

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 752 192**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4162** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2013 PCT/US2013/039484**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.11.2013 WO13166396**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2013 E 13784942 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 2770994**

54 Título: **1H-pirazolo [3,4-b]piridinas y usos terapéuticos de las mismas**

30 Prioridad:

**04.05.2012 US 201261642915 P**

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

**03.04.2020**

73 Titular/es:

**SAMUMED, LLC (100.0%)  
9381 Judicial Drive, Suite 160  
San Diego, California 92121, US**

72 Inventor/es:

**HOOD, JOHN;  
KC, SUNIL KUMAR y  
WALLACE, DAVID MARK**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 752 192 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**

1H-pirazolo [3,4-b]piridinas y usos terapéuticos de las mismas

5 Solicitudes relacionadas

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

10 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos N.º 61/642.915, presentada el 4 de mayo de 2012.

Antecedentes de la invención

15 Campo de la invención

La presente invención se refiere a inhibidores de una o más proteínas de la ruta Wnt, que incluye inhibidores de una o más proteínas Wnt, y composiciones que comprenden las mismas. Más especialmente, se refiere al uso de un compuesto de 1H-pirazolo[3,4-b]piridina o sales o análogos de los mismos, en el tratamiento de trastornos caracterizados por la activación de la señalización de la ruta Wnt (por ejemplo, cáncer, proliferación celular anómala, angiogénesis, enfermedad del Alzheimer, enfermedad pulmonar, osteoartritis y fibrosis pulmonar idiopática), la modulación de eventos celulares mediados por la señalización de la ruta Wnt, así como enfermedades genéticas y afecciones/dolencias/enfermedades y neurológicas. También se proporcionan métodos para tratar patologías relacionadas con Wnt.

25 Descripción de la técnica relacionada

La formación de la estructura corporal la actividad mediante la cual las células embrionarias forman disposiciones espaciales ordenadas de tejidos diferenciados. La especulación sobre los mecanismos que subyacen a estos efectos de polarización habitualmente se centra en la secreción de una molécula de señalización que suscita una respuesta apropiada de los tejidos que están estableciendo la estructura corporal. Un trabajo más reciente dirigido a la identificación de tales moléculas de señalización implica proteínas secretadas codificadas por miembros individuales de un pequeño número de familias de genes.

35 Una idea de hace tiempo en la biología del cáncer es que los cánceres se producen y crecen debido a la formación de células madre cancerosas, las cuales pueden constituir solo una minoría de las células dentro de un tumor pero que, no obstante, son esenciales para su propagación. Las células madre son atractivas como células de origen del cáncer debido a su capacidad preexistente de autorrenovación y de replicación ilimitada. Además, las células madre tienen una vida relativamente larga en comparación con otras células en los tejidos, lo que proporciona una mayor oportunidad de acumular las múltiples mutaciones adicionales que pueden precisarse para aumentar la tasa de proliferación celular y producir cánceres clínicamente significativos. De particular interés reciente en el origen del cáncer es la observación de que la ruta de señalización de Wnt, la cual se ha implicado en la autorrenovación de las células madre en tejidos normales, tras una activación continua, también se ha asociado con el inicio y el crecimiento de muchos tipos de cáncer. Esta ruta, por lo tanto, proporciona un vínculo potencial entre la autorrenovación normal de las células madre y la proliferación regulada de forma anómala de las células madre cancerosas.

45 La familia de factores de crecimiento Wnt incluye más de 10 genes identificados en el ratón y al menos 19 genes identificados en el ser humano. Los miembros de la familia Wnt de moléculas de señalización median en muchos procesos importantes del establecimiento de la estructura corporal a corto y largo plazo durante el desarrollo de los invertebrados y los vertebrados. La ruta de señalización de Wnt es conocida por su importante papel en las interacciones inductivas que regulan el crecimiento y la diferenciación, y desempeña papeles importantes en el mantenimiento homeostático de la integridad del tejido posembriionario. Wnt estabiliza la  $\beta$ -catenina citoplasmática, que estimula la expresión de genes que incluyen c-myc, c jun, fra-1 y ciclina D1. Además, la regulación errónea de la señalización por Wnt puede provocar defectos del desarrollo y está implicada en el origen de varios cánceres humanos. Más recientemente, la ruta de Wnt se ha implicado en el mantenimiento de las células madre o progenitoras en una lista creciente de tejidos adultos, que ahora incluye la piel, sangre, intestino, próstata, músculo y sistema nervioso.

60 Además, se cree que la activación patológica de la ruta de Wnt es el suceso inicial que conduce al cáncer colorrectal en más del 85 % de todos los casos esporádicos en los países industrializados. La activación de la ruta de Wnt también se ha informado extensamente para el carcinoma hepatocelular, el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el cáncer de páncreas, los melanomas, los mesoteliomas, los linfomas y las leucemias. Además del cáncer, los inhibidores de la ruta de Wnt pueden usarse para la investigación con células madre o para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades caracterizadas por una activación aberrante de Wnt, tal como la fibrosis pulmonar idiopática (IPF), retinopatía diabética, glaucoma neurovascular, artritis reumatoide, psoriasis, así como las infecciones micóticas y víricas, y las enfermedades óseas y del cartílago. Por tanto, es una diana terapéutica de gran interés para el campo.

65

La fibrosis pulmonar idiopática (IPF) es una afección devastadora de cicatrización y destrucción pulmonar progresiva. Se trata de una enfermedad pulmonar crónica y progresiva, habitualmente mortal, caracterizada por una fibrosis que produce un eventual deterioro de la arquitectura del pulmón [Nature Reviews Drug Discovery (2010), 9(2), 129-140]. Recientemente, la ruta Wnt/ $\beta$ -catenina se ha implicado en la etiología de la enfermedad [Annals of the Rheumatic Diseases (2012), 71(5), 761-767; Respiratory Research (2012), 13(3), pp. 9]. A nivel celular, se ha mostrado que la  $\beta$ -catenina se expresa en exceso en las células epiteliales bronquiales que contribuye a una transición epitelial a mesenquimal (EMT). Esto da como resultado una mayor presencia de fibroblastos y miofibroblastos proliferantes que conduce a un exceso de deposición de colágeno en los pulmones [Respiratory Research (2012), 13(3), pp. 9]. La formación de estos foci fibroblásticos y aumento de la deposición de la matriz celular son hitos patológicos de la IPF.

Además, existen muchos casos de enfermedades genéticas debidas a mutaciones en los componentes de señalización de Wnt. Los ejemplos de algunas de las muchas enfermedades son la enfermedad de Alzheimer [Proc. Natl. Acad. Sci. U S A (2007), 104(22), 9434-9], la osteoartritis, poliposis coli [Science (1991), 253(5020), 665-669], densidad ósea y defectos vasculares en el ojo (síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, OPPG) [N. Engl. J. Med. (2002), 346(20), 1513-21], vitreoretinopatía exudativa familiar [Hum. Mutat. (2005), 26(2), 104-12], angiogénesis retiniana [Nat. Genet. (2002), 32(2), 326-30], cardiopatía coronaria precoz [Science (2007), 315(5816), 1278-82], síndrome tetra-amelia [Am. J. Hum. Genet. (2004), 74(3), 558-63], regresión de los conductos de Muller y virilización [Engl. J. Med. (2004), 351(8), 792-8], síndrome de SERKAL [Am. J. Hum. Genet. (2008), 82(1), 39-47], diabetes mellitus tipo 2 [Am. J. Hum. Genet. (2004), 75(5), 832-43; N. Engl. J. Med. (2006), 355(3), 241-50], síndrome de Fuhrmann [Am. J. Hum. Genet. (2006), 79(2), 402-8], síndrome focomelia tipo A1-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel [Am. J. Hum. Genet. (2006), 79(2), 402-8], displasia odonto-ónico-dérmica [Am. J. Hum. Genet. (2007), 81(4), 821-8], obesidad [Diabetologia (2006), 49(4), 678-84], malformación de manos y pies hendidos [Hum. Mol. Genet. (2008), 17(17), 2644-53], síndrome de duplicación caudal [Am. J. Hum. Genet. (2006), 79(1), 155-62], agénesis dental [Am. J. Hum. Genet. (2004), 74(5), 1043-50], tumor de Wilms [Science (2007), 315(5812), 642-5], displasia esquelética [Nat. Genet. (2009), 41(1), 95-100], hipoplasia dérmica focal [Nat. Genet. (2007), 39(7), 836-8], anoniquia autosómica recesiva [Nat. Genet. (2006), 38(11), 1245-7], anomalía congénita del tubo neural [N. Engl. J. Med. (2007), 356(14), 1432-7], síndrome alfa talasemia (ATRX) [The Journal of Neuroscience (2008), 28(47), 12570 -12580], síndrome de X frágil [PLoS Genetics (2010), 6(4), e1000898], el síndrome de ICF, síndrome de Angelman [Brain Research Bulletin (2002), 57(1), 109-119], síndrome de Prader-Willi [Journal of Neuroscience (2006), 26(20), 5383-5392], síndrome de Beckwith-Wiedemann [Pediatric and Developmental Pathology (2003), 6(4), 299-306] y síndrome de Rett.

