin-3-il)sulfonil]amino}bencil}carbamato de tert-butilo

10 A una solución de tert-butil éster de ácido (2-amino-bencil)-carbámico (3,2 g, 14 mmol) en piridina (25 ml) se añadió cloruro de piridin-3-sulfonilo (1,75 mL, 14 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas antes de concentrarse al vacío. El residuo se sometió a partición entre EtOAc y agua, la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 65 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (4,5 g, 87 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,38 (s, 9H), 4,07 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,78-8,83 (m, 2H), 9,92 (s, 1H). MS m/z 364 [M+H]⁺

15 **Preparación 228**

N-(3-Cianopirazin-2-il)-N-metilbencenosulfonamida

20 A una solución de 2-cloro-3-cianopirazina (5 g, 35,94 mmol) y Cs₂CO₃ (16,27 g, 50 mmol) en acetonitrilo (75 ml) se añadió N-metilbencenosulfonamida (7,37 g, 43 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se sometió a partición entre agua y EtOAc. La capa orgánica se recogió, se secó, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 50 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (7,2 g, 73 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,12 (s, 3H), 7,64 (m, 4H), 7,76 (m, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,85 (d, 1H).

Preparación 229

N-(3-Cianopirazin-2-il)-N-etilmétanosulfonamida

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 228 Uso de N-etilmétanosulfonamida. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,09 (t, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,83 (q, 2H), 8,89 (d, 1H), 8,97 (d, 1H).

Preparación 230

N-(3-Cianopiridin-2-il)-N-metilmétanosulfonamida

30 A una solución de 2-cloronicotinonitrilo (10 g, 71,9 mmol) en MeCN (200 ml) se añadió carbonato de cesio (32,5 g, 99 mmol) seguido de N-metilmétanosulfonamida (9,42 g, 86 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante 3 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se sometió a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 50 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (12,9 g, 85 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,21 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 7,62 (m, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,77 (d, 1H). MS m/z 212 [M+H]⁺

35 Las siguientes Preparaciones (**Preparaciones 231 - 235**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 230 utilizando la cloropiridina y la sulfonamida apropiadas como se describe a continuación, y se llevaron directamente al siguiente paso:

Número de preparación	Nombre	Dato/SM
231	N-(5-fluoro-3-cianopiridin-2-il)-N-metilmétanosulfonamida	MS m/z 230 [M+H] ⁺ Uso de N-metilmétanosulfonamida y 2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo.

Número de preparación	Nombre	Dato/SM
232	N-(5-cloro-3-cianopiridin-2-il)-N-etilmetanosulfonamida	MS m/z 260 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1.17 (t, 3H), 3.10 (s, 3H), 3,87 (q, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,62 (s, 1H). Uso de N-etilmetanosulfonamida y 2,5-dicloronicotinonitrilo.
233	N-(5-cloro-3-cianopiridin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida	MS m/z 246 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 3,21 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 8,73 (d, 1H), 8,86 (d, 1H). Uso de N-metilmetanosulfonamida y 2,5-dicloronicotinonitrilo.
234	N-(3-cianopiridin-2-il)-N-etilmetanosulfonamida	MS m/z 226 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,05 (t, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,77 (q, 2H), 7,67 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,84 (m, 1H). Uso de 2-cloronicotinonitrilo y N-etilmetanosulfonamida.
235	N-(5-fluoro-3-cianopiridin-2-il)-N-etilmetanosulfonamida	MS m/z 244 [M+H] ⁺ Uso de N-etilmetanosulfonamida y 2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo.

Preparación 236N-(4-cloro-2-cianofenil)-N-metilmetanosulfonamida

Una solución de N-(4-cloro-2-cianofenil)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (**Preparación 237**, 8,00 g, 25,91 mmol) en THF (100 ml) y solución acuosa al 40 % de NaOH (100 ml). Se enfrió a 0°C. Se añadieron cloruro de benciltrietilamonio (0,59 g, 2,591 mmol) y Mel (5,64 mL, 90,68 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas. La reacción se sometió a partición entre EtOAc y agua y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 30 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (6,20 g, 97 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,14 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 7,78 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H).

Preparación 237N-(4-cloro-2-cianofenil)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida

A una solución de 2-amino-5-cloro-benzonitrilo (5,00 g, 32,77 mmol) en piridina (100 ml) a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (10,21 ml, 131,07 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y se sometió a partición entre HCl 2N y EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se trituró con 1:1 acetonitrilo:éter para proporcionar el compuesto del título (8,00 g, 79 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,61 (s, 6H), 7,90 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H).

Las siguientes Preparaciones (**Preparaciones 238 - 246**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 237 utilizando la anilina apropiada como se describe a continuación:

Número de preparación	Nombre	Dato/SM

Número de preparación	Nombre	Dato/SM
238	N-(2-cianofenil)-N-(metilsulfonil) metanosulfonamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1.10 (t, 3H), 3.12 (s, 3H), 3,67-3,73 (q, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,73-7,75 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,93 (d, 1H). Uso de 2-aminobenzonitrilo.
239	N-(4-fluoro-2-cianofenil)-N-(metilsulfonil) metanosulfonamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 3,61 (s, 6H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,93-7,96 (m, 1H), 8.11-8.14(m, 1H). Uso de 2-amino-5-fluorobenzonitrilo.
240	N-(3-fluoro-2-cianofenil)-N-(metilsulfonil) metanosulfonamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 3.10 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,83-7,89 (m, 1H). Uso de 2-amino-6-fluorobenzonitrilo.
241	N-(2-cianofenil)-N-(etilsulfonil)etanosulfonamida	Se llevó directamente al siguiente paso como crudo. Uso de 2-aminobenzonitrilo.
242	N-(4-metil-2-cianofenil)-N-(metilsulfonil) metanosulfonamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 2,44 (s, 3H), 3,50 (s, 6H), 7,35-7,37 (d, 1H), 7,48-7,50 (d, 1H), 7,59 (s, 1H). Uso de 2-amino-5-metilbenzonitrilo.
243	N-(2-cianofenil)-N-(fenilsulfonil)benceno-sulfonamida	MS m/z 399 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 7.18 (m, 1H), 7,65-7,88 (m, 12H), 8,02 (m, 1H). Uso de 2-aminobenzonitrilo y cloruro de bencenosulfonilo
244	N-(2-ciano-4-metoxifenil)-N-(metilsulfonil) metano-sulfonamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 3,57 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 7,37 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,75 (d, 1H). Uso de 2-amino-4-metoxibenzonitrilo y cloruro de metanosulfonilo.
245	N-(3-ciano-5-metil-piridin-2-il)-N-(metilsulfonil)metano-sulfonamida	Se llevó directamente al siguiente paso. Utilizando 2-amino-5-metilpiridin-3-carbonitrilo y cloruro de metanosulfonilo.

Número de preparación	Nombre	Dato/SM
246	N-(4-metoxi-2-cianofenil)-N-(fenilsulfonil)benceno-sulfonamida	Se llevó directamente al siguiente paso. Utilizando 2-amino-5-metilpiridin-3-carbonitrilo y cloruro de metanosulfonilo.

Preparación 247N-(2-Acetilfenil)-N-metilmethanatosulfonamida

5 A una solución de N-[2-(aminometil)fenil]-N-metilmethanatosulfonamida (**Preparación 252**, 10,5 g, 49 mmol) en acetona (250 ml) se añadió carbonato de potasio (13,59 g, 98,47 mmol) y yoduro de metilo (6,13 ml, 98,47 mmol) a 0 °C seguido de calentamiento a 60 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se sometió a partición entre EtOAc y agua, la capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 40 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (10 g, 89 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,54 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,60-7,64 (m, 3H). MS m/z 228 [M+H]⁺

10

15

Preparación 248N-[3-(Aminometil)piridin-4-il]methanatosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 247** utilizando 3-ciano-4-aminopiridina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,92 (s, 3H), 7,31 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 13,14 (br s, 1H). MS m/z 198 [M+H]⁺

Preparación 249Hidrocloruro de [2-(aminometil)fenil]metilcarbamato de bencilo

A una solución de [2-(metilamino)bencil]carbamato tert-butilo (Solicitud Internacional PCT 2004046107, 1,7 g, 7,2 mmol) en THF (25 ml) a 0 °C se añadió NaH (0,25 g, 10,8 mmol) seguido de cloruro de Cbz (1,22 g, 7,2 mmol) y DMAP catalítica (9 mg, 0,72 mmol). La reacción se calentó a refljo durante 2 horas antes de enfriar, enfriar con agua y extraer en EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice. El residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió HCl al 20 % en dioxano (10 ml) con agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y se trituró con pentano y éter para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de hidrocloruro (1,2 g, 91 %). MS m/z 271 [M+H]⁺

Preparación 2505-Metoxi-2-(metilamino)benzonitrilo

A una solución de 2-amino-5-metoxibenzonitrilo (10 g, 67 mmol) en DMF (100 ml) se añadió tBuOK (9,46 g, 84 mmol) seguido de oxalato de dimetilo (11,95 g, 101 mmol) a 0 °C y la reacción se calentó a 120 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió, se detuvo mediante la adición de agua con hielo y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (2,9 g, 27 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,72 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,77 (br s, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H).

Preparación 2512-(2-oxooxazolidin-3-sulfonamido)bencilcarbamato de tert-butilo

A una solución de isocianato de clorosulfonilo (2 g, 8,99 mmol) en DCM seco (20 ml) a 0 °C se añadió bromoetanol (0,60 mL, 8,19 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió trietilamina (2,74 mL, 19,79 mmol) en DCM seguido de éster tert-butílico del ácido (2-amino-bencil)-carbámico (1,9 g, 8,19 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo con agua, se extrajo en DCM, la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (2,5 g, 75 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,43 (s, 9H), 3,81 (t, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,36 (t, 2H), 7,23-7,37 (m, 5H), 10,42 (br s, 1H).

Preparación 252N-[2-(Aminometil)fenil]-N-metilmelenosulfonamida

A una solución de 1-(2-aminofenil)etanona (2 g, 14,8 mmol) en piridina (20 ml) a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (4,6 mL, 59 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y se sometió a partición entre HCl 2N y EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (1,6 g, 51 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,65 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 7,23 (t, 1H), 7,58-7,67 (m, 2H), 8,07 (d, 1H). MS m/z 212 [M-H]⁻

Preparación 25310 4-((2-(N-etilfenilsulfonamido)-5-metoxibencil)amino)-6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

A una solución de ácido 4-((2-(N-etilfenilsulfonamido)-5-hidroxibencil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (**Preparación 259**, 300 mg, 0,36 mmol) en THF anhídrico (4 ml) se añadió a NMM (0,06 mL, 0,58 mmol) y cloroformiato de isobutilo (0,07 mL, 0,58 mmol) a -20 °C y la reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Se añadió amoniaco acuoso (0,2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se diluyó con agua y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando chromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 40 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 60 %). MS m/z 818 [M+H]⁺

Preparación 25420 4-((2-(N-Metilfenilsulfonamido)-5-metoxibencil)amino)-6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 253** utilizando ácido 4-((2-(N-metilfenilsulfonamido)-5-hidroxibencil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico (**Preparación 260**). MS m/z 804 [M+H]⁺

Preparación 2556-(4-((tert-butoxicarbonil)oxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((2-(metilamino)bencil)amino)-3-(metilcarbamoil)-H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-carboxilato de tert-butilo

30 A una solución de (2-((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)(metil)carbamato (**Preparación 256**, 80 mg, 0,13 mmol) en THF anhídrico se añadió tribromuro de boro (0,08 mL, 0,9 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Se añadió otra parte alícuota de tribromuro de boro (7 eq) y la reacción continuó agitando durante 2 horas más. La reacción se concentró al vacío y se disolvió en DCM. La solución se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando TLC preparativa. El residuo se disolvió en THF anhídrico (5 ml). A esta solución a 0 °C se añadió trietilamina (0,04 mL, 0,3 mmol) seguido de dicarbonato de ditertbutilo (0,05 mL, 0,21 mmol) y DMAP catalítica (1 mg, 0,008 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de concentrarla al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. MS m/z 704 [M+H]⁺

Preparación 25640 6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((2-(metilamino)bencil)amino)-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (2-((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)(metil) carbamato de bencilo (**Preparación 257**, 150 mg, 0,23 mmol) en THF anhídrico (5 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (0,08 mL, 0,575 mmol) seguido por dicarbonato de ditertbutilo (60 mg, 0,27 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se sometió a partición entre EtOAc y salmuera, la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando chromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 32 % en hexanos. El residuo se disolvió en etanol (15 ml) y se hidrogenó a 30 psi durante 1 hora sobre paladio al 10 % sobre carbono (10 mg). La reacción se filtró a través de celite, se concentró al vacío y se purificó utilizando chromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 32 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (50 mg, 80 %). MS m/z 618 [M+H]⁺

Preparación 257

(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-(metilcarbamoil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina)4-il)amino)metil)fenil)(metil) carbamato de bencilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 18** utilizando (2-((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)(metil)carbamato de bencilo (**Preparación 284**). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,82 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,26-4,39 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,79-4,90 (m, 2H), 5,03 (m, 1H), 7,09-7,42 (m, 10H), 7,70 (m, 1H), 8,83 (t, 1H), 9,90 (t, 1H), 14,07 (s, 1H).

Las siguientes Preparaciones (**Preparaciones 258 - 261**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 11 utilizando la pirazolopirimidina apropiada como se describe a continuación.

Número de preparación	Nombre	Datos/SM
258	ácido 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-4-((2-(N-metilfenilsulfonamido)bencil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico	MS m/z 835 [M-H] N-(2-(((6-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-metil)fenil)-N-metilbencenosulfonamida (Preparación 262).
259	ácido 4-((2-(N-ethylfenilsulfonamido)-5-metoxibencil)amino)-6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico	MS m/z 819 [M-H] N-ethyl-N-(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metoxifenil)bencenosulfonamida (Preparación 266).
260	ácido 6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-4-((5-metoxi-2-(N-metilfenilsulfonamido)bencil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico	MS m/z 805 [M+H] N-metil-N-(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-metoxifenil)bencenosulfonamida (Preparación 267).
261	Ácido 6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-4-((2-(N-metilfenilsulfonamido)bencil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico	MS m/z 889 [M-H] N-(2-(((6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-metil)fenil)-N-metilbencenosulfonamida (Preparación 264).

10

Preparación 262

N-(2-(((6-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-metil)fenil)-N-metilbencenosulfonamida

A una suspensión de NaH (0,163 g, 6,79 mmol) en DMF seco (50 ml) se añadió N-(2-(((6-(4-((tert-butildimetilsilil)oxi)-2-ethyl-5-fluorofenilo))-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-metil)fenil)-N-metilbencenosulfonamida (**Preparación 274**, 2,1 g, 2,71 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 15 minutos. Luego se añadió SEMCI (1,06 mL, 5,97 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con agua, se sometió a partición entre EtOAc y salmuera, la capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del

15

título (760 mg, 43 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm -0,10 (s, 9H), -0,05 (s, 9H), 0,89 (m, 4H), 1,03 (t, 3H), 2,88 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,57 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 4,93 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,54 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,62-7,67 (m, 4H), 7,76 (m, 1H), 7,95 (s, 1H). MS m/z 919 [M+H]⁺

- 5 Las siguientes Preparaciones (**Preparaciones 263 - 268**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 131 utilizando DMF o THF y la pirazolopirimidina apropiada como se describe a continuación.

Número de preparación	Nombre	Dato/SM
263	N-ethyl-N-(2-(((6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2-(trimetilsilil)ethoxy)methoxy)fenil)-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)ethoxy)methyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)methyl)fenil)metanosulfonamida	MS m/z 925 [M+H] ⁺ N-(2-(((6-(4-((tert-butildimethylsilyl)oxy)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)methyl)fenil)-N-ethylmetanosulfonamida (Preparación 280).
264	N-(2-(((6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2-(trimetilsilil)ethoxy)methoxy)fenil)-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)ethoxy)methyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)methyl)fenil)-N-metilbencenosulfonamida	MS m/z 973 [M+H] ⁺ N-(2-(((6-(4-((tert-butildimethylsilyl)oxy)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)methyl)fenil)-N-metilbencenosulfonamida (Preparación 278).
265	N-(2-(((6-(4-((tert-butildimethylsilyl)oxy)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)ethoxy)methyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)methyl)fenil)-N-(2-((tert-butildimethylsilyl)oxy)ethyl)metanosulfonamida	Se llevó directamente al siguiente paso. N-(2-(((6-(4-((tert-butildimethylsilyl)oxy)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)methyl)fenil)-N-(2-((tert-butildimethylsilyl)oxy)ethyl)metanosulfonamida (Preparación 279).
266	N-ethyl-N-(2-(((6-(5-fluoro-4-methoxy-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)ethoxy)methyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)methyl)-4-methoxyphenyl)bencenosulfonamida	MS m/z 901 [M+H] ⁺ N-ethyl-N-(2-(((6-(5-fluoro-4-methoxy-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)methyl)-4-methoxyphenyl)bencenosulfonamida (Preparación 281).
267	N-methyl-N-(2-(((6-(5-fluoro-4-methoxy-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)ethoxy)methyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)methyl)-4-	MS m/z 885 [M-H] ⁻ N-methyl-N-(2-(((6-(5-fluoro-4-methoxy-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)methyl)-4-methoxyphenyl)bencenosulfonamida
268	N-(4-fluoro-2-(((6-(5-fluoro-4-ethoxy-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)ethoxy)methyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)methyl)fenil)-N-methylmetanosulfonamida	MS m/z 813 [M+H] ⁺ N-(4-fluoro-2-(((6-(5-fluoro-4-methoxy-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)methyl)fenil)-N-methylmetanosulfonamida (Preparación 283).

Preparación 269

10 Ácido 6-(5-Fluoro-4-methoxy-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-4-((5-methoxy-2-(N-methylmetilsulfonamido)bencil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)ethoxy)methyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para las **Preparaciones 262 y 258** utilizando N-(2-((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)-N-metilmethanesulfonamida (**Preparación 273**). MS m/z 743 [M+H]⁺

Preparación 270

5 Ácido 6-(5-Fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-4-((2-(N-metilmethylsulfonamido)bencil)amino)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para las **Preparaciones 262 y 258** utilizando N-(2-((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)-N-metilmethanesulfonamida (**Preparación 275**). MS m/z 713 [M+H]⁺

10 **Preparación 271**

N-(2-(((6-(5-Fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxifenil)-N-metilmethanesulfonamida

A una solución de N-(2-((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)-N-metilmethanesulfonamida (**Preparación 273**, 300 mg, 0,43 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió tribromuro de boro (0,28 mL, 3,02 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de concentrarse al vacío. El residuo se sometió a partición entre acetato de etilo y agua, la capa orgánica se recogió, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 10 % en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (250 mg, 87 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,02 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 4,11-4,21 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 9,58 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 13,88 (s, 1H). MS m/z 667 [M+H]⁺

Las siguientes Preparaciones (**Preparaciones 272 - 284**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 137 en un disolvente orgánico tal como DCM o DMF y utilizando la pirazolopirimidina apropiada como se describe a continuación.

Número de preparación	Nombre	Datos/SM
272	N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-2-ethyl-5-fluorofenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metilo)fenil)-N-metilmethanesulfonamida	MS m/z 687 [M+H] ⁺ N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-2-ethyl-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethanesulfonamida (Preparación 285).
273	N-(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)-N-metilmethanesulfonamida	MS m/z 695 [M+H] ⁺ N-(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)-N-metilmethanesulfonamida (Preparación 286).
274	N-(2-(((6-(4-((tert-butildimethylsilyl)oxy)-2-ethyl-5-fluorofenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilbenzenosulfonamida	MS m/z 773 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,18 (s, 6H), 0,93 (t, 3H), 0,95 (s, 9H), 2,81 (q, 2H), 3,06 (s, 3H), 4,89 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,33-7,45 (m, 3H), 7,61 - 7,66 (m, 4H), 7,76 (m, 1H). N-(2-(((6-(4-((tert-butildimethylsilyl)oxy)-2-ethyl-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilbenzenosulfonamida (Preparación 294).

Número de preparación	Nombre	Datos/SM
275	N-(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-metil)fenil)-N-metilmethanatosulfonamida	MS m/z 665 [M+H] ⁺ N-(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethanatosulfonamida (Preparación 287).
276	N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethanatosulfonamida	MS m/z 741 [M+H] ⁺ N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethanatosulfonamida (Preparación 288).
277	N-(3-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)pirazin-2-il)-N-metilmethanatosulfonamida	MS m/z 665 [M-H] ⁻ N-(3-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)pirazin-2-il)-N-metilmethanatosulfonamida (Preparación 289).
278	N-(2-(((6-(4-((tert-butildimethylsilyl)oxy)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-metil)fenil)-N-metilbencenosulfonamida	MS m/z 827 [M+H] ⁺ N-(2-(((6-(4-((tert-butildimethylsilyl)oxy)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilbencenosulfonamida (Preparación 295).
279	N-(2-(((6-(4-((tert-butildimethylsilyl)oxy)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-metil)fenil)-N-(2-((tert-butildimethylsilyl)oxy)ethyl)metanosulfonamida	MS m/z 909 [M+H] ⁺ N-(2-(((6-(4-((tert-butildimethylsilyl)oxy)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-(2-((tert-butildimethylsilyl)oxy)ethyl)metanosulfonamida (Preparación 296).
280	N-(2-(((6-(4-((tert-butildimethylsilyl)oxy)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-ethylmethanatosulfonamida	MS m/z 779 [M+H] ⁺ N-(2-(((6-(4-((tert-butildimethylsilyl)oxy)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-ethylmethanatosulfonamida (Preparación 297).
281	N-ethyl-N-(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil) bencenosulfonamida	MS m/z 771 [M+H] ⁺ N-ethyl-N-(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil) bencenosulfonamida (Preparación 290).

Número de preparación	Nombre	Datos/SM
282	N-metil-N-(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil) bencenosulfonamida	MS m/z 757 [M+H] ⁺ N-metil-N-(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)bencenosulfonamida (Preparación 291).
283	N-(4-fluoro-2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethanesulfonamida	MS m/z 683 [M+H] ⁺ N-(4-fluoro-2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethanesulfonamida (Preparación 292).
284	(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)(metil)carbamato de bencilo	MS m/z 721 [M+H] ⁺ (2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)(metil)carbamato de bencilo (Preparación 293).

Las siguientes Preparaciones (**Preparaciones 285 - 293**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 140 utilizando HCl 4M en dioxano o cHCl en MeOH con la pirazolopirimidina apropiada como se describe a continuación.

Número de preparación	Nombre	Datos/SM
285	N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-2-ethyl-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethanesulfonamida	MS m/z 561 [M+H] ⁺ N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-2-ethyl-5-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethanesulfonamida (Preparación 299).
286	N-(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)-N-metilmethanesulfonamida	MS m/z 569 [M+H] ⁺ N-(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)-N-metilmethanesulfonamida (Preparación 300).
287	N-(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethanesulfonamida	MS m/z 539 [M+H] ⁺ N-(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethanesulfonamida (Preparación 302).

Número de preparación	Nombre	Datos/SM
288	N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethan sulfonamida	MS m/z 615 [M+H] ⁺ N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethan sulfonamida (Preparación 303).
289	N-(3-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)pirazin-2-il)-N-metilmethan sulfonamida	MS m/z 541 [M+H] ⁺ N-(3-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)pirazin-2-il)-N-metilmethan sulfonamida (Preparación 304).
290	N-ethyl-N-(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)bencenosulfonamida	MS m/z 645 [M+H] ⁺ N-ethyl-N-(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)bencenosulfonamida (Preparación 308).
291	N-methyl-N-(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)bencenosulfonamida	MS m/z 631 [M+H] ⁺ N-methyl-N-(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)bencenosulfonamida (Preparación 309).
292	N-(4-fluoro-2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethan sulfonamida	MS m/z 557 [M+H] ⁺ N-(4-fluoro-2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethan sulfonamida (Preparación 310).
293	(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)(methyl)carbamato de bencilo	MS m/z 595 [M+H] ⁺ (2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)(methyl)carbamato de bencilo (Preparación 311).

Preparación 294

5 N-(2-(((6-(4-((tert-butildimethylsilyl)oxy)-2-ethyl-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethan sulfonamida N-(2-(((6-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethan sulfonamida (**Preparación 301**, 2,6 g, 3,48 mmol) se trató con TFA (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de concentrarse al vacío. El residuo se diluyó con metanol (20 ml), se enfrió en agua con hielo y se trató con una adición gota a gota de etilendiamina hasta que la solución se volvió básica. La solución se concentró al vacío y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc. El residuo (1,7 g, 3,19 mmol) se disolvió en THF

anhidro (10 ml) y se añadió 2,6 lutidina (0,55 mL, 4,78 mmol) seguido de triflato de TBDMS (0,88 mL, 3,83 mmol) a 0°C. La reacción se agitó durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,9 g, 92 %). MS m/z 647 [M+H]⁺

5 Las siguientes Preparaciones (**Preparaciones 295 - 297**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 294 utilizando la pirazolopirimidina apropiada como se describe a continuación.

Número de preparación	Nombre	SM
295	N-(2-(((6-(4-((tert-butildimethylsilyl)oxy)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina)4-il)amino)metil)fenil)-N-metilbencenosulfonamida	MS m/z 701 [M+H] ⁺ N-(2-(((6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)metoxi)fenil)-1-(tetrahidro-2H)piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilbencenosulfonamida (Preparación 305).
296	N-(2-(((6-(4-((tert-butildimethylsilyl)oxy)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina)4-il)amino)metil)fenil)-N-(2-((tert-butildimethylsilyl)oxy)ethyl) metanosulfonamida	MS m/z 783 [M+H] ⁺ N-(2-(((6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)metoxi)fenil)-1-(tetrahidro-2H)piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxy)ethyl) metanosulfonamida (Preparación 316).
297	N-(2-(((6-(4-((tert-butyl-dimethylsilyl)oxy)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-ethyl metanosulfonamida	MS m/z 653 [M+H] ⁺ N-ethyl-N-(2-(((6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)metoxi)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil) metanosulfonamida (Preparación 307).

Preparación 298

10 4-cloro-6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)metoxi)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

15 A una solución de 4-(bencíloxi)-6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)metoxi)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (**Preparación 306**, 12,5 g, 19,75 mmol) en THF (100 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (1,5 g) y la reacción se hidrogenó a 50 psi durante 18 horas. La reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar un sólido blanco. Se disolvieron 5 g (9,22 mmol) en DMF (50 ml) y se enfriaron a 0°C. Se añadió cloruro de oxalilo (7,96 mL, 92 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se detuvo con agua y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 23 %).

20 MS m/z 561 [M+H]⁺

Preparación 299

N-(2-(((6-(4-(bencíloxi)-2-ethyl-5-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metil metanosulfonamida

25 Una solución de acetato de paladio (42 mg, 0,19 mmol) y S-Phos (77 mg, 0,19 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a 50 °C durante 45 minutos después de purgar con nitrógeno (Solución A). Mientras tanto, una solución de N-(2-(((6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metilo)fenil)-N-metil metanosulfonamida (**Preparación 312**, 1,7 g, 3,77 mmol) en etanol (30 ml) se trató con 2-(4-(bencíloxi)-2-ethyl-5-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Preparación 323**, 1,83 g, 5,13 mmol) y una solución acuosa de fosfato de potasio (1,6 g, 7,54 mmol) en agua (12 ml). Esta solución se purgó con nitrógeno durante 10 minutos (Solución B). La solución A se añadió a la solución B y la mezcla se calentó a 80 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió, se

concentró al vacío. El sólido negro resultante se suspendió en acetato de etilo filtrado a través de celite. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se recogió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 40 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco esponjoso (1,58 g, 65 %).

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,02 (m, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,75 (br m, 1H), 5,00 (br m, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,85 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,30-7,54 (m, 10H), 8,22 (s, 1H), MS m/z 645 [M+H]⁺

10 Las siguientes Preparaciones (**Preparaciones 300 - 311**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 299 utilizando la cloropirazolopirimidina apropiada y el éster arilborónico como se describe a continuación.

Número de preparación	Nombre	Datos	SM
300	N-(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)-N-metilmethanatosulfonamida	^1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,56 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,98-2,01 (m, 1H), 2,42-2,50 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,66 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 4,29-4,34 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 5,87 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,85 (t, 1H).	2-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Solicitud Internacional PCT 2013014567) y N-(2-(((6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenilo)-N-metilmethanatosulfonamida (Preparación 314).
301	N-(2-(((6-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilbencenosulfonamida	MS m/z 747 [M+H] ⁺	N-(2-(((6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilbencenosulfonamida (Preparación 313) y 2-[2-ethyl-5-fluoro-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Solicitud Internacional PCT 2013014567).
302	N-(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethanatosulfonamida	MS m/z 623 [M+H] ⁺ ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,56 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,92-3,96 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 2H), 4,75 (br s, 1H), 5,00 (br s, 1H), 5,87 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 3H), 7,54 (m, 1H), 7,70-7,73 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,90 (t, 1H).	N-(2-(((6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethanatosulfonamida (Preparación 312) y 2-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Solicitud Internacional PCT 2013014567).

Número de preparación	Nombre	Datos	SM
303	N-(2-(((6-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethan sulfonamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,56 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,22-4,37 (m, 2H), 4,80 (br m, 1H), 5,00 (br m, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,86 (m, 1H), 7,29-7,55 (m, 10H), 7,73 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,89 (t, 1H).	N-(2-(((6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethan sulfonamida (Preparación 312) y 2-(4-(benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Preparación 325).
304	N-(3-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)pirazin-2-il)-N-metilmethan sulfonamida	MS m/z 625 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,56 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,88 (m, 4H), 4,25-4,30 (m, 2H), 5,03 (m, 2H), 5,85 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,60 (m, 1H), 9,03 (t, 1H).	N-(3-(((6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)pirazin-2-il)-N-metilmethan sulfonamida (Preparación 315) y 2-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Solicitud Internacional PCT 2013014567).
305	N-(2-(((6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2-trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilbencenosulfonamida	MS m/z 801 [M+H] ⁺	N-(2-(((6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenilo)-N-metilbencenosulfonamida (Preparación 313) y (2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroethyl)fenoxi]metoxi)etil)(trimetil)silano (Preparación 150).