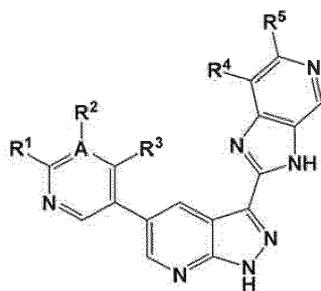
La regulación de la señalización celular por la ruta de señalización de Wnt es esencial para la formación de circuitos neuronales. La ruta de Wnt modula, en el tejido neural, entre otras cosas, la búsqueda de ruta axónica, el desarrollo dendrítico y en el ensamblaje sináptico. A través de distintos receptores, la ruta de Wnt activa y/o regula diversas rutas de señalización y otros procesos que conducen a cambios locales en el citoesqueleto o cambios celulares globales que implican la función nuclear. Recientemente, se ha descubierto un vínculo entre la actividad neuronal, esencial para la formación y el perfeccionamiento de las conexiones neuronales, y la señalización de Wnt. De hecho, la actividad neuronal regula la liberación de diversas proteínas Wnt y la localización de sus receptores. La ruta de Wnt media cambios estructurales sinápticos inducidos por la actividad o experiencia neuronal. La evidencia sugiere que la disfunción en la señalización de Wnt contribuye a los trastornos neurológicos [Brain Research Reviews (2000), 33(1), 1-12; Oncogene (2006) 25(57), 7545-7553; Molecular Neurodegeneration (2008), 3, 9; Neurobiology of Disease (2010), 38(2), 148-153; Journal of Neurodevelopmental Disorders (2011), 3(2), 162-174 y Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, febrero (2012), 4(2)].

#### Sumario de la invención

En el presente documento se divulgan métodos y reactivos que implican poner en contacto una célula con un agente, tal como un compuesto de 1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina, en una cantidad suficiente para antagonizar la actividad de Wnt, por ejemplo, para invertir o controlar un estadio de crecimiento anómalo o corregir un trastorno genético debido a mutaciones en los componentes de señalización de Wnt.

Algunas realizaciones divulgadas en el presente documento incluyen inhibidores de Wnt que contienen un núcleo de 1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina. Otras realizaciones divulgadas en el presente documento incluyen composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento que utilizan dichos compuestos.

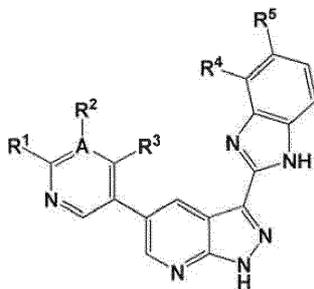
Una realización divulgada en el presente documento incluye un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



## I

en donde:

- 5       $R^2$  es  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$  o  $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ ;  
 $R^1$  y  $R^3$  son H;  
 $R^4$  es  $-\text{fenil}(\text{R}^{13})_q$ , o  $-\text{heteroaril}(\text{R}^{15})_q$ ;  
 $R^5$  es H;  
 10      cada  $R^6$  es un sustituyente unido al anillo de arilo e independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H,  $-\text{alquilo C}_{1-9}$ , haluro,  $\text{CF}_3$  y CN;  
 cada  $R^8$  es un sustituyente unido al anillo de heterociclilo e independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H, haluro,  $-(\text{alquil C}_{1-3})_n\text{arilo}(\text{R}^6)_q$ , y  $-\text{alquilo C}_{1-4}$ ;  
 cada  $R^9$  está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H,  $-\text{alquilo C}_{1-9}$ ,  $-(\text{alquilo C}_{1-3})_n\text{arilo}(\text{R}^6)_q$ ,  $-(\text{alquil C}_{1-3})_n\text{carbociclilo}$ , y  $-(\text{alquil C}_{1-9})\text{N}(\text{R}^{16})_2$ ;  
 15      alternativamente, dos  $R^9$  adyacentes se pueden tomar conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo ( $\text{R}^{17}$ )<sub>q</sub>;  
 cada  $\text{R}^{13}$  es un sustituyente unido al anillo de arilo y seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H, haluro,  $-\text{CF}_3$ , CN,  $-(\text{alquil C}_{1-3})_n\text{heterociclilo}(\text{R}^8)_q$ ,  $-(\text{alquil C}_{1-9})_n\text{N}(\text{R}^9)_2$  y  $-(\text{alquil C}_{1-9})_n\text{NHSO}_2\text{R}^{18}$ ;  
 cada  $\text{R}^{15}$  es un sustituyente unido al anillo de heteroarilo y seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $\text{C}_{1-3}$ , haluro,  $-\text{CF}_3$ , CN,  $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo C}_{1-3})$ ,  $-(\text{alquil C}_{1-9})_n\text{N}(\text{R}^9)_2$  y  $-(\text{alquil C}_{1-9})_n\text{NHSO}_2\text{R}^{18}$ ;  
 20      cada  $\text{R}^{16}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ;  
 cada  $\text{R}^{17}$  es un sustituyente unido al anillo de heterociclilo y seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H,  $-(\text{alquil C}_{1-9})_n\text{arilo}(\text{R}^6)_q$ , y  $-\text{alquilo C}_{1-9}$ ;  
 cada  $\text{R}^{18}$  es alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ;  
 25      A es N o C;  
 con la condición de que si A es N, entonces  $\text{R}^2$  es nulo;  
 cada q es un número entero de 1 a 5; y  
 cada n es un número entero de 0 o 1.
- 30      Otra realización divulgada en el presente documento incluye un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



## II

en donde:

- 35       $R^2$  es  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$  o  $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ ;  
 $R^1$  y  $R^3$  son H;  
 $R^4$  es  $-\text{fenil}(\text{R}^{13})_q$ , o  $-\text{heteroaril}(\text{R}^{15})_q$ ;  
 40       $R^5$  es H;  
 cada  $R^6$  es un sustituyente unido al anillo de arilo e independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H,  $-\text{alquilo C}_{1-9}$ , haluro,  $\text{CF}_3$  y CN;

cada R<sup>8</sup> es un sustituyente unido al anillo de heterociclilo e independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H, haluro, -(alquil C<sub>1-3</sub>)<sub>n</sub>arilo(R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>, y -alquilo C<sub>1-4</sub>;

cada R<sup>9</sup> está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H, -alquilo C<sub>1-9</sub>, -(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>n</sub>arilo(R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>, -(alquil C<sub>1-3</sub>)<sub>n</sub>carbociclilo, y -(alquil C<sub>1-9</sub>)N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>;

alternativamente, dos R<sup>9</sup> adyacentes se pueden tomar conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo (R<sup>17</sup>)<sub>q</sub>;

cada R<sup>13</sup> es un sustituyente unido al anillo de arilo y seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H, haluro, -CF<sub>3</sub>, CN, -(alquil C<sub>1-3</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo(R<sup>8</sup>)<sub>q</sub>, -(alquil C<sub>1-9</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub> y -(alquil C<sub>1-9</sub>)<sub>n</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>;

cada R<sup>15</sup> es un sustituyente unido al anillo de heteroarilo y seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-3</sub>, haluro, -CF<sub>3</sub>, CN, -C(=O)(alquilo C<sub>1-3</sub>), -(alquil C<sub>1-9</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub> y -(alquil C<sub>1-9</sub>)<sub>n</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>;

cada R<sup>16</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C<sub>1-3</sub>;

cada R<sup>17</sup> es un sustituyente unido al anillo de heterociclilo y seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H, -(alquil C<sub>1-9</sub>)<sub>n</sub>arilo(R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>, y -alquilo C<sub>1-9</sub>;

cada R<sup>18</sup> es un alquilo C<sub>1-3</sub>;

A es N o C;

con la condición de que si A es N, entonces R<sup>2</sup> es nulo;

cada q es un número entero de 1 a 5; y

cada n es un número entero de 0 o 1.