Número de preparación	Nombre	Datos	SM
306	4-(benciloxi)-6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	MS m/z 634 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm -0,01 (s, 9H), 0,89 (t, 2H), 1,583 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,92-2,05 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,77 (t, 2H), 4,01 (m, 1H), 4,34-4,47 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,70 (s, 2H), 5,95 (m, 1H), 7,36-7,54 (m, 6H), 8,01 (m, 1H), 8,34 (s, 1H).	4-(benciloxi)-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (Preparación 322) y (2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroethyl)-fenoxi]metoxi)etil(trimetil)silano (Preparación 150).
307	N-etil-N-(2-(((6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-metil)fenil)metano-sulfonamida	MS m/z 753 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm -0,05 (s, 9H), 0,80 (t, 2H), 1,00 (t, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,57-3,76 (m, 4H), 3,93 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,85 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,87 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 4H), 7,52 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,91 (t, 1H).	N-(2-(((6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-etilmetano-sulfonamida (Preparación 317) y (2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroethyl)-fenoxi]metoxi)etil(trimetil)silano (Preparación 150).

Número de preparación	Nombre	Datos	SM
308	N-etil-N-(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)benceno-sulfonamida	MS m/z 729 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 0,93 (t, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,63-3,68 (m, 4H), 3,79-3,96 (m, 4H), 4,05-4,35 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,60-7,80 (m, 6H), 8,30 (s, 1H), 8,85 (t, 1H).	N-(2-((6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenilo)-N-etilbencenosulfonamida (Preparación 318) y 2-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Solicitud Internacional PCT 2013014567).
309	N-metil-N-(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)benceno-sulfonamida	MS m/z 715 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,56 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,63-3,68 (m, 4H), 3,88-3,96 (m, 4H), 4,25-4,40 (m, 2H), 4,73 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 5,86 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,61-7,79 (m, 6H), 8,26 (s, 1H), 8,90 (t, 1H).	N-(2-((6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenilo)-N-metilbencenosulfonamida (Preparación 319) y 2-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Solicitud Internacional PCT 2013014567).
310	N-(4-fluoro-2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethanesulfonamida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,56 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 4,03-4,31 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 5,88 (m, 1H), 7,11-7,22 (m, 3H), 7,61-7,71 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,93 (t, 1H).	N-(2-((6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-fluorofenilo)-N-metilmethanesulfonamida (Preparación 320) y 2-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolano (Solicitud Internacional PCT 2013014567).

Número de preparación	Nombre	Datos	SM
311	(2-(((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-(metil)carbamato de bencilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1,56 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 4,27-4,50 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,93-5,03 (m, 2H), 5,86 (m, 1H), 7,12-7,39 (m, 10H), 7,71 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,85 (t, 1H).	(2-((6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)(metil)carbamato de bencilo (Preparación 321) y 2-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Solicitud Internacional PCT 2013014567).

Preparación 312

N-(2-((6-Cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmetasulfonamida

- 5 A una solución agitada de 4,6-dicloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (Solicitud Internacional PCT 2013014567, 3 g, 10,99 mmol) en n-butanol anhídrico (12 ml), que contenía DIPEA (6,69 ml, 38,45 mmol) se añadió N-[2-(aminometil)fenil]-N-metilmetano sulfonamida hidrocloruro (Solicitud Internacional PCT 2010058846, 2,76 g, 10,98 mmol) y la reacción se calentó en un tubo sellado a 90 °C durante 16 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se trituraron con pentano-éter para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (3,5 g, 71 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,17 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,60 (br m, 1H), 4,90 (br m, 1H), 5,72 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 3H), 7,56 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 9,26 (m, 1H).
- 10 15 Las siguientes Preparaciones (**Preparaciones 313 - 321**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 312 utilizando 4,6-dicloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (Solicitud Internacional PCT 2013014567) u otra pirazolopirimidina y bencilamina adecuadas como se describe a continuación.

Número de preparación	Nombre	Datos	SM
313	N-(2-(((6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilbencenosulfonanida	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1.54 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 0.89 (br m, 1H), 5.00 (br m, 1H), 5.75 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.63-7.78 (m, 5H), 8.23 (s, 1H), 9.30 (m, 1H).	Clorhidrato de N-(2(aminometil)fenil)-N-metilbencenosulfonanida (Preparación 190).
314	N-(2-(((6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)-N-metilbencenosulfonanida	MS m/z 481 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1.54 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.63-3.77 (m, 4H), 3.94 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 9.22 (t, 1H).	Clorhidrato de N-(2(aminometil)-4-metoxifenil)-N-(metilsulfonil)metilbencenosulfonanida (Preparación 191).
315	N-(3-(((6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)pirazin-2-il)-N-metilbencenosulfonanida	MS m/z 453 [M+H] ⁺ ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 1.54 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.90 (m, 2H), 5.73 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 9.44 (t, 1H).	Clorhidrato de N-(3(aminometil)pirazin-2-il)-N-metilbencenosulfonanida (Solic. Intl PCT 2008129380).

316	N-(2-(((6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)metano-sulfonamida)	MS m/z 854 [M+H] ⁺	4-cloro-6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (Preparación 298) y N-[2-aminometil)fenil]-N-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)metano-sulfonamida (Preparación 216)
317	N-(2-(((6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-ethylmetanosulfonamida	MS m/z 465 [M+H] ⁺	Clorhidrato de N-[2-(aminometil)fenil]-N-ethylmetanosulfonamida (Preparación 188)
318	N-(2-(((6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)-N-ethylbencenosulfonamida	MS m/z 557 [M+H] ⁺	Clorhidrato de N-[2-(aminometil)-4-metoxifenil]-N-ethylbencenosulfonamida (Preparación 196)
319	N-(2-(((6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-	MS m/z 543 [M+H] ⁺	N-[2-(aminometil)-4-metoxifenil]-N-methylbencenosulfonamida
320	N-(2-(((6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-fluorofenil)-N-methylmetanosulfonamida	MS m/z 469 [M+H] ⁺	clorhidrato de N-[2-(aminometil)-4-fluorofenil]-N-methyl-methanesulfonamida (Preparación 186).

321	bencil (2-(((6-cloro-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3.4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenilmethyl carbamato	MS m/z 507 [M+H] ⁺	Clorhidrato de Bencil [2-(aminometil)fenil] metilcarbamato (Preparación 249).
-----	---	-------------------------------	---

Preparación 322

4-(Benciloxi)-6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

A una suspensión de NaH (0,48 g, 20,13 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C se añadió alcohol bencílico (1,98 g, 18,30 mol) lentamente. La mezcla se dejó agitar durante 45 minutos a 0°C, seguido de la adición de 4,6-dicloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (Solicitud Internacional PCT 2013014567, 5 g, 18,30 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de inactivar con salmuera. La solución se extrajo en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (3,4 g, 54 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,56 (m, 2H), 1,74-1,78 (m, 1H), 1,87-1,91 (m, 1H), 1,98-2,02 (m, 1H), 2,33-2,43 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,86 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,55 (m, 2H), 8,37 (s, 1H). MS m/z 345 [M+H]⁺

Preparación 323

2-(4-(Benciloxi)-2-etil-5-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 150 utilizando 1-(benciloxi)-4-bromo-5-etil-2-fluorobenceno (**Preparación 324**). Se llevó directamente al siguiente paso.

Preparación 324

1-(Benciloxi)-4-bromo-5-etil-2-fluorobenceno

A una solución de 4-bromo-5-etil-2-fluorofenol (Solicitud Internacional PCT 2013014567, 3 g, 13,69 mmol) en acetona (30 ml) se añadió bromuro de bencilo (2,57 g, 15,06 mmol) y La reacción se calentó a refljo con carbonato de potasio (2,83 g, 20,54 mmol) durante 18 horas. La reacción se filtró, se concentró al vacío y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 5 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,20 g, 76 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,13 (t, 3H), 2,62 (q, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,26-7,51 (m, 7H).

Preparación 325

2-(4-(Benciloxi)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para las Preparaciones 323 y 324 utilizando 4-bromo-2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroethyl)fenol (**Preparación 326**). Se llevó directamente al siguiente paso.

Preparación 326

4-bromo-2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroethyl)fenol

A una solución de 1-bromo-5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)benceno (documento WO2013014567, 88,5 g, 308,31 mmol) a 0 °C en DCM (2000 ml) se añadió tribromuro de boro (204,56 mL, 2158,17 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de agua fría gota a gota a 0°C. La capa orgánica se separó, los extractos acuosos se lavaron dos veces con DCM, los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron al vacío y se trituraron con pentano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (78 g, 93 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,66-3,74 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 10,50 (br s, 1H).

Preparación 327

N-(2-(Benciloxi)ethyl)-N-(2-(((6-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)methyl)fenil)metanosulfonamida

Una solución de 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il trifluorometanosulfonato (**Preparación 331**, 100 mg, 0,15 mmol), N-(2-(aminometil)fenil)-N-(2-(benciloxi)ethyl)metanosulfonamida hidrocloruro (**Preparación 366**, 64 mg, 0,225 mmol) y trietilamina (62 μL, 0,45

mmol) en DMF (2 ml) se calentaron a entre 80-90 °C durante 36 horas. La reacción se enfrió y se sometió a partición entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se recogió, se lavó adicionalmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en heptanos para proporcionar el compuesto del título (51 mg, 40 %). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ ppm 0,00 (s, 9H), 0,50 (s, 9H), 0,95 (m, 3H), 1,05 (m, 3H), 1,15 (m, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,80 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 4,05-4,20 (m, 1H), 4,60 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,15 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,10-7,40 (m, 10H), 7,70 (m, 1H), 7,90 (s, 1H). MS m/z 851 [M+H]⁺

Preparación 328

6-(2-ethyl-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-trifluorometanosulfonato de etilo

Se añadió gota a gota anhídrido tríflico (0,21 mL, 1,25 mmol) a una solución de 6-(2-ethyl-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ol (**Preparación 329**, 495 mg, 0,96 mmol) y piridina (0,34 mL, 4,2 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se diluyó con agua (45 ml), se acidificó a pH=3 con ácido cítrico y se extrajo con EtOAc (2 x 45 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución diluida de ácido cítrico a pH=3 (45 ml), solución acuosa saturada de NaHCO_3 , salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó directamente en la siguiente reacción.

Preparación 329

6-(2-ethyl-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ol

A una solución de 6-(2-ethyl-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 5-óxido (**Preparación 333**, 8 g, 15,5 mmol) en THF (160 ml) se añadió TEA (3,13 g, 31 mmol) gota a gota, seguido de la adición de anhídrido acético (23,7 g, 232,5 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 65°C durante 18 horas. La reacción se enfrió y se detuvo mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (60 ml) y se agitó durante 10 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (5 g, 63 %). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ ppm -0,06 (s, 9H), 0,0 (s, 9H), 0,84-0,88 (m, 2H), 0,94-0,98 (m, 2H), 1,12-1,16 (m, 3H), 2,62-2,64 (m, 2H), 3,55-3,59 (m, 2H), 3,75-3,79 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,15 (s, 1H). MS m/z 516 [M+H]⁺

Preparación 330

Trifluorometanosulfonato de 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para las Preparaciones 328 y 329 utilizando 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi]fenil)-1-(tetrahidro-2H)-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 5-óxido (**Preparación 332**). ^1H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ ppm -0,01 (s, 9H), 0,91 (t, 2H), 1,04 (t, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 3,78 (t, 3H), 3,90 (d, 1H), 5,36 (s, 2H), 6,05 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,52 (s, 1H).

Preparación 331

6-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-iltrifluorometanosulfonato

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para las Preparaciones 328 y 329 utilizando 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 5-óxido (**Preparación 335**). Se utilizó directamente en la siguiente reacción.

Preparación 332

6-(2-ethyl-5-fluoro-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi]fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 5-óxido

A una solución agitada de 6-[2-ethyl-5-fluoro-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi]fenil]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 147**, 24 g, 50,88 mmol) en DCM anhídrico (300 ml) se añadió mCPBA (33,52 g, 117 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo en DCM. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10 % de heptanos en EtOAc para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (14,5 g, 58 %). ^1H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0,01 (s, 9H), 0,91-0,95 (t, 2H), 1,00-1,01 (t, 3H), 1,56 (s, 2H), 1,66-1,69 (m, 1H), 1,95-1,98 (m, 2H), 2,28-2,36 (m, 3H), 3,69-3,80 (m, 3H), 3,71-3,80 (m, 3H), 3,86 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,94 (d, 1H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,91 (s, 1H). MS m/z 488 [M+H]⁺

Preparación 3336-(2-ethyl-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 5-óxido

A una solución de 6-(2-ethyl-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 336**, 7 g, 14 mmol) en DCM (100 ml) se añadió m-CPBA (5,6 g, 28 mmol) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante 5 horas. La reacción se lavó con una solución acuosa al 10 % de NaHSO₃ y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (7 g, 97 %). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ ppm 0,01 (s, 9H), 0,09 (s, 9H), 0,92-0,96 (m, 2H), 1,03-1,07 (m, 2H), 1,17-1,21 (m, 3H), 2,41-2,56 (m, 1H), 2,68-2,81 (m, 1H), 3,62-3,66 (m, 2H), 3,82-3,87 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 6,99-7,08 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 8,12 (s, 1H). MS m/z 516 [M+H]⁺

Preparación 3346-(5-Fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 5-óxido

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 111 utilizando 6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1-((2-(trimetilsililo)etoxi)-metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 337**). MS m/z 472 [M+H]⁺

Preparación 3356-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 5-óxido

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 111 utilizando 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 338**). MS m/z 534 [M+H]⁺

Preparación 3366-(2-ethyl-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

A una solución de 6-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina(**Preparación 340**, 6,7 g, 23,67 mmol) en DMSO (120 ml) se añadió (2-((3-ethyl-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)metoxi)etil)trimetilsilano (**Preparación 343**, 9,8 g, 26,03 mmol), fosfato de potasio (18,88 g, 71,01 mmol) y agua (12 ml) a temperatura ambiente. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (2,7 g, 2,3 mmol), la reacción se desgasificó al vacío y se volvió a llenar con nitrógeno, y se calentó a 100°C durante 18 horas. La reacción se vertió en agua con hielo (200 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (6 g, 51 %). Se llevó directamente al siguiente paso.

Preparación 3376-(5-Fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 336 utilizando 2-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Solicitud Internacional PCT 2013014567) y 6-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 340**). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ ppm 0,00 (s, 9H), 0,95 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,82 (q, 2H), 4,02 (s, 3H), 5,80 (s, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,12 (s, 1H).

Preparación 3386-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 336 utilizando (2-{{2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-etylfenoxi}metoxi}etil)(trimetil)silano (Solicitud internacional PCT WO2013014567A1) y 6-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 340**). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ ppm 0,10 (s, 9H), 0,10 (s, 9H), 0,93-1,00 (m, 2H), 1,04-1,08 (m, 2H), 1,13-1,22 (m, 3H), 2,76 (q, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,21 (s, 1H). MS m/z 518 [M+H]⁺

Preparación 339N-(2-(((6-Cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethan sulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 312 utilizando 4,6-dicloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 341**) y N-[2-(aminometil)fenil]-N-metilmethan sulfonamida (solicitud internacional PCT 2010058846). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,55 (m,

2H), 1,69 (m, 1H), 1,88-2,00 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 3,04 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,55 (br m, 1H), 4,91 (br m, 1H), 5,67 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,32-7,52 (m, 4H), 8,24 (s, 1H), 8,29 (t, 1H). MS m/z 449 [M+H]⁺

Preparación 340

6-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

- 5 A una solución de 6-cloro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (8,5 g, 55 mmol) en THF anhídrico (200 ml) se añadió NaH (60 % de dispersión en aceite, 2,3 g, 58 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió gota a gota SEMCI (9,67 g, 58,06 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de enfriar con agua y extraer en EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (14 g, 90 %). Se llevó directamente al siguiente paso.
- 10

Preparación 341

4,6-Dicloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

- El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 149 utilizando 4,6-dicloro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,58-1,61 (m, 3H), 1,97-2,03 (m, 2H), 2,31-2,34 (m, 1H), 3,76-3,80 (s, 1H), 3,84-3,91 (m, 1H), 5,92-5,95 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,46 (s, 1H). MS m/z 272 [M+H]⁺
- 15

Preparación 342

2-((4-Bencíloxi)-2-etyl-6-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

- A una solución de 3-etyl-4-yodo-5-metilfenol (J. Med. Chem. (2005), 48(2), 586-592, 500 mg, 1,90 mmol) en acetona (20 ml) se añadió bromuro de bencílo (1,43 mL, 2,86 mmol) y carbonato de potasio (658 mg, 4,77 mol). La reacción se calentó a 70°C durante 18 horas. La reacción se enfrió, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexanos. El residuo se disolvió en DMSO anhídrico (1,6 ml) y se añadió bis(pinacolato)diboro (1032 mg, 4,06 mmol) y KOAc (543 mg, 5,54 mmol). La reacción se purgó bajo argón durante 10 minutos antes de la adición de Pd(dppf)₂Cl₂ (135 mg, 0,18 mmol) seguido de desgasificación durante otros 10 minutos y luego se calienta a 80 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se suspendió en EtOAc. La suspensión se filtró a través de celite y el filtrado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 5 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,10 (t, 3H), 1,30 (s, 12H), 2,28 (s, 3H), 2,60 (q, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,63 (m, 2H), 7,31-7,44 (m, 5H).
- 20
- 25

Preparación 343

(2-((3-etyl-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)metoxi)etyl)trimetilsilano

- A una solución de (2-((4-bromo-3-etylfenoxi)metoxi)etyl)trimetilsilano (**Preparación 344**, 300 mg, 0,9 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió bispinacolatodiboro (276 mg, 1,09 mmol), Pd(PPh₃)₄ (105 mg, 0,09 mmol) y fosfato de potasio (384 mg, 1,81 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante 18 horas. La reacción se enfrió y se sometió a partición entre agua y EtOAc, se eluyó a través de un cartucho de separación de fases y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0-50 % de DCM en heptanos para proporcionar el compuesto del título. Se llevó directamente al siguiente paso.
- 30
- 35

Preparación 344

(2-((4-bromo-3-etylfenoxi)metoxi)etyl)trimetilsilano

- 40 A una solución de 4-bromo-3-etylfenol (9 g, 44,8 mmol) en DCM (100 ml) se añadió DIPEA (8,6 mL, 49,3 mmol) seguido de SEMCI (8,73 mL, 49,3 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se lavó con agua, solución acuosa de HCl 1N y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 3 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ ppm 0,00 (s, 9H), 0,90 (m, 2H), 1,25 (m, 3H), 2,75 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,80 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,40 (d, 1H).
- 45

Preparación 345

Hidrocloruro de 6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

- 50 A una solución de 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (13 g, 79 mmol) en DMSO (150 ml) se añadió 4-metilimidazol (7,8 g, 95 mmol) seguido por carbonato de cesio (38 g, 118,5 mmol) y la reacción se calentó a 125°C durante 18 horas. La reacción se enfrió y se extrajo en cloroformo/isopropanol (v:v 3:1, 500 ml) tres veces. Las

5 capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. Una porción del residuo (9 g, 39,6 mmol) se disolvió en THF y se enfrió a 0°C. Se añadió LiAlH₄ (3 g, 79,2 mmol) en porciones, y la reacción se calentó a 60 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió y se detuvo mediante la adición de una solución de NaOH al 10 % (6 ml), antes de la filtración y la concentración al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 30-100 % de EtOAc en éter de petróleo, seguido de la adición de HCl 2N en EtOAc. El precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de hidrocloruro (11,6 g, 42 %). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,34 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,91 (br s, 2H).

Preparación 346

N- (2-(Pirrolidin-1-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonamida

10 A una solución de 1,2,3,4-tetrahidro-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-7-isoquinolina cloruro de sulfonilo (400 mg, 1,2 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió 2-(pirrolidin-1-il)etanamina en exceso y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua (1 ml) seguido de carbonato de potasio (150 mg, 1,4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La suspensión se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 10-100 % (90:10:1 DCM: MeOH:NH₃) en DCM para proporcionar el compuesto del título (130 mg, 35 %). MS m/z 310 [M+H]⁺

Preparación 347

Hidrocloruro de N-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxamida

20 A una solución de ácido 2-(tert-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carboxílico (200 mg, 0,721 mmol) y DIPEA (87 μL, 0,793 mmol) en DCM (10 ml). Se añadió HBTU (301 mg, 0,793 mmol) seguido de una solución de bencilamina (151 μL, 0,865 mmol) en DCM (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción se lavó con agua (1 ml), HCl 1N (ac.) (1 ml) y NaOH 1N (ac.) (1 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió HCl 4N en dioxano (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y se trituró con dietiléter para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de hidrocloruro (200 mg, cuant.). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,09 (t, 2H), 3,33 (m, 2H), 4,28 (t, 2H), 4,44 (d, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,95 (d, 1H), 7,23-7,42 (m, 8H), 8,93 (t, 1H), 9,49 (br s, 2H).

Preparación 348

Hidrocloruro de 3-(azetidin-3-iloxi)-4-clorobenzonitrilo

30 A una solución de metanosulfonato de 1-benzhidril-3-azetidinilo (44,6 g, 0,147 mol) y 2-cloro-5-cianofenol (22,6 g, 0,147 mol) en MeCN (600 ml) se agregó Cs₂CO₃ (62,3 g, 0,19 mol). La reacción se agitó a 80°C durante 24 horas. La reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5-20 % en éter de petróleo. El residuo se disolvió en dicloroetano (550 ml) y se añadió carbonato de potasio (66,4 g, 0,48 mmol) seguido de ACE-Cl (20,5 g, 0,14 mmol). La reacción se calentó a refluo durante 2 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se recristalizó con MeOH para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de hidrocloruro (13,8 g, 59 %). ¹H RMN (400MHz, MeOD): δ ppm 4,21-4,25 (m, 2H), 4,61-4,66 (m, 2H), 5,25-5,31 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,40-7,43 (d, 1H), 7,63-7,65 (d, 1H).

Preparación 349

Trifluoroacetato de N-(2-(aminometil)fenil)-N-propilmethanesulfonamida

40 A una solución de 2-(N-propilmethylsulfonamido)bencilcarbamato de tert-butilo (**Preparación 351**, 265 mg, 0,77 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0,5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con una mezcla 1:1 de 880 NH₃ en agua (20 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de trifluoroacetato (172 mg, 92 %). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ ppm 0,89 (t, 3H), 1,41-1,55 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,39-3,46 (m, 1H), 3,62-3,69 (m, 1H), 3,83-3,87 (m, 1H), 4,10-4,20 (m, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,57 (d, 1H).

Preparación 350

Trifluoroacetato de N-(2-(aminometil)fenil)-N-butilmethanesulfonamida

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por la Preparación 349 utilizando 2-(N-butilmethylsulfonamido)bencilcarbamato de tert-butilo (**Preparación 354**) y se aisló como la sal de trifluoroacetato. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ ppm 0,87 (t, 3H), 1,26-1,52 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 3,41-3,48 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,83-3,86 (m, 1H), 4,10-4,14 (m, 1H), 7,19-7,21 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,58 (d, 1H).

Preparación 351

2-(N-propilmethylsulfonamido)bencilcarbamato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por la Preparación 213 Uso de N-(2-cianofenil)-N-propilmethanatosulfonamida (**Preparación 352**). Se llevó directamente al siguiente paso.

Preparación 3525 N-(2-Cianofenil)-N-propilmethanatosulfonamida

A una solución de N-(2-cianofenil)metanatosulfonamida (**Preparación 223**, 500 mg, 2,55 mmol) en NMP (10 ml) se añadió hidruro de sodio (148 mg, 3,83 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió yoduro de propilo (1,74 ml, 3,83 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de agua y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 30 % de EtOAc en heptanos para proporcionar el compuesto del título (505 mg, 83 %). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ ppm 0,94 (t, 3H), 1,48-1,60 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 7,46-7,54 (m, 2H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,72-7,74 (m, 1H).

Preparación 35315 N-Metil-N-(2-(((2-morfolinoetil)amino)methyl)fenil)metanatosulfonamida

Se añadió hidruro de sodio (76 mg, 1,92 mmol) a una solución de 2-(N-metilmethylsulfonamido)bencilcarbamato de tert-butilo (documento WO 2010058846, 200 mg, 0,64 mmol) en NMP y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió 2-morfolinoetanamina (226 mg, 0,96 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de agua y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se recogió, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 100:10:1 DCM:MeOH:TEA. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. MS m/z 328 [M+H]⁺

25 Las siguientes Preparaciones (**Preparaciones 354 - 359**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en la Preparación 353 utilizando la sulfonamida apropiada y el haluro de alquilo como se describe a continuación. Los compuestos se aislaron de acuerdo con el experimento descrito o se disolvieron en DCM (20 ml) y se lavaron con una mezcla 1:1 de hidróxido de amonio:agua. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó en la siguiente reacción directamente.

Número de preparación	Nombre	SM	Dato
354	N-butil-N-(2-((metil-amino)methyl)fenil)metanatosulfonamida	2-(N-butilmethylsulfonamido)bencilcarbamato de tert-butilo (Preparación 364) y yoduro de metilo.	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃): δ ppm 0,88 (t, 3H), 1,27-1,58 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,44-3,50 (m, 1H), 3,67-3,76 (m, 2H), 3,95-4,00 (m, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,61 (d, 1H).
355	N-etil-N-(4-metil-2-((metilamino)methyl)fenil)metanatosulfonamida	2-(N-ethylmethylsulfonamido)-5-metilbencilcarbamato de tert-butilo (Preparación 361) y yoduro de metilo.	Se llevó directamente al siguiente paso.
356	N-(2-((etilamino)methyl)-4-metilfenil)N-metilmethanatosulfonamida	5-metil-2-(N-metilmethylsulfonamido)bencilcarbamato de tert-butilo (Preparación 360) y yoduro de etilo.	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃): δ ppm 1,21 (t, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 7,07 (m, 2H), 7,40 (s, 1H).
357	N-metil-N-(4-metil-2-((propilamino)methyl)fenil)metanatosulfonamida	5-metil-2-(N-metilmethylsulfonamido)bencilcarbamato de tert-butilo (Preparación 360) y yoduro de propilo.	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃): δ ppm 0,95 (t, 3H), 1,60 (q, 2H), 2,83 (d, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 7,07 (m, 2H), 7,40 (s, 1H).

Número de preparación	Nombre	SM	Dato
358	N-etil-N-(2-((metilamino)metil)fenil) metanosulfonamida	2-(N-etilmetsulfonamido) bencilcarbamato de tert-butilo (Preparación 362) y yoduro de metilo.	Se llevó directamente al siguiente paso.
359	N-metil-N-(2-((metilamino)metil)fenil) metanosulfonamida	2-(N-metilmetsulfonamido) bencilcarbamato de tert-butilo (Preparación 363) y yoduro de metilo.	Se llevó directamente al siguiente paso.

Las siguientes Preparaciones (**Preparaciones 360 - 364**) se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en las Preparaciones 351 y 352 utilizando la sulfonamida y el haluro de alquilo apropiados, como se describe a continuación:

Número de preparación	Nombre	SM	Dato
360	5-metil-2-(N-metilmetsulfonamido) bencilcarbamato de tert-butilo	N-(2-ciano-4-metilfenil)- metanosulfonamida (Preparación 365) y yoduro de metilo.	Se llevó directamente al siguiente paso.
361	2-(N-etil-metilsulfonamido)-5-metilbencilcarbamato de tert-butilo	N-(2-ciano-4-metilfenil)- metanosulfonamida (Preparación 365) y yoduro de etilo.	MS m/z 343 [M+H] ⁺ Se llevó directamente al siguiente paso.
362	2-(N-etil-metilsulfonamido) bencilcarbamato de tert-butilo	N-(2-cianofenil)metanosulfonamida (Preparación 223) y yoduro de etilo.	MS m/z 329 [M+H] ⁺ Se llevó directamente al siguiente paso.
363	bencilcarbamato de tert-butilo 2-(N-metilmetsulfonamido)	N-(2-cianofenil)metanosulfonamida (Preparación 223) y yoduro de metilo	MS m/z 315 [M+H] ⁺ Se llevó directamente al siguiente paso.
364	2-(N-butilmetsulfonamido) bencilcarbamato de tert-butilo	N-(2-cianofenil)metanosulfonamida (Preparación 223) y yoduro de butilo	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃): δ ppm 0,87 (t, 3H), 1,26-1,55 (m, 13H), 2,94 (s, 3H), 3,39-3,46 (m, 1H), 3,71-3,78 (m, 1H), 4,30-4,35 (m, 1H), 4,56-4,61 (m, 1H), 5,35 (br s, 1H), 7,19-7,21 (m, 1H), 7,30-7,39 (m, 2H), 7,60 (d, 1H).

5

Preparación 365

N-(2-ciano-4-metilfenil)metanosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 223 utilizando yoduro de metilo y N-(4-metil-2-cianofenil)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (**Preparación 242**). Se llevó directamente al siguiente paso.