Algunas realizaciones incluyen estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de las Fórmulas generales (I) y (II).

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de las Fórmulas generales (I) y (II) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento se divulgan métodos para inhibir uno o más elementos de la ruta de Wnt, incluyendo una o más proteínas Wnt, mediante la administración a un sujeto afectado por un trastorno o enfermedad en las que está implicada una señalización anómala de Wnt, tal como el cáncer y otras enfermedades asociadas con la angiogénesis anormal, la proliferación celular, el ciclo celular, y mutaciones en componentes de la señalización de Wnt, un componente de acuerdo con las Fórmulas (I) o (II). Por tanto, algunas realizaciones incluyen los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento para su uso en el tratamiento del cáncer, reducir o inhibir la angiogénesis, reducir o inhibir la proliferación celular y corregir un trastorno genético debido a mutaciones en los componentes de señalización de Wnt. Los ejemplos no limitantes de enfermedades que pueden tratarse con los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento incluyen una diversidad de cánceres, la retinopatía diabética, la fibrosis pulmonar, la fibrosis pulmonar idiopática, la artritis reumatoide, la esclerodermia, las infecciones micóticas y víricas, la osteocondrodisplasia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad pulmonar, la osteoartritis, la poliposis coli, el síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, la vitreorretinopatía exudativa familiar, la angiogénesis retiniana, la cardiopatía coronaria precoz, el síndrome de tetra-amelias, la regresión de los conductos de Muller y virilización, el síndrome de SERKAL, la diabetes mellitus tipo 2, el síndrome de Fuhrmann, el síndrome focomelia tipo Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzler, la displasia odonto-órnico-dérmica, la obesidad, la malformación de manos y pies hendidos, el síndrome de duplicación caudal, la agénesis dental, el tumor de Wilms, la displasia esquelética, la hipoplasia dérmica focal, la anoniquia autosómica recesiva, la anomalía congénita del tubo neural, el síndrome alfa talasemia (ATRX), el síndrome de X frágil, el síndrome de ICF, síndrome de Angelman, el síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Norrie y síndrome de Rett.

Otra realización divulgada en el presente documento incluye una composición farmacéutica que tiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas anteriores y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento se divulgan métodos para preparar un compuesto de las Fórmulas generales (I) o (II).

Se debe entender que tanto la anterior descripción general como la siguiente descripción detallada, son ejemplares y explicativas únicamente y no son restrictivas de la invención, según se reivindica.

Descripción detallada de la invención

Las composiciones y métodos para inhibir uno o más miembros de la ruta de Wnt, incluyendo una o más proteínas Wnt, serían de un enorme beneficio. Determinadas realizaciones proporcionan tales composiciones y métodos. Algunos compuestos y métodos relacionados se divulgan en la solicitud estadounidense con n.º de serie 12/968.505, presentada el 15 de diciembre de 2010, que reivindica la prioridad de la solicitud provisional estadounidense con n.º de serie 61/288.544.

Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad que incluye, pero sin limitación, cánceres, la retinopatía diabética, la fibrosis pulmonar idiopática, la fibrosis pulmonar, la artritis reumatoide, la esclerodermia, las infecciones micóticas y víricas, las enfermedades óseas y del cartílago, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad pulmonar, la

osteoartritis, la poliposis coli, la densidad ósea y defectos vasculares en el ojo (síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, OPPG), la vitreorretinopatía exudativa familiar, la angiogénesis retiniana, la cardiopatía coronaria precoz, la tetra-amelia, la regresión de los conductos de Muller y virilización, el síndrome de SERKAL, la diabetes tipo II, el síndrome de Fuhrmann, el síndrome focomelia tipo Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, la displasia odonto-óncodérmica, la obesidad, la malformación de manos y pies hendidos, duplicación caudal, la agénesis dental, el tumor de Wilms, la displasia esquelética, la hipoplasia dérmica focal, la anoniquia autosómica recesiva, la anomalía congénita del tubo neural, el síndrome alfa talasemia (ATRX), el síndrome de X frágil, el síndrome de ICF, el síndrome de Angelman, el síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, la enfermedad de Norrie y síndrome de Rett.

En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que son eficaces para su uso en el tratamiento de una enfermedad de un animal, por ejemplo, un mamífero, provocada por la activación patológica o mutaciones de la ruta de Wnt. La composición incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable y un inhibidor de la ruta de Wnt como se describe en el presente documento.

#### Definiciones

Salvo que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que normalmente entiende un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta divulgación. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas, y otras publicaciones se han incorporado por referencia en su totalidad. En el caso en el que exista una pluralidad de definiciones para un término en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, prevalecen las indicadas en esta sección.

En la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones, los términos siguientes tienen los significados que se han definido. Como se usa en el presente documento, "alquilo" significa un grupo químico de cadena lineal o ramificada que contiene solamente carbono e hidrógeno, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, *terc*-pentilo, neopentilo, isopentilo y sec-pentilo. Los grupos alquilo pueden estar tanto sin sustituir como sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, haluro, alcoxi, aciloxi, amino, amido, ciano, nitro, hidroxilo, tio, carboxi, carbonilo, benciloxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, carbociclilo u otra funcionalidad que puede bloquearse de forma adecuada, si fuera necesario para los fines de la invención, con un grupo protector. Los grupos alquilo pueden estar saturados o sin saturar (por ejemplo, que contienen subunidades  $-C=C-$  o  $-C\equiv C$ ), en una o varias posiciones. Por lo general, los grupos alquilo comprenderán de 1 a 9 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6, más preferentemente de 1 a 4 y lo más preferente de 1 a 2 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, "carbociclilo" significa un sistema de anillos cíclicos que contiene solamente átomos de carbono en el esqueleto del sistema de anillos, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. Los carbociclilos pueden incluir múltiples anillos condensados. Los carbociclilos pueden tener cualquier grado de saturación, con la condición de que al menos un anillo en el sistema de anillos no sea aromático. Los grupos carbociclilo pueden estar tanto sin sustituir como sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, alquilo, halógeno, alcoxi, aciloxi, amino, amido, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, carboxi, carbonilo, benciloxi, arilo, heteroarilo u otra funcionalidad que puede bloquearse de forma adecuada, si fuera necesario para los fines de la invención, con un grupo protector. Por lo general, los grupos carbociclilo comprenderán de 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 6.

Como se usa en el presente documento, "alquilo inferior" significa un subconjunto de alquilo y, por lo tanto, es un sustituyente hidrocarburo, que es lineal o ramificado. Los alquilos inferiores preferidos tienen de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono, y pueden ser lineales o ramificados. Los ejemplos de alquilo inferior incluyen n-propilo, isopropilo, etilo y metilo. Asimismo, los radicales que usan la terminología "inferior" se refieren a radicales con preferentemente de 1 a aproximadamente 3 carbonos en la parte alquilo del radical.