Preparación 366

Hidrocloruro de N-(2-(aminometil)fenil)-N-(2-(benciloxi)etil)metanosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para las Preparaciones 222, 213 y 211 utilizando 2-(benciloxi)etanol y N-(2-cianofenil)metanosulfonamida. MS m/z 335 [M+H]⁺

Preparación 3675 N-2(((3,4-Dimetoxifenetil)amino)methyl)fenil)-N-metilmethanesulfonamida

A una solución de 2-(3,4-dimetoxyfenil)-N-(2-(N-metilmetsulfonamido)bencil) acetamida (**Preparación 368**, 800 mg, 2,03 mmol) en THF (15 ml) se añadió borano. Sulfuro de dimetilo (2M en THF, 2,55 ml, 5,10 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en metanol (12 ml). La solución se trató con HCl 6N (8 ml) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se basificó con una solución de NaOH 3N. La capa acuosa se extrajo en MeOH al 10 %/DCM, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 7 % en DCM para proporcionar el compuesto del título (390 mg, 51 %). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,63-2,71 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,71 (s, 6H), 3,80 (br s, 2H), 6,68-6,83 (m, 3H), 7,28-7,51 (m, 4H). MS m/z 379 [M+H]⁺

15 **Preparación 368**2-(3,4-Dimetoxyphenyl)-N-(2-(N-metilmetsulfonamido)bencil)acetamida

A una solución de N-[2-(aminometil)fenil]-N-metilmethanesulfonamida (solicitud internacional PCT 2010058846, 1 g, 3,64 mmol) y ácido 2-(3,4-dimetoxyfenil)acético (786 mg, 4,00 mmol) en THF (20 ml) se añadió anhídrido propilfosfónico (2,9 g, 9,11 mmol) seguido de DIPEA (2,21 mL, 12,68 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se sometió a partición entre EtOAc y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó, se concentró al vacío y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 4 % en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (540 mg, 38 %). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,05 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 4,26 (br s, 1H), 4,46 (br s, 1H), 6,77-6,88 (m, 3H), 7,26-7,34 (m, 3H), 7,45-7,47 (m, 1H), 8,34 (t, 1H). MS m/z 393 [M+H]⁺

Preparación 369N-Methyl-N-(2-((4-(methylsulfonamido)phenyl)amino)methyl)phenylmethanesulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para las **Preparaciones 368 y 367** utilizando ácido 2-(4-(methylsulfonamido)fenil)acético. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,66-2,73 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,80 (br s, 2H), 7,09-7,17 (m, 4H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,42-7,49 (m, 2H), 9,52 (br s, 1H). MS m/z 412 [M+H]⁺

Preparación 370N-(2-((6-(5-Fluoro-4-metoxy-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)methyl)-4-methoxyphenyl)-N-methylmethanesulfonamida

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 157 utilizando N-(2-((6-(5-fluoro-4-metoxy-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)methyl)-4-methoxyphenyl)-N-metilmethanesulfonamida (**Preparación 273**) y 2-yodo-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-carboxilato de tert-butilo (documento WO2013014567) que usa HCl en dioxano para la etapa de desprotección. MS m/z 690 [M+H]⁺

Preparación 37140 N-(2-((6-(5-Fluoro-4-metoxy-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-(5-(piperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)methyl)-4-methoxyphenyl)-N-methylmethanesulfonamida

A una solución de N-(2-((6-(5-fluoro-4-metoxy-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-(hidrazincarbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)methyl)-4-methoxyphenyl)-N-metilmethanesulfonamida (**Preparación 375**, 450 mg, 0,59 mol) en butanol (2 ml) se añadió 4-cianopiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (624 mg, 2,97 mmol) y la reacción se calentó a 150 °C con irradiación de microondas durante 50 minutos. La reacción se enfrió, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó utilizando HPLC preparativa. El residuo se trató con TFA (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró al vacío, se disolvió en MeOH (5 ml) y se enfrió en agua con hielo. Se añadió etilendiamina gota a gota hasta que la solución fue básica, con agitación durante 1 hora. La solución se concentró al vacío y se extrajo en IPA al 20 % en DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó directamente en la siguiente reacción. MS m/z 719 [M+H]⁺

Preparación 372

N-(2-(((6-(5-Fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-(5-(piperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethanesulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por la Preparación 371 utilizando N-(2-((3-ciano-6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethanesulfonamida (**Preparación 377**) y 4-(hidrazinacarbonil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo en presencia de carbonato de potasio. MS m/z 689 [M+H]⁺

Preparación 373Ácido 6-[5-Fluoro-2-ethyl-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil]-4-({2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico

El compuesto del título se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 11 usando N-[2-((6-(2-ethyl-5-fluoro-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)-amino)metil]fenil)-N-metilmethanesulfonamida (**Preparación 79**). Se llevó directamente al siguiente paso.

Preparación 374N-(2-(((6-(5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-3-(hidrazinacarbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethanesulfonamida

A una solución de ácido 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil]-4-((2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxílico (**Preparación 12**, 0,55 g, 0,66 mmol) en MeOH/tolueno (15 ml) se añadió trimetilsilildiazometano 2M en THF (0,997 mL, 1,99 mmol) gota a gota a 0°C. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó utilizando chromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 8 % en DCM. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió monohidrato de hidrazina (40,12 mg, 0,80 mmol). La reacción se calentó a refljo durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó utilizando chromatografía en columna de alúmina neutra eluyendo con 50 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (297 mg, 66 %). MS m/z 842 [M+H]⁺

Preparación 375N-(2-(((6-(5-Fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-(hidrazinacarbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)-N-metilmethanesulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por la Preparación 374 utilizando ácido 6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-4-((5-metoxi-2-(N-metilmethanesulfonamido)bencil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-3-carboxílico (**Preparación 269**). MS m/z 757 [M+H]⁺

Preparación 376N-(2-(((6-(5-Fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-(hidrazinacarbonil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethanesulfonamida

El compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para las Preparaciones 11 y 374 utilizando N-(2-((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)metil)-N-metilmethanesulfonamida (**Preparación 378**). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm - 0,11 (s, 9H), 0,83 (m, 2H), 1,23 (br s, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,68 (m, 2H), 4,80 (br m, 1H), 4,90 (br m, 1H), 5,72 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,20 -7,51 (m, 6H), 9,68 (t, 1H), 10,17 (m, 1H). MS m/z 726 [M+H]⁺

Preparación 377N-(2-(((3-Ciano-6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethanesulfonamida

A una solución de N-(2-((6-(5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)metil)-N-metilmethanesulfonamida (**Preparación 378**, 1,2 g, 1,51 mmol) en DMF (10 ml), se agregó cianuro de zinc (0,19 g, 1,66 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,05 mg, 0,04 mmol). La reacción se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 120°C con irradiación de microondas durante 20 minutos. La reacción se inactivó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante chromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 48 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (610 mg, 58 %). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm -0,07 (s, 9H), 0,86 (t, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,22 (m, 2H), 4,89 (br m, 1H), 5,00 (br m, 1H), 5,75 (s, 2H), 7,24-7,41 (m, 4H), 7,55-7,59 (m, 2H), 8,29 (t, 1H). MS m/z 694 [M+H]⁺

Preparación 378

N-(2-((6-(5-Fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metilo)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)amino)metil)fenil)-N-metilmethan sulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 61 utilizando 6-[5-fluoro-4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metilo]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Preparación 111**) y {2-[methyl(metilsulfonil)amino]bencil}carbamato de 4-nitrofenilo (**Preparación 166**). MS m/z 794 [M+H]⁺

Preparación 3796-(5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-3-yodo-N-(2-(metiltio)ethyl)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amino

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 61 utilizando 6-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi]fenil]-3-yodo-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metilo]-1H-pirazolo[4,3-c]piridina 5-óxido (**Preparación 114**) y 4-nitrofenilo(2-(metiltio)ethyl)carbamato (**Preparación 385**). MS m/z 787 [M+H]⁺

Preparación 3803-((6-(5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-3-yodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino-2-metilpropan-1-ol racémico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la **Preparación 131** utilizando N-(3-((tert-butildimethylsilyl)oxy)-2-metilpropil)-6-(4-((tert-butildimethylsilyl)oxy)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amino racémica (**Preparación 381**). MS m/z 786 [M+H]⁺

Preparación 381N-(3-((tert-butildimethylsilyl)oxy)-2-metilpropil)-6-(4-((tert-butildimethylsilyl)oxy)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenilo)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amino racémica

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 137 utilizando N-(3-((tert-butildimethylsilyl)oxy)-2-metilpropil)-6-(4-((tert-butildimethylsilyl)oxy)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amino racémica (**Preparación 382**). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm -0,01 (s, 6H), 0,22 (s, 6H), 0,79 (m, 9H), 0,98 (m, 12H), 2,04 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 6,71 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 13,88 (s, 1H). MS m/z 754 [M+H]⁺

Preparación 382N-(3-((tert-butildimethylsilyl)oxy)-2-metilpropil)-6-(4-((tert-butildimethylsilyl)oxy)-5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amino racémica

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en las Preparaciones 142 y 141 utilizando 3-((6-(5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpropan-1-ol racémico (**Preparación 383**). MS m/z 626 [M-H]⁻

Preparación 3833-((6-(5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpropan-1-ol racémico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 299 utilizando 3-((6-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpropan-1-ol racémico (**Preparación 384**) y {2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroethyl)fenoxi]metoxi}etil(trimetil)silano (**Preparación 150**). MS m/z 614 [M+H]⁺

Preparación 3843-((6-Cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-2-metilpropan-1-ol racémico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por la Preparación 299 utilizando 3-amino-2-metilpropan-1-ol racémico. MS m/z 326 [M+H]⁺

Preparación 385(2-(metiltio)ethyl)carbamato de 4-nitrofenilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 156 utilizando 2-(metiltio)etanamina. Se llevó directamente al siguiente paso.

Preparación 386

2-bromo-4,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-imidazol

A una solución de 4,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-imidazol (**Preparación 387**, 270 mg, 1.19 mmol) en THF anhídrico (3 ml) a -78 °C, se añadió gota a gota butillitio (0,54 mL, 1,31 mmol). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 15 minutos antes de la adición de tetrabromuro de carbono (474 mg, 1,43 mmol) en THF (2 ml). La reacción

5 se calentó a temperatura ambiente antes de apagar con cloruro de amonio y extraer en EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 3 % en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (220 mg, 60 %). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm - 0,01 (s, 9H), 0,87 (t, 2H), 2,01 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 3,51 (t, 2H), 5,18 (s, 2H).

10 **Preparación 387**4,5-Dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)methyl)-1H-imidazol

A una suspensión de NaH (124 mg, 3,12 mmol) en DMF (3 ml) se añadió una solución de 4,5-dimetil-1H-imidazol (200 mg, 2,08 mmol) en DMF (2 ml) a 0 °C. La suspensión se agitó durante 15 minutos antes de la adición gota a gota de cloruro SEM (0,44 mL, 2,49 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se sometió a partición entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 5 % en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (270 mg, 57 %). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm -0,01 (s, 9H), 0,82 (t, 2H), 2,01 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 3,43 (t, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,52 (s, 1H).

20 **Evaluación biológica**Ensayo de enzima de calibre JAK a 1 mM ATP

El artículo de prueba se solubilizó en dimetilsulfóxido (DMSO) hasta una concentración de reserva de 30 mM. Se creó una serie de dilución de medio punto de 11 puntos en DMSO con una concentración máxima de 600 μM. La placa del compuesto de prueba también contenía pozos de control positivo que contenían un inhibidor conocido para definir una inhibición del 100 % y pozos de control negativo que contenían DMSO para definir la no inhibición. Las placas de compuesto se diluyeron de 1 a 60, dando como resultado una concentración de compuesto de ensayo final superior de 10 μM y una concentración de DMSO del 2 %.

El artículo de prueba y los controles del ensayo se agregaron a una placa de 384 pozos. Las mezclas de reacción contenían HEPES 20 mM, pH 7,4, cloruro de magnesio 10 mM, albúmina de suero bovino al 0,01 % (BSA), Tween 30 20 al 0,0005 %, ATP 1 mM y sustrato peptídico 1 μM. Los ensayos JAK1 y TYK2 contenían 1 μM del péptido IRStide (5FAM-KKSRG DYMTMQID) y los ensayos JAK2 y JAK3 contenían 1 μM del péptido JAKtide (FITC-KGEEEEYFELVKK). Los ensayos se iniciaron mediante la adición de 20 nM JAK1, 1 nM JAK2, 1 nM JAK3 o 1 nM enzima TYK2 y se incubaron a temperatura ambiente durante tres horas para JAK1, 60 minutos para JAK2, 75 minutos para JAK3 o 135 minutos para TYK2. Las concentraciones de enzimas y los tiempos de incubación se optimizaron para cada nueva preparación de enzimas y se modificaron ligeramente con el tiempo para asegurar una fosforilación del 20 % al 30 %. Los ensayos se detuvieron con una concentración final de EDTA 10 mM, reactivo de recubrimiento al 0,1 % y HEPES 100 mM, pH=7,4. Las placas de ensayo se colocaron en un instrumento Caliper Life Science Lab Chip 3000 (LC3000) y se tomaron muestras de cada pozo utilizando las condiciones de separación adecuadas para medir el péptido no fosforilado y fosforilado.

40 Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3

Un ensayo que mide la eficacia de los inhibidores de JAK en la respuesta funcional de interferón recombinante humano (rhIFNy) estimula la fosforilación de STAT-3 en la línea celular humana A549.

Procedimiento

Las células A549 (ATCC #CCL-185) se colocaron en placas a 30 000 células/pozo en placas de cultivo de tejidos de fondo plano de 96 pozos (BD # 353072) en 200 μL de medio de crecimiento (DMEM, preparación de medios de Pfizer, con suero fetal bovino al 10 %, sigma #F4135, L-glutamina 2 mM, preparación de medios de Pfizer, 100 U/mL de penicilina, preparación de medios de Pfizer y 200 μg/mL de estreptomicina, preparación de medios de Pfizer), y se cultivó a 37 °C, 5 % de incubadora de CO₂ durante 18 horas. El medio de crecimiento se eliminó por aspiración al vacío (V&P Scientific #vp187bp-60), y se agregaron 90 μL de medio de ensayo precalentado (DMEM con BSA al 0,2 %, Miltenyi #130-091-376) a cada pozo y se incubaron durante 15 minutos a 37 °C. Se añadieron a las células 10 μL de control de vehículo o compuesto de prueba (rango de concentración final de 0,3 nM a 10 μM con DMSO al 0,1 %). Las placas se incubaron a 37°C durante 1 hora. Despues de la incubación del compuesto, se agregaron a las células 10 μL de IFNy humano recombinante de 220 ng/mL (R&D Systems #285-IF, concentración final de rhIFNy de 20 ng/ml) y las placas se incubaron durante 30 minutos a 37 °C. Se utilizaron pozos que contenían células A549, medio con DMSO al 0,1 % y sin rhIFNy como controles de fondo. Despues de la estimulación con rhIFNy, se aspiraron medios de cada pozo y se agregaron a cada pozo 35 μL/pozo de regulador de lisis MSD helado que

contiene inhibidores de proteasa y fosfatasa de Phospho-STAT3 Tyr705 kit de ensayo (Meso-Scale Discovery #K150DID). Las placas se incubaron a 4°C con agitación durante 30 minutos. Los lisados celulares se analizaron siguiendo el protocolo del kit de ensayo MSD Phospho-STAT3 Tyr705 para detectar pSTAT3.

Los datos se recopilaron y transformaron en porcentaje de inhibición y se calcularon utilizando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de inhibición} = \left(1 - \left(\frac{\text{Compuesto pSTAT3} - \text{pSTAT3 Basal}}{\text{pSTAT3 de Control No compuesto} - \text{pSTAT3 Basal}} \right) \right) * 100$$

5

Los datos se mostraron gráficamente como porcentaje de inhibición utilizando GraphPad Prism 4,0, y las curvas IC₅₀ se ajustaron mediante un análisis punto a punto.

Ensayo con células T humanas: Inhibición de pSTAT5

Un ensayo que mide la eficacia de los inhibidores de JAK en la respuesta funcional de la fosforilación de STAT5 humana recombinante con interleucina-2 (rhIL-2) en células T humanas aisladas.

Procedimiento:

Se extrajo sangre humana completa de donantes individuales de la unidad de flebotomía en el lugar. La sangre venosa periférica (30-60 ml) de voluntarios sanos de ambos性 se usó como fuente de células T. El aislamiento de células T a partir de sangre completa venosa se realiza de manera rutinaria en un gabinete de seguridad microbiológica de clase II. Cada muestra se recolectó entre 3 y 6 tubos de Vacutainer de heparina sódica de 10 mL (BD #367874). La sangre se vertió en cónicos estériles de 50 mL (Corning #430828) y se incubó con el cóctel Rosette Sep de células T (Stemcell Technologies #15061) a una proporción de anticuerpo/sangre de 50 µL/mL durante 20 minutos con agitación a temperatura ambiente. La mezcla de sangre/anticuerpo luego se diluyó 1:2 con PBS (preparación de medios Pfizer)/FBS al 2 % (Sigma #F4135) y 30 mL de la mezcla se colocaron en capas sobre Ficoll-Hypaque de 15 mL (GE Healthcare #17-1440-03) en tubos cónicos de 50 mL. Los tubos se centrifugaron a 1200 xg durante 20 min a temperatura ambiente sin freno. Después de la centrifugación, las células T formaron una capa lustrosa entre las capas de Ficoll-Hypaque y plasma. El plasma sobre las capas brillantes se eliminó a 5 mm de la capa brillante utilizando una pipeta Pasteur estéril. Las capas brillantes se recogieron luego en tubos cónicos de 50 mL recién esterilizados que contenían 25 mL de PBS/2 % de FBS (2 capas brillantes por 50 mL de forma cónica).

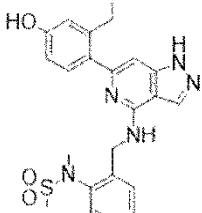
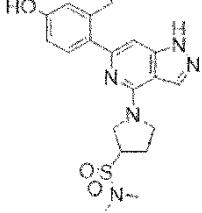
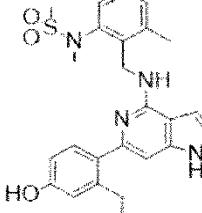
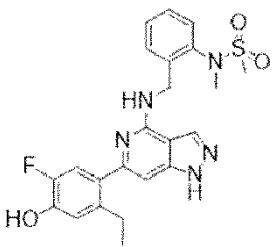
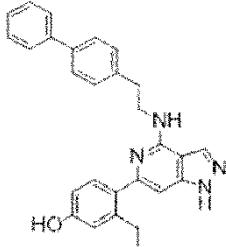
Se añadió PBS/2 % de FBS a las células de la capa leucocitaria de manera que el volumen final en el tubo fue de 50 mL. Los tubos se centrifugaron a 200 xg durante 15 min a temperatura ambiente. El sobrenadante se descartó y el sedimento se resuspendió en 10-20 mL de medio de ensayo DMEM (preparación de medios Pfizer)/BSA al 0,2 % (Miltenyi #130-091-376). Se realizó un recuento celular diferencial utilizando un hemacitómetro y las células se diluyeron a 1.1 x 10⁶ células T/mL en medio DMEM/BSA al 0,2 %. Los compuestos (10 mM-0,3 µM) se diluyeron con solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) (Sigma #H6648) a una dilución de 1:100. Inmediatamente después del aislamiento celular y la dilución del compuesto, se agregaron 90 µl/pozo de células T (~1 x 10⁶/ml) en medio de ensayo (DMEM+0,2 % BSA) a la placa de fondo de pozo profundo VWR V (# 3906-520-300). Se agregaron 10 µl/pozo de compuesto (intervalo de concentración final de 10 µM-0,3 nM con DMSO al 0,1 %) o DMSO al 0,1 % en HBSS como controles a los pozos apropiados. Las placas se incubaron durante 1 hora a 37 °C, 5 % de incubadora de CO₂. Se añadieron 10 µl de 3,3 µg/mL de rhIL-2 (R&D Systems #202-II) a las células (concentración de ensayo final de 300 ng/ml). Los pozos que contenían células T, medio con DMSO al 0,1 % y sin rhIL-2 se utilizaron como controles de fondo. Las placas se incubaron durante 15 min a 37°C. Después de la estimulación con rhIL-2, se agregaron 800 µL de PBS frío/BSA al 0,1 % y las placas se centrifugaron a 1400 rpm durante 5 minutos a 4 °C. Se aspiró el sobrenadante y se agregaron 100 µL de regulador de lisis MSD helado que contiene proteasa e inhibidores de fosfatasa del kit de ensayo Phospho-STAT5a/b Tyr694 (Meso-Scale Discovery #K150IGD) al sedimento celular. Las placas se agitaron durante 30 min a 4 °C y luego se congeló durante la noche. Al día siguiente, se analizaron los lisados celulares utilizando el protocolo del kit ELISA de MSD para la detección de pSTAT5.

Los datos se recopilaron y transformaron en porcentaje de inhibición y se calcularon utilizando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de inhibición} = \left(1 - \left(\frac{\text{Compuesto pSTAT5} - \text{pSTAT5 Basal}}{\text{pSTAT5 de Control No compuesto} - \text{pSTAT5 Basal}} \right) \right) * 100$$

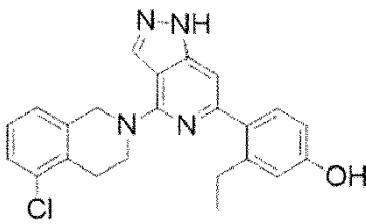
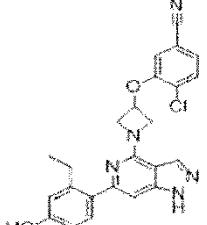
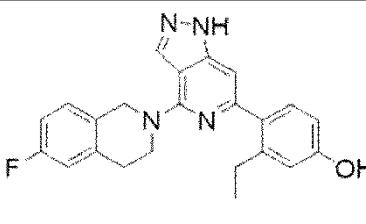
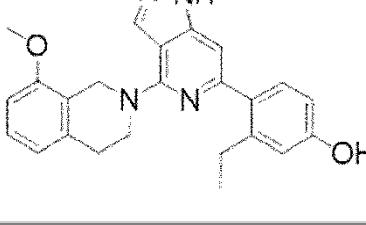
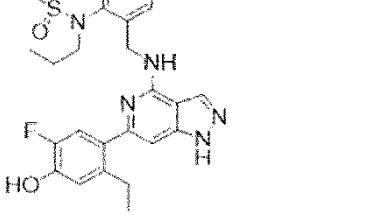
45 Los datos se presentaron gráficamente como porcentaje de inhibición utilizando GraphPad Prism 4,0, y las curvas IC₅₀ se ajustaron mediante un análisis punto a punto.

Tabla 1. Datos de los ensayos de quinasa JAK Caliper™ en ATP 1 mM y ensayos basados en células

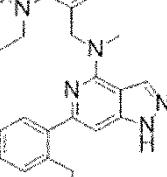
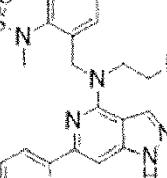
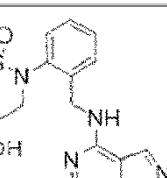
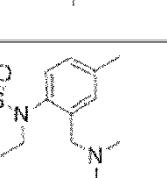
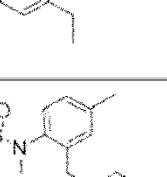
Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 (nM)	Ensayo de células humanas: inhibición de pSTAT5 (nM)
125		0,2	1,0	4,4	5,6		
126		8,1	23,5	35,1	668,3		
127		6,0	14,9	53,3	624,9		
131		<0,5	2,1	10,2	4,7	7,4	24,3
124		87,6	182,6	156,7	4234,5		

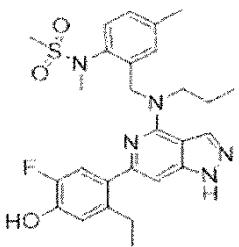
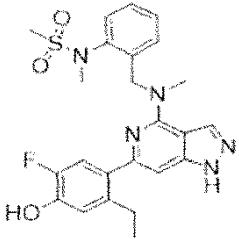
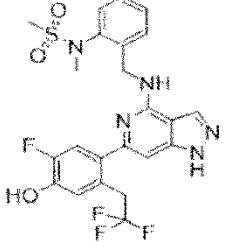
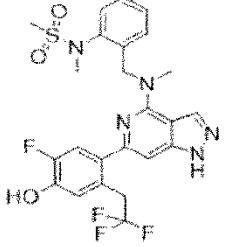
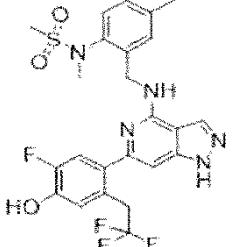
Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
123		3,3	4,5	9,5	82,1		
128		3,6	12,6	30,5	514,3		
132		19,0	31,4	18,4	1293,1	256,5	206,4
111		13,8	52,4	193,6	1540,2		
112		12,1	82,9	67,5	5170,8		

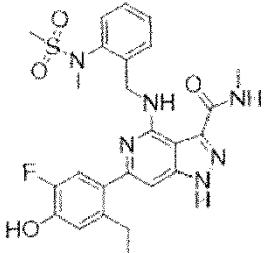
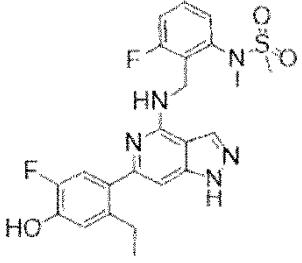
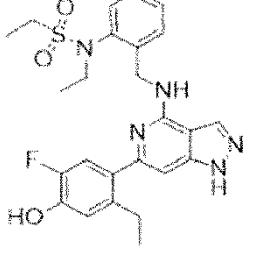
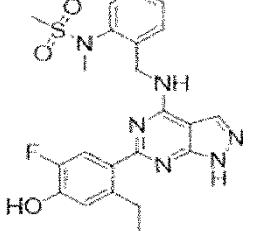
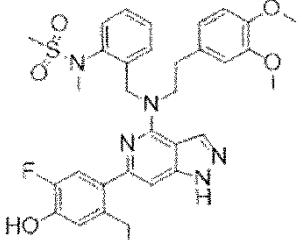
Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
113		10,7	26,3	42,4	723,1		
114		10,1	25,9	56,2	289,2		
115		4,3	10,1	16,8	229,0		
116		3,8	10,1	23,3	162,7		
117		7,2	5,0	41,6	425,0		
118		67,4	118,9	339,6	2730,0		

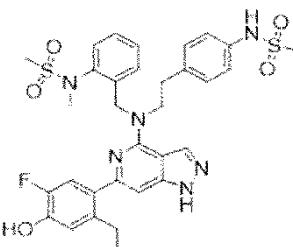
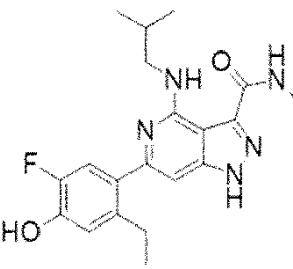
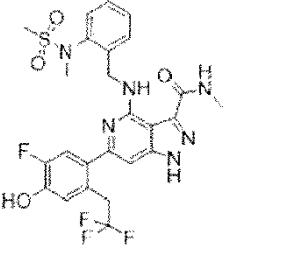
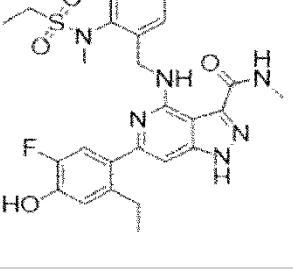
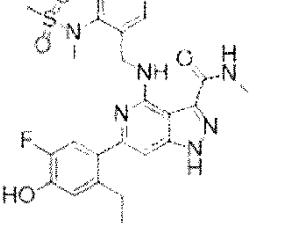
Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
119		39,4	46,5	111,0	561,1		
120		10,8	127,8	89,2	3320,1		
121		9,7	16,9	40,8	302,1		
122		14,9	25,1	78,1	478,4		
137		<0,1	0,3	3,3	45,4		

Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
138		0,6	2,6	14,2	4,8	5,4	
139		8,5	16,7	27,5	1992,6		
133		1,2	5,9	30,5	249,3	10,1	34,7
135		0,7	3,4	17,3	8,4	3,3	
145		1,0	4,5	16,2	15,8	15,7	157,3

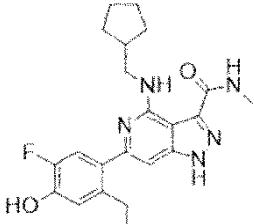
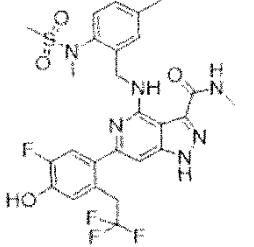
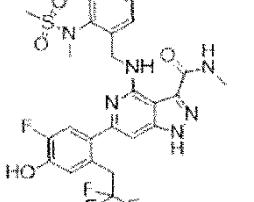
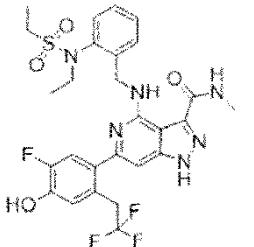
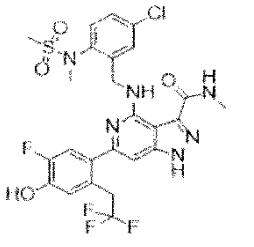
		Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
Ej.	Estructura	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
141		19,5	43,2	61,6	7069,4		
140		18,1	53,5	131,1	1410,3		
147		1,1	4,7	18,5	49,4		
142		3,4	7,9	27,9	885,1		
143		40,4	43,6	121,9	4663,2		

Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
144		55,3	70,7	185,9	8734,3		
146		0,9	5,1	19,1	49,9	7,6	62,3
148		1,8	6,3	22,8	145,6	14,9	
149		2,7	14,5	22,7	763,5		
150		21,6	48,9	77,8	4156,1		