Como se usa en el presente documento, "amido" significa un grupo H-CON- o alquil-CON-, carbocicliil-CON-, aril-CON-, heteroaril-CON- o heterocicliil-CON en el que el grupo alquilo, carbociclilo, heteroarilo, arilo o heterociclilo es como se ha descrito en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "arilo" significa un radical aromático que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo) con solo átomos de carbono presentes en el esqueleto del anillo. Los grupos arilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, alquilo, amino, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo, alcoxi, nitro, halo, mercapto y otros sustituyentes. Un arilo carbocíclico preferido es fenilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" significa un radical aromático que tiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, N, O o S) en el esqueleto del anillo y pueden incluir un único anillo (por ejemplo, piridina) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, quinolina). Los grupos heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, amino, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo, alcoxi, nitro, halo, mercapto y otros sustituyentes. Los ejemplos de heteroarilo incluyen tienilo, piridinilo, furilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiodiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo,

triazinilo, tiazolilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, cinolinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, purinilo, tienopiridinilo, pirido[2,3-*d*]pirimidinilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, tieno[2,3-*c*]piridinilo, pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, pirazolo[3,4-*c*]piridinilo, pirazolo[4,3-*c*]piridina, pirazolo[4,3-*b*]piridinilo, tetrazolilo y otros.

5 En estas definiciones se contempla claramente que la sustitución en los anillos arilo y heteroarilo está dentro del alcance de ciertas realizaciones. Cuando tiene lugar la sustitución, el radical se llama arilo sustituido o heteroarilo sustituido. Preferentemente, en el anillo de arilo o heteroarilo aparecen de uno a tres y más preferentemente uno o dos sustituyentes. Aunque muchos sustituyentes serán útiles, los sustituyentes preferidos incluyen aquellos que se encuentran comúnmente en los compuestos arilo y heteroarilo, tales como alquilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo, mercapto y similares.

10 Como se usa en el presente documento, "amida" incluye tanto RNR'CO- como RCONR'-. R puede ser alquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o carbociclilo sustituido o no sustituido. R' puede ser H o alquilo sustituido o no sustituido.

15 Como se usa en el presente documento, "halo", "haluro" o "halógeno" es un radical de átomo de cloro, bromo, flúor o yodo. Los haluros preferidos son cloro, bromo y flúor. El haluro más preferido es el flúor.

20 Como se usa en el presente documento, "haloalquilo" significa un sustituyente hidrocarburo, que es alquilo, alqueno o alquino cíclico, lineal o ramificado, sustituido con un átomo o átomos de cloro, bromo, flúor o yodo. De estos, los más preferidos son los fluoroalquilos, donde uno o más de los átomos de hidrógeno han sido sustituidos por flúor. Los haloalquilos preferidos son de 1 a aproximadamente 3 carbonos de longitud, son más preferidos los haloalquilos de 1 a aproximadamente 2 carbonos y los más preferidos son de 1 carbono de longitud. El experto en la técnica reconocerá por tanto que tal como se usa en el presente documento, "haloalquilenos" significa a una variante dirradical de haloalquilo, dichos dirradicales pueden actuar como espaciadores entre radicales, otros átomos o entre el anillo parental y otro grupo funcional.

30 Como se usa en el presente documento, "heterociclilo" significa un sistema de anillos cíclico que comprende al menos un heteroátomo en el esqueleto del sistema de anillos. Los heterociclilos pueden incluir múltiples anillos condensados. Los heterociclilos pueden tener cualquier grado de saturación, con la condición de que al menos un anillo en el sistema de anillos no sea aromático. Los heterociclilos pueden estar sustituidos o sin sustituir con uno o más sustituyentes, por ejemplo, alquilo, haluro, alcoxi, aciloxi, amino, amido, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, carboxi, carbonilo, benciloxi, arilo, heteroarilo y otros sustituyentes y se unen a otros grupos a través de cualquier valencia disponible, preferentemente cualquier carbono o nitrógeno disponible. Los heterociclos más preferidos son de 5 a 7 miembros. En los heterociclos monocíclicos de seis miembros, el uno o más heteroátomos se seleccionan de uno hasta tres de O, N o S y cuando el heterociclo es de cinco miembros, preferentemente tiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, N o S. Los ejemplos de heterociclilo incluyen azirino, aziridinilo, azetidino, oxetano, tetano, 1,4,2-ditiazolilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidroisindolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidrocinnolinilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidro[1,3]oxazol[4,5-*b*]piridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, isindolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, piranilo, pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydropiridinilo, oxazinilo, tiazinilo, tiinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, tiomorfolinilo y otros.

45 Como se usa en el presente documento, "amino sustituido" significa un radical amino que está sustituido con uno o dos grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde el alquilo, carbociclilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo se definen como anteriormente.

50 Como se usa en el presente documento, "sulfonamido" significa un grupo alquil-S(O)<sub>2</sub>N-, aril-S(O)<sub>2</sub>N-, heteroaril-S(O)<sub>2</sub>N-, carbociclil-S(O)<sub>2</sub>N- o heterociclil-S(O)<sub>2</sub>N- en el que el alquilo, carbociclilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo es como se describe en el presente documento.

55 Como se usa en el presente documento, cuando se indica que dos grupos están "unidos" o "enlazados" para formar un "anillo", debe entenderse que se forma un enlace entre los dos grupos y puede implicar la sustitución de un átomo de hidrógeno en uno o ambos grupos con el enlace, formando de este modo un anillo carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. El experto en la técnica reconocerá que dichos anillos pueden formarse y se forman fácilmente mediante reacciones químicas rutinarias y está dentro del alcance del experto en la técnica tanto prever dichos anillos como los métodos para su formación. Los anillos preferidos tienen de 3 a 7 miembros, más preferentemente 5 o 6 miembros. Como se usa en la presente memoria el término "anillo" o "anillos", cuando se forma por la combinación de dos radicales, se refiere a anillos heterocíclicos, carbocíclicos, arilo o heteroarilo.

60 Los expertos en la técnica reconocerán que algunas estructuras descritas en el presente documento pueden ser formas de resonancia o tautómeros de compuestos que pueden representarse razonablemente mediante de otras estructuras químicas, incluso en forma cinética; el experto reconoce que dichas estructuras son únicamente una parte muy pequeña de una muestra de dicho compuesto o compuestos. Dichos compuestos están contemplados claramente

dentro del alcance de esta invención, aunque dichas formas de resonancia o tautómeros no estén representadas en el presente documento.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden abarcar varias formas estereoquímicas. Los compuestos abarcan también diastereómeros así como isómeros ópticos, por ejemplo, mezclas de enantiómeros, incluyendo mezclas racémicas, así como enantiómeros y diastereoisómeros individuales, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos. La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales se consigue mediante la aplicación de diversos métodos que son bien conocidos por los expertos en la técnica. A menos que se indique otra cosa, cuando un compuesto divulgado se denomina o se representa por una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa a todos los posibles estereoisómeros del compuesto.

El término "administración" o "administrar" se refiere a un método para dar una dosis de un compuesto o composición farmacéutica que comprende el mismo a un vertebrado o invertebrado, incluyendo un mamífero, un ave, un pez o un anfibio, donde el método es, por ejemplo, por vía oral, por vía subcutánea, por vía intravenosa, por vía intranasal, por vía tópica, por vía transdérmica, por vía intraperitoneal, por vía intramuscular, por vía intrapulmonar, por vía vaginal, por vía rectal, por vía ótica, por vía neuro ótica, por vía intraocular, por vía subconjuntival, mediante inyección en la cámara ocular anterior, por vía intravítrea, por vía intraperitoneal, por vía intratecal, intracísticamente, por vía intrapleural, mediante irrigación de heridas, por vía intrabucal, por vía intraabdominal, por vía intraarticular, por vía intra aural, por vía intrabronquial, por vía intracapsular, por vía intrameningea, mediante inhalación, por vía endotraqueal o mediante instilación endobronquial, mediante instilación directa en las cavidades pulmonares, por vía intraespinal, por vía intrasinovial, por vía intratorácica, mediante irrigación de la toracostomía, por vía epidural, por vía intratimpánica, por vía intracisternal, por vía intravascular, por vía intraventricular, por vía intraósea, mediante irrigación del hueso infectado o mediante aplicación como parte de cualquier mezcla con un dispositivo protésico. El método de administración preferido puede variar dependiendo de diversos factores, por ejemplo, los componentes de la composición farmacéutica, el sitio de la enfermedad, la enfermedad implicada y la gravedad de la enfermedad.