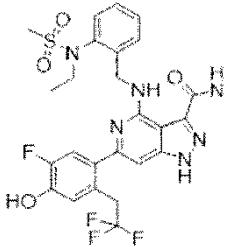
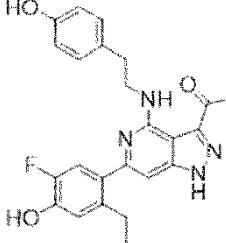
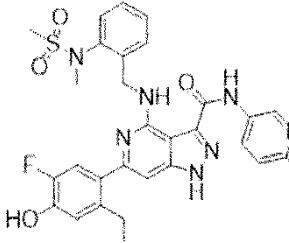
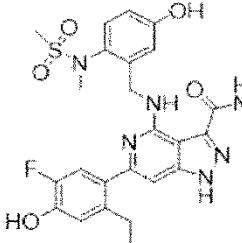
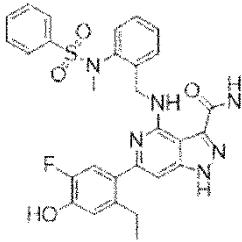
Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
19		0,9	5,9	30,9	4,8	11,9	20,2
134		<0,5	1,7	7,6	20,3		258,6
136		0,8	4,3	22,4	8,7	13,3	
155		1,2	5,0	15,5	61,0	30,1	
129		11,6	43,7	180,1	56,6	62,4	

Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
130		43,8	154,9	1358,2	194,1	728,6	
5		2,1	7,5	31,9	7,0	1,7	
20		3,6	16,6	95,3	20,9	18,8	31,9
3		1,9	9,6	47,5	6,8	16,2	
6		3,1	15,8	84,9	15,3	23,4	

		Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
Ej.	Estructura	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
8		1,7	7,5	33,8	5,7	6,4	
7		1,7	9,2	49,0	6,5	5,7	
21		2,7	13,2	67,9	11,4	35,6	
9		1,7	10,8	60,0	7,2	14,9	
2		3,4	17,0	84,5	12,1	46,8	

Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
10		4,7	19,0	93,1	17,9	26	
11		8,7	36,9	206,6	229,4	72,4	
14		4,2	20,5	99,7	43,2	20,7	
1		8,0	38,1	176,8	36,5	67,4	
15		13,6	55,0	342,4	618,3	92,4	

Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
93		2,0	8,4	27,4	13,9	31,9	40,4
16		6,3	23,0	130,8	66,0	65,1	
18		4,0	17,4	73,0	31,0	97	
17		18,5	52,9	255,7	142,4	173,9	
13		5,3	26,6	118,0	35,7	96,7	

Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
12		6,4	31,5	120,6	24,8	44,9	
4		1,7	6,2	26,6	15,3	29,7	
56		6,6	26,1	134,8	19,9	276,9	53,4
31		1,3	7,0	33,0	4,6	74	48,2
22		17,5	81,3	359,0	59,1	52,8	

Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
23		5,8	25,7	110,7	83,2	51,4	
165		3,5	16,9	78,0	14,6	566,7	91,3
38		4,0	25,0	121,8	17,8	30,8	
39		32,3	48,2	278,5	320,3	60,9	
162		4,1	23,6	90,6	15,4	20	

Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
157		3,4	15,0	76,5	11,7	26,2	
94		5,4	27,7	71,2	503,4	125,5	
158		5,3	27,8	114,0	33,3	31,3	
159		4,3	18,5	83,3	16,1	18,7	
163		32,9	150,2	491,0	355,9	98,6	

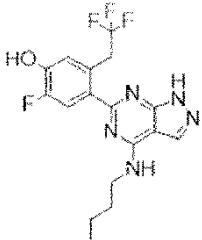
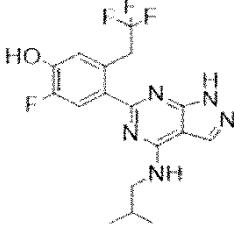
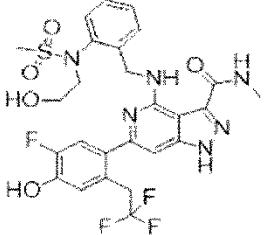
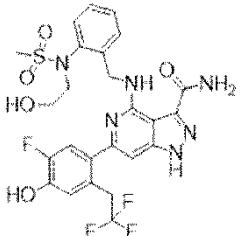
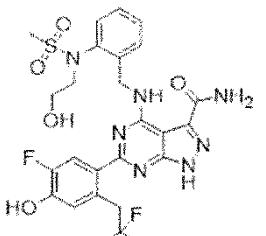
Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
164		4,5	22,2	91,0	24,2	3022,5	3897,0
98		4,9	18,3	39,6	600,3	723,6	324,5
170		3,2	12,7	38,0	373,4	1356,3	767,2
169		10,5	22,9	59,8	305,7	>10000	
109		6,4	31,2	107,3	674,2		

		Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
Ej.	Estructura	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
73		5,4	18,8	80,9	33,9	35,6	
167		4,1	16,0	47,4	310,0	>10000	
168		15,7	59,5	121,7	1156,7	1327,4	
161		16,8	54,3	157,6	2260,9	>10000	
102		5,6	35,3	110,6	68,6	3357,9	

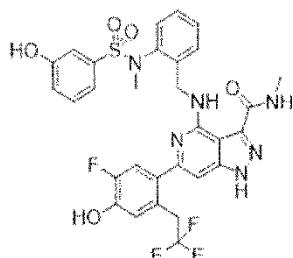
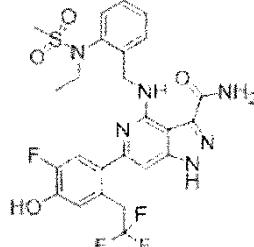
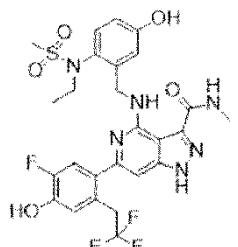
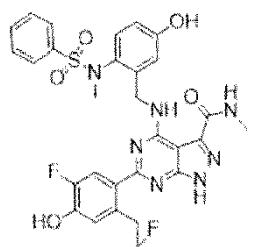
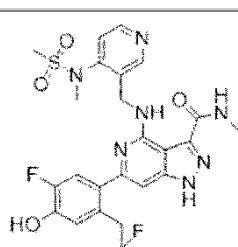
Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
105		3,2	14,4	51,2	14,0	7023,2	
110		5,4	26,9	120,4	35,0	>10000	
74		14,7	68,7	208,9	215,7		
50		1,7	10,7	47,4	10,5	320,8	
106		41,2	283,2	210,6	6111,8	2517,2	

		Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
Ej.	Estructura	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensaya de células A549: inhibición de pSTAT3 (nM) IC ₅₀	Ensaya de células T humanas: inhibición de pSTAT5 (nM) IC ₅₀
51		3,5	20,8	66,9	226,4	182,5	
40		4,6	23,1	130,3	18,1	50	
173		9,3	50,3	133,9	180,1	220,3	
26		19,9	91,1	293,3	217,5	124,5	
107		50,0	196,3	589,0	172,5	898,7	

Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensaya de células A549: inhibición de pSTAT3 (nM) IC ₅₀	Ensaya de células T humanas: inhibición de pSTAT5 (nM) IC ₅₀
95		6,7	27,0	82,4	89,3	59,9	
108		50,5	123,5	197,7	5692,8	1504,2	
100		8,7	32,3	61,9	1149,1	6880,8	
152		41,6	228,0	156,7	3673,3	133,2	
151		33,9	168,9	124,7	2976,2	133,4	

		Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
Ej.	Estructura	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensaya de células A549: inhibición de pSTAT3 (nM) IC ₅₀	Ensaya de células T humanas: inhibición de pSTAT5 (nM) IC ₅₀
154		77,6	301,6	228,0	5136,3		
153		74,0	241,2	207,0	7458,4		
24		2,9	16,5	69,6	29,9	226,4	
27		2,9	14,7	53,5	48,8	873,6	
101		10,5	41,3	51,1	1956,2	>10000	

Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
29		1,5	8,5	33,2	19,0	86,9	
30		1,0	5,8	23,3	29,0	163,5	
99		6,8	26,9	62,4	425,6	2465,9	
33		5,7	25,0	75,2	281,9	490,1	
103		5,0	31,0	92,6	349,0	235	

Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
32		60,4	276,8	839,2	373,4	627,5	
90		2,7	18,1	77,1	23,2	30,4	
34		5,1	27,8	98,4	24,6	300,6	
41		27,4	142,0	383,2	1188,3	1185,0	
48		67,6	188,4	148,5	6329,8	>10000	

		Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
Ej.	Estructura	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células humanas: inhibición pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
75		61.1	320,9	755,3	1935,5	1345,1	
35		39,9	249,0	816,9	256,4	437,4	
96		30,5	122,6	247,5	1734,4	2871,2	
97		55,1	204,6	414,6	2193,5	2073,3	
36		75,0	401,0	1226,6	364,4	433,1	

Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
68		14,2	72,7	252,8	72,3	43,9	
42		25,3	158,4	534,0	233,3	645	
43		55,1	302,0	1068,7	438,7	763,5	
45		4,0	18,9	68,7	148,5	46,5	
57		21,1	93,4	408,7	148,7	60,4	

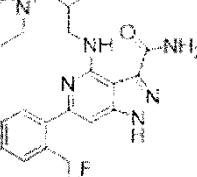
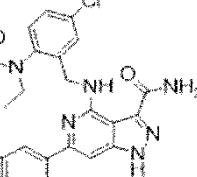
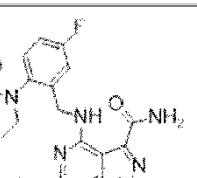
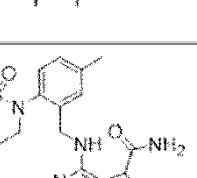
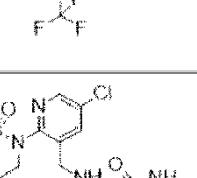
Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
46		32,9	101,0	179,0	1032,8	103,4	
44		25,8	85,2	292,6	999,0	59,7	
58		10,3	54,4	236,5	67,5	173,7	
59		5,3	23,5	112,4	22,6	290,5	
53		9,7	33,1	102,3	242,9	21,3	

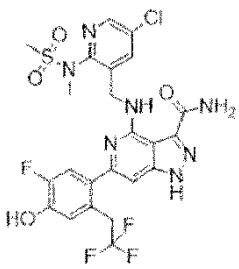
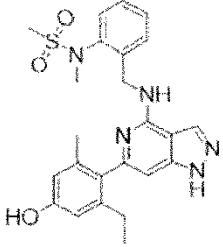
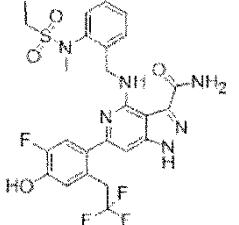
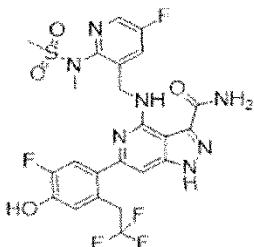
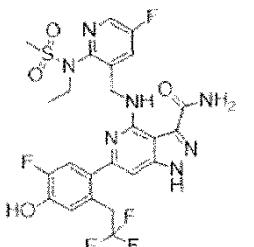
Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
88		6,6	41,1	139,7	127,3	31,5	
52		2,9	15,0	46,3	109,2	74,3	
62		2,9	14,4	39,5	278,0	71,8	
63		5,0	22,5	82,1	107,0	14,6	
104		10,4	66,1	112,7	1377,4	292,2	

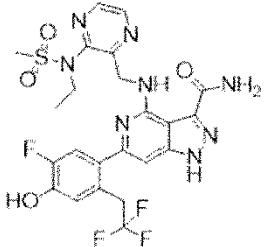
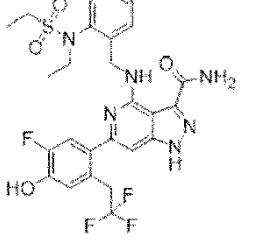
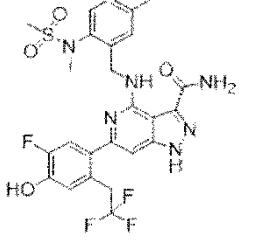
Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
54		6.1	32,9	122,7	25,9	134,6	
64		3,3	11,1	36,9	153,1	212,7	
55		2,1	13,7	54,0	45,9	155,6	
37		5,0	19,7	52,0	169,0	47,4	
60		6,6	29,2	115,2	56,5	34,4	

Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
47		10,6	28,4	54,3	320,2	281,9	
65		23,3	83,8	283,3	125,8	160,9	
69		16,2	63,7	256,8	66,8	91,6	
61		7,3	30,2	110,5	52,3	71,2	
70		12,0	52,4	207,9	79,4	46,2	

Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
89		14,6	57,1	211,6	916,9	46,3	
67		16,3	48,2	72,8	2028,3	104,1	
66		3,5	14,8	60,0	81,3	221,2	
86		38,4	110,3	81,7	4819,5	425	
49		78,0	181,1	248,0	3603,3	385,3	

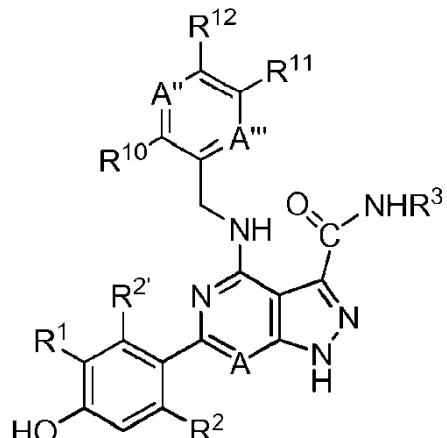
		Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
Ej.	Estructura	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
87		30,6	87,8	133,4	2486,5	213,2	
84		27,6	142,3	537,3	880,1	32,9	
83		12,1	63,3	201,2	139,1	30	
91		28,7	127,7	462,5	865,2	26,3	
71		44,1	156,5	359,0	2753,5	110,1	

Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
72		44,8	134,9	197,9	3445,7	94,1	
156		25,5	120,4	176,8	9995,0	72,4	
85		7,8	47,2	155,9	81,4	12,9	
78		5,9	39,4	89,9	930,1	27,2	
79		10,7	59,1	175,0	698,4	30,7	

Ej.	Estructura	Ensayos Caliper™ a ATP1mM				Ensayos basados en células	
		JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células A549: inhibición de pSTAT3 IC ₅₀ (nM)	Ensayo de células T humanas: inhibición de pSTAT5 IC ₅₀ (nM)
80		2,9	16,2	49,2	167,4	197	
82		13,7	83,9	313,1	121,2	20,9	
81		4,7	27,1	102,8	297,5		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura:



(Ia)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o
5 sal farmacéuticamente aceptable, en la que:

A, A "y A'" son independientemente C o N, donde C puede estar no sustituido o sustituido por halo o alquilo C₁-C₆;

R¹ es H, ciano o halo;

10 R² y R^{2'} son independientemente H, alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ en los que el alquilo, alcoxi o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

15 R³ es H, alquilo C₁-C₄, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocíclico de 6 miembros que contiene 1-3 átomos de N, un heteroarilo de 5 miembros o heterocíclico que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 0-3 átomos de N, un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 10 miembros que contiene 1-4 átomos de N, un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 9 miembros que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 0-3 átomos de N, o un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 8 miembros que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 1-3 átomos de N o (c) 2 átomos de O o S y 0-2 átomos de N; en el que cada uno de dichos fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo, 1 sustituyente -Y-R⁴ y/o 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R⁵;

Y es un enlace, -(CH₂)_m- o -O-;