Un "diagnóstico" como se usa en el presente documento es un compuesto, método, sistema o dispositivo que ayuda en la identificación y caracterización de un estado de salud o de enfermedad. El diagnóstico puede usarse en ensayos estándar tal como se conoce en la técnica.

El término "mamífero" se usa en su sentido biológico habitual. Por lo tanto, este incluye específicamente seres humanos, ganado bovino, caballos, perros y gatos, pero también incluye muchas otras especies.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, codisolventes, agentes formadores de complejos, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares, que no son indeseables biológicamente ni de cualquier otra manera. Se conoce bien en la técnica el uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas. Salvo que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También pueden incorporarse ingredientes activos complementarios en las composiciones. Además, se pueden incluir diversos adyuvantes tal como los comúnmente utilizados en la técnica. Estos y otros de dichos compuestos se describen en la bibliografía, por ejemplo, en el Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ. Las consideraciones para la inclusión de diversos componentes en composiciones farmacéuticas se describen, por ejemplo, en Gilman *et al.* (Eds.) (2010); Goodman y Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12ª ed., The McGraw-Hill Companies.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas proporcionados en el presente documento, y que no son indeseables biológicamente ni de ninguna otra manera. En muchos casos, los compuestos proporcionados en el presente documento son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares; en particular se prefieren las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las cuales pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares, específicamente, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. Muchas de estas sales se conocen en la técnica, como se describe en el documento WO 87/05297.

"Solvato" se refiere al compuesto formado por la interacción de un disolvente y un inhibidor de la vía Wnt, un metabolito o una sal del mismo. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, incluyendo los hidratos.

5 "Sujeto" como se usa en el presente documento, se refiere a un ser humano o un mamífero no humano, por ejemplo, un perro, un gato, un ratón, una rata, una vaca, una oveja, un cerdo, una cabra, un primate no humano o un ave, por ejemplo, un pollo, así como cualquier otro vertebrado o invertebrado.

10 "Cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz" de un compuesto que se proporciona en el presente documento es una que es suficiente para conseguir el efecto deseado y puede variar de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de la enfermedad o afección y la potencia del compuesto. "Cantidad terapéuticamente eficaz" también pretende incluir uno o más de los compuestos de Fórmula (I) junto con uno o más de otros agentes que son eficaces para inhibir enfermedades y/o afecciones relacionadas con Wnt. La combinación de los compuestos preferentemente es una combinación sinérgica. La sinergia, como se describe, por ejemplo, por Chou, Cancer Research (2010), 70(2), 440-446, se produce cuando el efecto de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto sumado de los compuestos cuando se administran solos en forma de un único agente. En general, se demuestra más claramente un efecto sinérgico a concentraciones subóptimas de los compuestos. Se apreciará que pueden emplearse distintas concentraciones para profilaxis que para el tratamiento de una enfermedad activa. Esta cantidad también puede depender de la altura, el peso, el sexo, la edad y el historial médico del paciente.

20 Un efecto terapéutico alivia, hasta cierto punto, uno o más de los síntomas de la enfermedad e incluye curar una enfermedad. "Curación" significa que se eliminan los síntomas de la enfermedad activa. Sin embargo, pueden existir ciertos efectos a largo plazo o permanentes de la enfermedad incluso después de obtenerse una curación (tal como daño tisular extenso).

25 "Tratar", "tratamiento" o "que trata", como se usa en el presente documento, se refiere a administrar un compuesto o composición farmacéutica como se proporciona en el presente documento para fines terapéuticos. La expresión "tratamiento terapéutico" se refiere a administrar tratamiento a un paciente que ya padece una enfermedad, lo que provoca un efecto terapéuticamente beneficioso, tal como la mejora de los síntomas existentes, la prevención de síntomas adicionales, la mejora o prevención de las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, el retraso o la prevención del desarrollo adicional de un trastorno y/o la reducción de la gravedad de los síntomas que se desarrollarán o se espera que se desarrollen.

35 "Elución de fármaco" y/o liberación controlada, como se usa en el presente documento, se refiere a todos y cada uno de los mecanismos, por ejemplo, difusión, migración, permeación y/o desorción mediante los cuales el uno o varios fármacos incorporados en el material que eluye fármaco pasan desde el mismo con el tiempo al tejido corporal circundante.

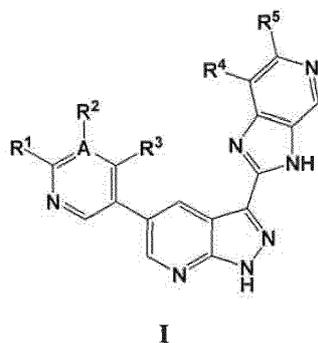
40 "Material que eluye fármaco" y/o material de liberación controlada, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier material natural, sintético o semisintético capaz de adquirir y retener una forma o configuración deseada, y al que se pueden incorporar uno o más fármacos y desde el cual el uno o varios fármacos incorporados se pueden eluir con el tiempo.

45 "Fármaco eluible", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier fármaco o combinación de fármacos que tiene la capacidad de pasar, con el tiempo, desde el material que eluye fármaco en el que está incorporado a las zonas circundantes del cuerpo.

### Compuestos

50 Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden usarse como agentes antiproliferativos, por ejemplo, agentes anticancerígenos y antiangiogénicos y/o como inhibidores de la vía de señalización Wnt, por ejemplo, para tratar enfermedades o trastornos asociados con la señalización Wnt aberrante. Además, pueden usarse los compuestos como inhibidores de una o más cinasas, receptores de cinasa o complejos de cinasa. Dichos compuestos y composiciones también son útiles para controlar la proliferación celular, la diferenciación y/o la apoptosis.

55 Algunas realizaciones de la presente invención incluyen compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de Fórmula (I):



En realizaciones de Fórmula I,  $R^2$  es  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$  o  $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ .

5 En realizaciones de Fórmula I,  $R^1$  y  $R^3$  son H.

En realizaciones de Fórmula I,  $R^4$  es  $-\text{fenil}(\text{R}^{13})_q$  o  $-\text{heteroaril}(\text{R}^{16})_q$ .

En realizaciones de Fórmula I,  $R^5$  es H.

10 En realizaciones de Fórmula I, cada  $R^6$  es un sustituyente unido al anillo de arilo y seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H,  $-\text{alquilo C}_{1-9}$ , haluro,  $\text{CF}_3$  y CN.

15 En realizaciones de Fórmula I,  $R^8$  es un sustituyente unido al anillo de heterociclilo y seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H, haluro,  $-(\text{alquil C}_{1-3})_n\text{arilR}^6$ , y  $-\text{alquilo C}_{1-4}$ .

En realizaciones de Fórmula I, cada  $R^9$  está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H,  $-\text{alquilo C}_{1-9}$ ,  $-(\text{alquilo C}_{1-3})_n\text{arilo}(\text{R}^6)_q$ ,  $-(\text{alquil C}_{1-3})_n\text{carbociclilo}$ , y  $-(\text{alquil C}_{1-9})\text{N}(\text{R}^{16})_2$ .

20 En algunas realizaciones de Fórmula I, dos  $R^9$  adyacentes se pueden tomar conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo  $(\text{R}^{17})_q$ .

25 En realizaciones de Fórmula I, cada  $R^{13}$  es un sustituyente unido al anillo de arilo y seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H, haluro,  $-\text{CF}_3$ , CN,  $-(\text{alquil C}_{1-3})_n\text{heterociclilo}(\text{R}^8)_q$ ,  $-(\text{alquil C}_{1-9})_n\text{N}(\text{R}^9)_2$  y  $-(\text{alquil C}_{1-9})_n\text{NHSO}_2\text{R}^{18}$ .

30 En realizaciones de Fórmula I, cada  $R^{15}$  es un sustituyente unido al anillo de heteroarilo y seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H,  $\text{alquilo C}_{1-3}$ , haluro,  $-\text{CF}_3$ , CN,  $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo C}_{1-3})$ ,  $-(\text{alquil C}_{1-9})_n\text{N}(\text{R}^9)_2$  y  $-(\text{alquil C}_{1-9})_n\text{NHSO}_2\text{R}^{18}$ .

En realizaciones de Fórmula I, cada  $R^{16}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y  $\text{alquilo C}_{1-3}$ .

35 En realizaciones de Fórmula I, cada  $R^{17}$  es un sustituyente unido al anillo de heterociclilo y seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H,  $-(\text{alquil C}_{1-9})_n\text{arilo}(\text{R}^6)_q$ , y  $-\text{alquilo C}_{1-9}$ .

En realizaciones de Fórmula I, cada  $R^{18}$  es un  $\text{alquilo C}_{1-3}$ .

40 En realizaciones de Fórmula I, A es N o C.

En realizaciones de Fórmula I, existe la condición de que si A es N, entonces  $R^2$  es nulo;

En realizaciones de Fórmula I, cada q es un número entero de 1 a 5.

45 En realizaciones de Fórmula I, cada n es un número entero de 0 o 1.

En algunas realizaciones de Fórmula I, A es C.

50 En algunas realizaciones de Fórmula I, A es N y  $R^2$  es nulo.

En algunas realizaciones de Fórmula I, A es N; y  $R^1$  y  $R^3$  son ambos H.

En algunas realizaciones de Fórmula I, arilo es fenilo.

En algunas realizaciones de Fórmula I, heteroarilo es piridinilo.

En algunas realizaciones de Fórmula I, heterociclilo se selecciona entre el grupo que consiste en azetidino, pirrolidino, morfolino, piperazino y piperidino.

5 En algunas realizaciones de Fórmula I, R<sup>9</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, Me, Et, -CH<sub>2</sub>fenilo y -CH<sub>2</sub>carbociclilo.

En algunas realizaciones de Fórmula I, R<sup>4</sup> es fenil(R<sup>13</sup>)<sub>q</sub>.

10 En algunas realizaciones de Fórmula I, R<sup>4</sup> es -heteroaril(R<sup>15</sup>)<sub>q</sub>.

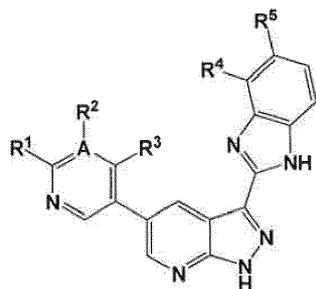
En algunas realizaciones de Fórmula I, R<sup>13</sup> es un sustituyente unido al fenilo que comprende un átomo de flúor.

15 En algunas realizaciones de Fórmula I, R<sup>13</sup> es dos sustituyentes cada uno de ellos unido al fenilo que comprende un átomo de flúor y cualquiera de un -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub> o un -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>.

En algunas realizaciones de Fórmula I, el heterociclilo se selecciona entre el grupo que consiste en piperazino y piperidino.

20 En algunas realizaciones de Fórmula I, el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, furilo, tiofenilo e imidazolilo; y R<sup>15</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> o haluro.

25 Algunas realizaciones de la presente invención incluyen compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de Fórmula (II):



II

En realizaciones de Fórmula II, es -CH<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub> o -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>.

30 En realizaciones de Fórmula II, R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son H.

En algunas realizaciones de Fórmula II, existe la condición de que si A es N, entonces R<sup>2</sup> es nulo.

35 En realizaciones de Fórmula II, R<sup>4</sup> es -fenil(R<sup>13</sup>)<sub>q</sub> o -heteroaril(R<sup>15</sup>)<sub>q</sub>. En realizaciones de Fórmula II, R<sup>5</sup> es H.

En realizaciones de Fórmula II, cada R<sup>6</sup> es un sustituyente unido al anillo de arilo y seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H, -alquilo C<sub>1-9</sub>, haluro, CF<sub>3</sub> y CN.

40 En realizaciones de Fórmula II, cada R<sup>8</sup> es un sustituyente unido al anillo de heterociclilo y seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H, haluro, -(alquil C<sub>1-3</sub>)<sub>n</sub>arilo(R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>, y -alquilo C<sub>1-4</sub>.

En realizaciones de Fórmula II, cada R<sup>9</sup> está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H, -alquilo C<sub>1-9</sub>, -(alquil C<sub>1-3</sub>)<sub>n</sub>arilo(R<sup>6</sup>)<sub>q</sub>, -(alquil C<sub>1-3</sub>)<sub>n</sub>carbociclilo, y -(alquil C<sub>1-9</sub>)N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>.

45 En algunas realizaciones de Fórmula II, dos R<sup>9</sup> adyacentes se pueden tomar conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo (R<sup>17</sup>)<sub>q</sub>.

50 En realizaciones de Fórmula II, cada R<sup>13</sup> es un sustituyente unido al anillo de arilo y seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H, haluro, -CF<sub>3</sub>, CN, -(alquil C<sub>1-3</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo(R<sup>8</sup>)<sub>q</sub>, -(alquil C<sub>1-9</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub> y -(alquil C<sub>1-9</sub>)<sub>n</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>.

## ES 2 752 192 T3

En realizaciones de Fórmula II, cada  $R^{15}$  es un sustituyente unido al anillo de heteroarilo y seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-3}$ , haluro,  $-CF_3$ , CN,  $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-3})$ ,  $-(\text{alquil } C_{1-9})_nN(R^9)_2$  y  $-(\text{alquil } C_{1-9})_nNHSO_2R^{18}$ .

5 En realizaciones de Fórmula II, cada  $R^{16}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo  $C_{1-3}$ .

En realizaciones de Fórmula II, cada  $R^{17}$  es un sustituyente unido al anillo de heterociclilo y seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H,  $-(\text{alquil } C_{1-9})_n\text{arilo}(R^6)_q$ , y  $-\text{alquilo } C_{1-9}$ .

10

En realizaciones de Fórmula II, cada  $R^{18}$  es un alquilo  $C_{1-3}$ .

En realizaciones de Fórmula II, A es N o C.

15 En realizaciones de Fórmula II, existe la condición de que si A es N, entonces  $R^2$  es nulo.

En realizaciones de Fórmula II, cada q es un número entero de 1 a 5.

En realizaciones de Fórmula II, cada n es un número entero de 0 o 1.

20

En algunas realizaciones de Fórmula II, A es C.

En algunas realizaciones de Fórmula II, A es N y  $R^2$  es nulo.

25 En algunas realizaciones de Fórmula II, A es N; y  $R^1$  y  $R^3$  son ambos H.

En algunas realizaciones de Fórmula II, arilo es fenilo.

En algunas realizaciones de Fórmula II, heteroarilo es piridinilo.

30

En algunas realizaciones de Fórmula II, heterociclilo se selecciona entre el grupo que consiste en azetidínulo, pirrolidínulo, morfolínulo, piperazínulo y piperidínulo.

En realizaciones de Fórmula II,  $R^2$  es  $-\text{CH}_2N(R^9)_2$  o  $-N(R^9)_2$ .

35

En algunas realizaciones de Fórmula II,  $R^9$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, Me, Et,  $-\text{CH}_2\text{fenilo}$  y  $-\text{CH}_2\text{carbociclilo}$ .

En algunas realizaciones de Fórmula II,  $R^4$  es  $\text{fenil}(R^{13})_q$ .

40

En algunas realizaciones de Fórmula II,  $R^4$  es  $-\text{heteroaril}(R^{15})_q$ .

En algunas realizaciones de Fórmula II,  $R^{13}$  es un sustituyente unido al fenilo que comprende un átomo de flúor.

45 En algunas realizaciones de Fórmula II,  $R^{13}$  es dos sustituyentes cada uno de ellos unido al fenilo que comprende un átomo de flúor y cualquiera de un  $-(\text{CH}_2)_nN(R^5)_2$  o un  $-(\text{CH}_2)_nNHSO_2R^{18}$ .

En algunas realizaciones de Fórmula II, el heterociclilo se selecciona entre el grupo que consiste en piperazínulo y piperidínulo.