20 R⁴ es (a) H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, oxo, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸; (b) fenilo o naftilo, dicho fenilo y naftilo están opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, -CN, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸; o (c) un heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O y N, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, oxo, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸;

25 R⁵ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, -CN, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ o -NR⁶SO₂NR⁷R⁸;

30 R⁶ es H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con -NR⁷R⁸ o un heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O y N, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, hidroxi y ciano;

35 R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1-2 átomos de nitrógeno o 1 átomo de nitrógeno y 1 de oxígeno, dicho alquilo C₁-C₆ está

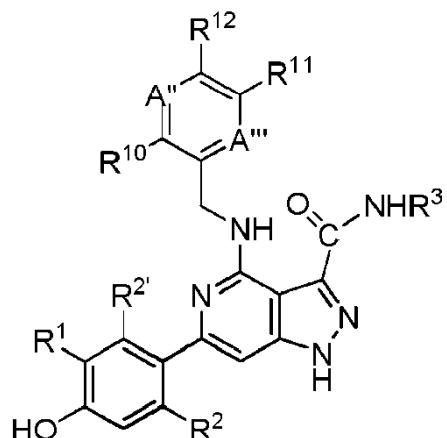
opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₈, halo, hidroxi, amino, (alquilo C₁-C₆)amino o di(alquil C₁-C₆)amino y dicho anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;

R⁹ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;

5 R¹⁰ es -NHSO₂-R', -NR"SO₂-R' o SR' donde R' y R" son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquilo C₁-C₆)amino, heterocíclico, -(CH₂)_n-W', donde W' es hidroxi, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo, heterocíclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 átomos de N y/u O en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo, naftilo o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por fenilo, heteroarilo, heterocíclico, halo, ciano, hidroxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, arloxi, -SO₂-R', -NHSO₂-R', -NR"SO₂-R' o SR' donde R' y R" son independientemente fenilo, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;

10 R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente H, hidroxi, halo, ciano, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈; y, m y n son independientemente 0, 1, 2 o 3.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:



(Ib)

15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en la que:

A" y A'" son independientemente C o N, donde C puede estar no sustituido o sustituido con halo o alquilo C₁-C₆;

20 R¹ es H, ciano o halo;

R² y R² son independientemente H, alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ en los que el alquilo, alcoxi o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

25 R³ es H, alquilo C₁-C₄, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocíclico de 6 miembros que contiene 1-3 átomos de N, un heteroarilo de 5 miembros o heterocíclico que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 0-3 átomos de N, un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 10 miembros que contiene 1-4 átomos de N, un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 9 miembros que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 0-3 átomos de N, o un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 8 miembros que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 1-3 átomos de N o (c) 2 átomos de O o S y 0-2 átomos de N; en el que cada uno de dichos fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo, 1 sustituyente -Y-R⁴ y/o 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R⁵;

30 Y es un enlace, -(CH₂)_m- o -O-;

35 R⁴ es (a) H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, oxo, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸; (b) fenilo o naftilo, dicho fenilo y naftilo están opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, -CN, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸; o (c) un heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O y N, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes

seleccionados de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, oxo, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸;

5 R⁵ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo -CN, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ o -NR⁶SO₂NR⁷R⁸;

R⁶ es H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con -NR⁷R⁸ o un heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O y N, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, hidroxi y ciano;

10 R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1-2 átomos de nitrógeno o 1 átomo de nitrógeno y 1 de oxígeno, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₈, halo, hidroxi, amino, (alquilo C₁-C₆) amino o di(alquilo C₁-C₆) amino y dicho anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;

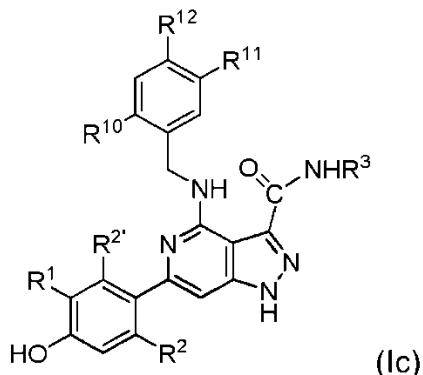
15 R⁹ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;

20 R¹⁰ es -NHSO₂-R', -NR"SO₂-R' o SR' donde R' y R" son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquilo C₁-C₆)amino, heterocíclico, -(CH₂)_n-W', donde W' es hidroxi, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo, heterocíclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 átomos de N y/u O en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo, naftilo o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por fenilo, heteroarilo, heterocíclico, halo, hidroxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, -SO₂-R', -NHSO₂-R', -NR"SO₂-R' o SR' donde R' y R" son independientemente fenilo, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;

25 R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente H, hidroxi, halo, ciano, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈; y, m y n son independientemente 0, 1, 2 o 3.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R¹⁰ es -NR"SO₂-R' y R' y R" son ambos alquilo C₁-C₆.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:



30 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, en la que:

R¹ es H, ciano o halo;

R² y R^{2'} son independientemente H, alquilo C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ en los que el alquilo, alcoxi o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

35 R³ es H, alquilo C₁-C₄, fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocíclico de 6 miembros que contiene 1-3 átomos de N, un heteroarilo de 5 miembros o heterocíclico que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 0-3 átomos de N, un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 10 miembros que contiene 1-4 átomos de N, un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 9 miembros que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 0-3 átomos de N, o un heteroarilo o heterocíclico bicíclico de 8 miembros que contiene (a) 1-4 átomos de N o (b) 1 átomo de O o S y 1-3 átomos de N; en el que cada uno de dichos fenilo, naftilo, heteroarilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo, 1 sustituyente -Y-R⁵;

40 y/o 1-4 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R⁵;

Y es un enlace, -(CH₂)_m- o -O-;

- 5 R⁴ es (a) H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, oxo, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸; (b) fenilo o naftilo, dicho fenilo y naftilo están opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, -CN, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸; o (c) un heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O y N, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, oxo, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ y -NR⁶SO₂NR⁷R⁸;
- 10 R⁵ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, -CN, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -SR⁶, -SOR⁹, -SO₂R⁹, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁶COR⁶, -CONR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁶CONR⁷R⁸, -NR⁶COOR⁹ o -NR⁶SO₂NR⁷R⁸;
- 15 R⁶ es H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con -NR⁷R⁸ o un heteroarilo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O y N, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halo, hidroxi y ciano;
- 20 R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ o se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado de 4, 5 o 6 miembros que contiene 1-2 átomos de nitrógeno o 1 átomo de nitrógeno y 1 de oxígeno, dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₈, halo, hidroxi, amino, (alquilo C₁-C₆)amino o di(alquil C₁-C₆)amino y dicho anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;
- 25 R⁹ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;
- 30 R¹⁰ es -NHSO₂-R', -NR⁶SO₂-R' o SR' donde R' y R" son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquilo C₁-C₆)amino, heterocíclico, -CH₂)_n-W', donde W' es hidroxi, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo, heterocíclico, heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 átomos de N y/u O en el que cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo, naftilo o heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por fenilo, heteroarilo, heterocíclico, halo, ciano, hidroxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, -SO₂-R', -NHSO₂-R', -NR⁶SO₂-R' o SR' donde R' y R" son independientemente fenilo, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈;
- 35 R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente H, hidroxi, halo, ciano, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈; y, m y n son independientemente 0, 1, 2 o 3.
- 40 5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R¹⁰ es -NR⁶SO₂-R' y R' y R" son ambos alquilo C₁-C₆.
- 45 6. El compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
- 50 4-(2-[etil(etilsulfonil)amino]bencil)amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 55 4-(2-[etil(etilsulfonil)amino]bencil)amino)-6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carboxamida;
- 60 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(2-[etil(etilsulfonil)(metil)amino]bencil)amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 65 4-(5-cloro-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 70 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(5-fluoro-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 75 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(2-fluoro-6-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 80 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(2-[etil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 85 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-(5-metil-2-[metil(metilsulfenil)amino]bencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 90 4-(2-[etil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

- 4-(2-[{(etilsulfonil)(metil)amino}bencil]amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-(5-fluoro-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 5 4-(5-cloro-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metilo-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-(2-fluoro-6-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 10 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-4-(2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-(2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 15 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-4-(5-metil-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-(2-[{(2-hidroxietil)(metilsulfonil)}amino]bencil)amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 20 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-(2-[metil(fenilsulfonil)amino]bencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-(2-[{(2-hidroxietil)(metilsulfonil)}amino]bencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 25 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(5-hidroxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 30 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-[(2-{[(3-hidroxifenil)sulfonil]}(metil)amino]bencil)amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-(4-hidroxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 35 4-(2-[{etil(metilsulfonil)amino}-5-hidroxibencil]amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 4-(2-[{etil(fenilsulfonil)amino}-5-hidroxibencil]amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 40 6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-4-(2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-(2-[metil(fenilsulfonil)amino]bencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-(4-hidroxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 45 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-(5-hidroxi-2-[metil(fenilsulfonil)amino]bencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

- 4-[{2-[etil(fenilsulfonil)amino]-5-hidroxibencil}amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[({3-[metil(fenilsulfonil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 5 4-[({3-[etil(metilsulfonil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- N-etil-4-[({3-[etil(metilsulfonil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetilo)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 10 6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-({2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[({4-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il}metil)amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 15 6-(2-ciclopropil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-4-[({2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il}metil)amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[({3-[metil(metilsulfonil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 20 4-[({2-[etil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il}metil)amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[({2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il}metil)amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-[({5-hidroxi-2-[metil(piridin-3-ilsulfonil)amino]bencil}amino)-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 25 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[({3-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-2-il}metil)amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-(2-etyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-({2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)-N-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 30 6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-metil-4-((2-(N-metil-1H-pirazol-4-sulfonamido)bencilo)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-[({2-[metoxietil]sulfoniil}-(metil)amino)bencil]amino]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-[({2-[metil(piridin-3-ilsulfonil)amino]bencilo}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 35 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-[({2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il}metil)amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 4-[({2-[etil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il}metil)amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida
- 40 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[{2-(sulfamoilmelil)bencil}-amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-[{2-(metil[{6-(morfolin-4-il)}piridin-3-il]sulfoniil}amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-[{2-(metil[{3-(morfolin-4-il)}propil]sulfoniil}amino]bencil]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 45 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[({5-metil-2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il}metil)amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-({2-[metil(piridin-3-ilsulfonil)amino]bencil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-metil-4-[(2-{metil[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]amino}bencil)amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 5 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-[(2-{metil[(6-metilpiridin-3-il)sulfonil]amino}bencil)amino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 4-[(5-cloro-2-[etil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetilo)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 10 4-[(5-cloro-2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetilo)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-4-({2-[metil(sulfamoil)amino]bencil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-N-{6-[(2-hidroxietil)amino]piridin-3-il}-4-({5-hidroxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 15 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-({2-[metil(metilsulfonil)amino]bencilo}amino)-N-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-({2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 20 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-[(5-fluoro-2-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il)metil]annino]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 4-[(2-[etil(metilsulfonil)amino]-5-fluoropiridin-3-il)metil]amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetilo)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 4-[(3-[etil(metilsulfonil)amino]pirazin-2-il)metil]amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 25 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-({5-metil-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 4-((2-(N-etiletilsulfonamido)bencil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 30 4-((2-(N-etilmetsulfonamido)-5-fluorobencil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoro-etyl)fenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 4-((5-cloro-2-(N-etilmetsulfonamido)bencil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoro-etyl)fenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((2-(N-metiletil-sulfonamido)bencil)-amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 35 6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((5-metil-2-(N-metilmetsulfonamido)piridin-3-il)metilo)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 4-[(2-[etil(metilsulfonil)amino]-5-metilpiridin-3-il)metil]amino]-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetilo)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 40 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-({5-fluoro-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 4-({5-cloro-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 4-({2-[etil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 45 4-({2-[etil(metilsulfonil)amino]-5-metilbencil}amino)-6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;

- 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-4-({5-hidroxi-2-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida;
- 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-4-((2-(N-metilmetsulfonamido)bencil)-amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida;
- 5 6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-metil-4-((2-(N-metilmetsulfonamido)bencil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida;
- 6-(2-ethyl-5-fluoro-4-hidroxifenil)-4-((2-(N-metilfenilsulfonamido)bencil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida;
- 10 6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((2-(N-metilfenilsulfonamido)-bencil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida;
- 6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((5-hidroxi-2-(N-metilmetsulfonamido)bencil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida;
- 15 6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((2-(N-metilmetsulfonamido)bencil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida;
- 6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-metil-4-(((3-(N-metilmetsulfonamido)pirazin-2-il)metilo)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida;
- 20 6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((2-(N-(2-hidroxietil)metil-sulfonamido)bencil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida;
- 6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-4-((2-(N-(2-hidroxietil)metilsulfonamido)bencil)amino)-N-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida;
- 25 4-((2-(N-etilmetsulfonamido)bencil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)-fenil)-N-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida;
- 4-((2-(N-etilmetsulfonamido)-5-hidroxibencil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida;
- 30 4-((2-(N-metilfenilsulfonamido)-5-hidroxibencil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida;
- 4-((2-(N-metilfenilsulfonamido)-5-hidroxibencil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida;
- 35 4-((2-(N-metilfenilsulfonamido)-5-hidroxibencil)amino)-6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida; y
6-(5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-N-metil-4-((2-(metil(sulfamoil)amino)bencil)amino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxamida.
- 40 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afeción seleccionada de rinitis alérgica, congestión nasal, rinorrea, rinitis perenne, inflamación nasal, asma de todo tipo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías aéreas pequeñas, enfisema, neumonía eosinofílica crónica, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, exacerbación de la hiperactividad de las vías aéreas consecuente a otra terapia con medicamentos, enfermedad vascular pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, lesión pulmonar aguda, bronquiectasias, sinusitis, conjuntivitis alérgica, fibrosis pulmonar idiopática o dermatitis atópica.
- 45

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada de inflamación, neuroinflamación, artritis, artritis reumatoide, espondiloartropatías, lupus sistémico, artritis eritematosa, osteoartritis, artritis gotosa, dolor, fiebre, sarcoidosis
5 pulmonar, silicosis, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, infarto de miocardio, trombosis, insuficiencia cardíaca congestiva y lesión de reperfusión cardíaca, cardiomiopatía, accidente cerebrovascular, isquemia, lesión de reperfusión, edema cerebral, traumatismo cerebral, neurodegeneración, enfermedad hepática, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, nefritis, retinitis, retinopatía, degeneración macular, glaucoma, diabetes (tipo 1 y tipo 2), neuropatía diabética, infección viral y bacteriana, mialgia, choque endotóxico, síndrome de choque tóxico, enfermedad autoinmune, osteoporosis, esclerosis múltiple, endometriosis, calambres menstruales, vaginitis, candidiasis, cáncer, fibrosis, obesidad, distrofia muscular, polimiositis, enfermedad de Alzheimer, enrojecimiento de la piel, eczema, psoriasis, dermatitis atópica y quemaduras solares.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es 6-[5-fluoro-4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroethyl)fenil]-4-(2-[metilo(metilsulfonil)amino]bencil)amino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-carboxamida.
15