50

En algunas realizaciones de Fórmula II, el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, furilo, tiofenilo e imidazolilo; y  $R^{15}$  es alquilo  $C_{1-3}$  o haluro.

En algunas realizaciones de cualquiera de la Fórmula I o II,  $R^2$  es  $-\text{NH}(\text{alquilo } C_{1-3})$ .

55

En algunas realizaciones de cualquiera de la Fórmula I o II,  $R^2$  es  $-N(\text{alquilo } C_{1-3})_2$ .

En algunas realizaciones de cualquiera de la Fórmula I o II,  $R^2$  es  $-\text{NH}_2$ .

60 En algunas realizaciones de cualquiera de la Fórmula I o II,  $R^4$  es piridinilo.

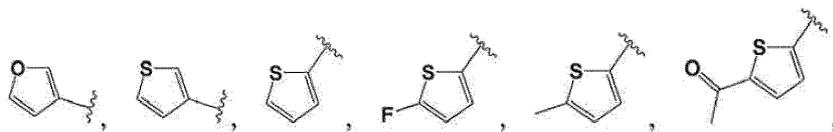
En algunas realizaciones de cualquiera de la Fórmula I o II,  $R^4$  es furilo.

En algunas realizaciones de cualquiera de la Fórmula I o II,  $R^4$  es tiofenilo.

65

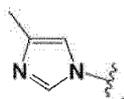
En algunas realizaciones de cualquiera de la Fórmula I o II,  $R^4$  es imidazolilo.

En algunas realizaciones de cualquiera de la Fórmula I o II, R<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:



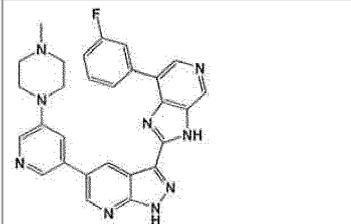
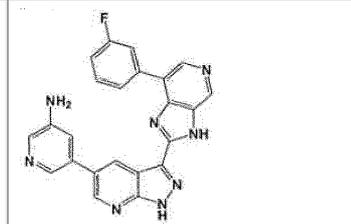
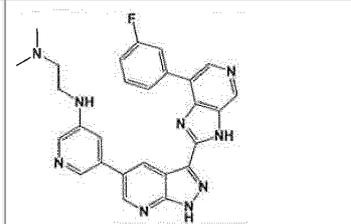
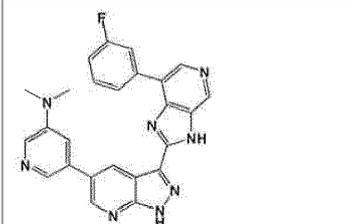
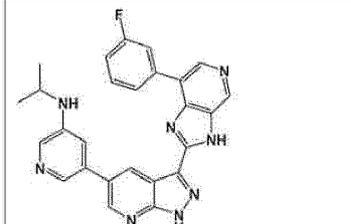
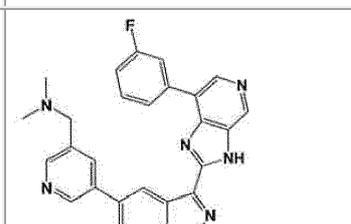
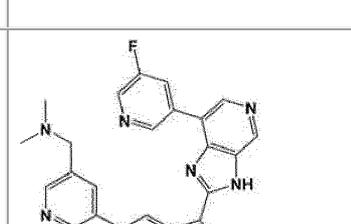
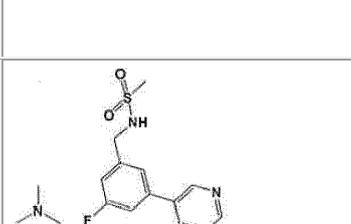
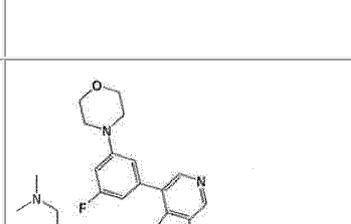
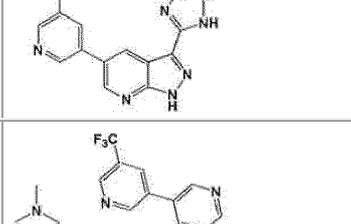
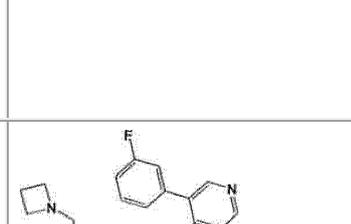
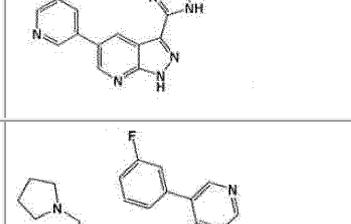
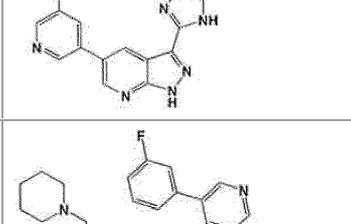
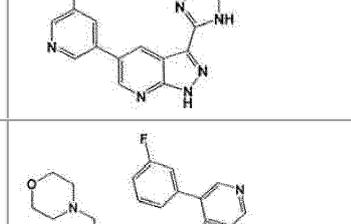
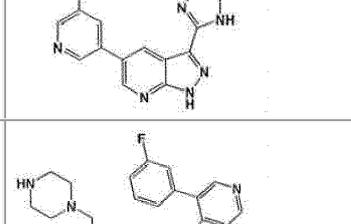
5

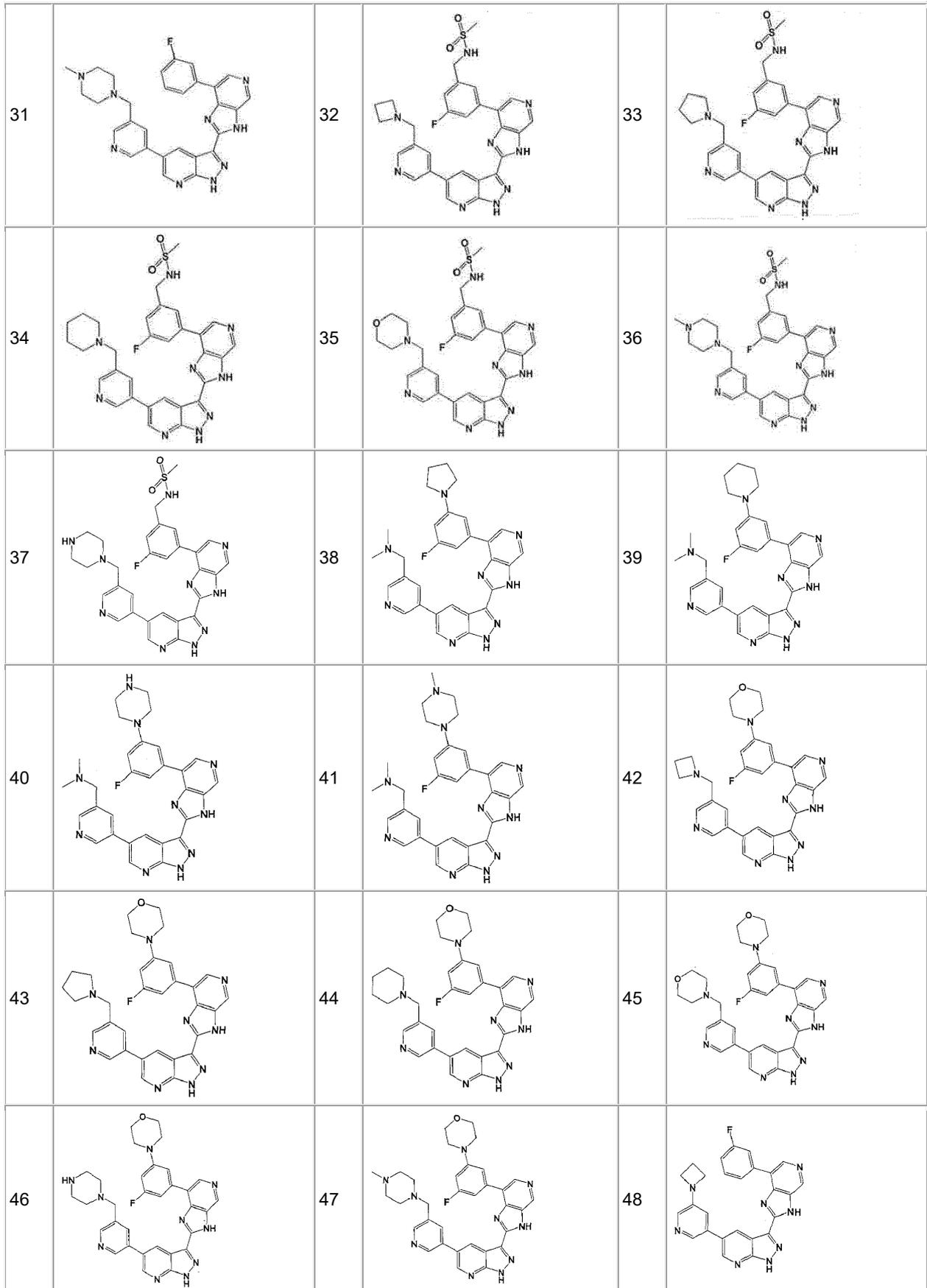
y

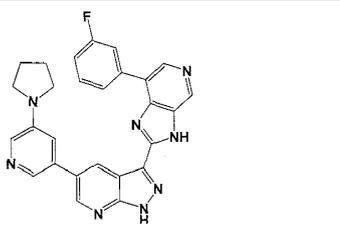
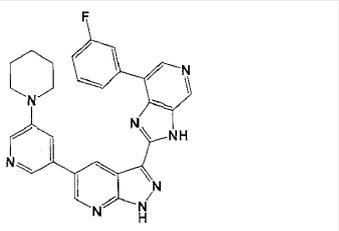
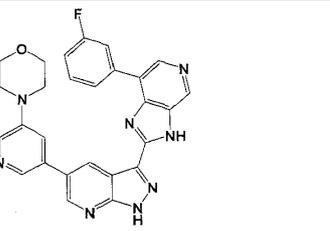
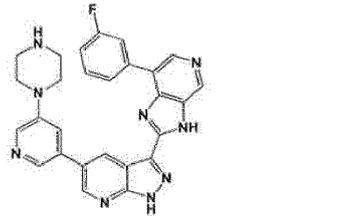
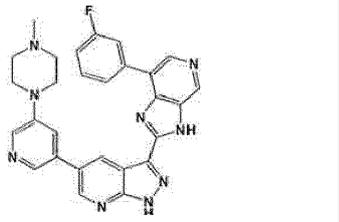
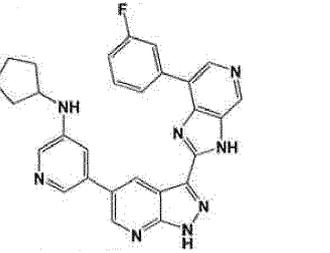
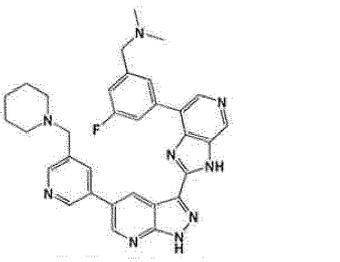
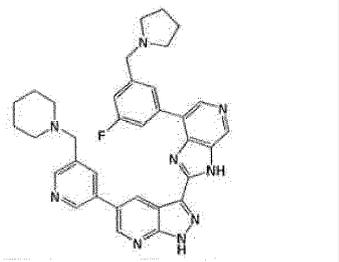
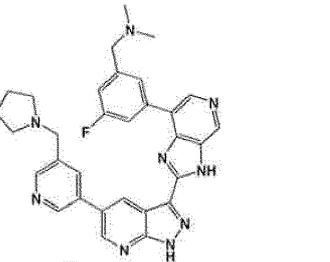
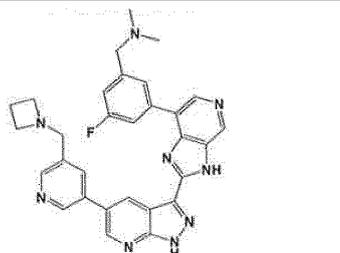
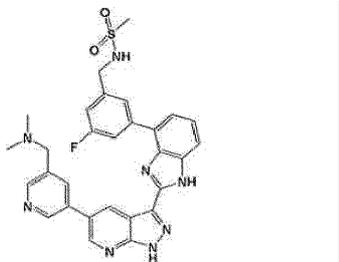
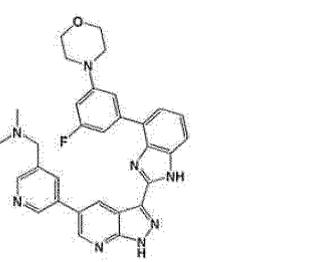


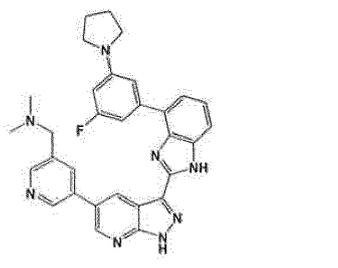
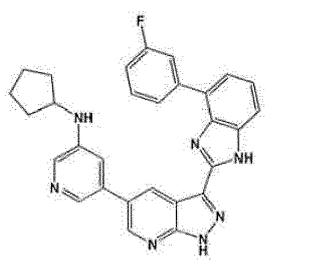
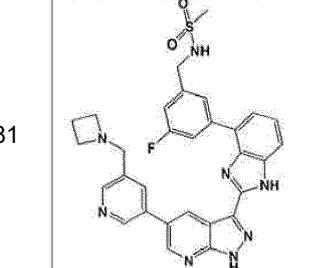
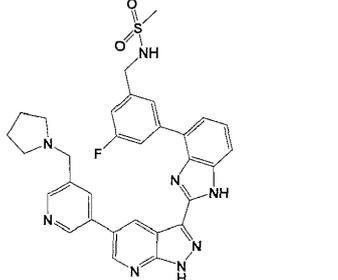
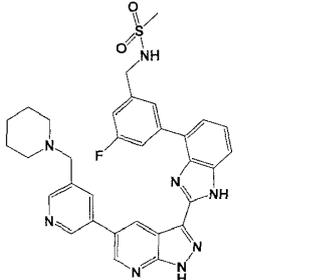
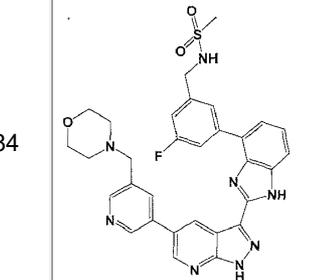
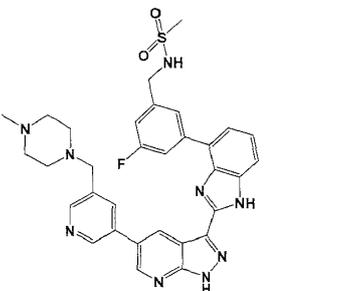
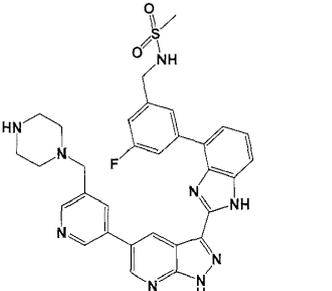
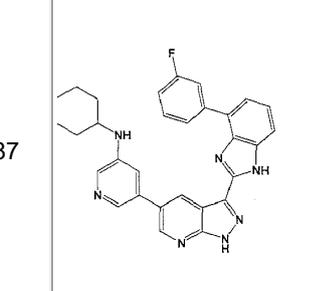
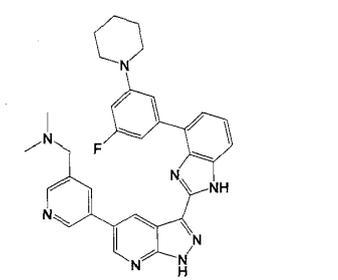
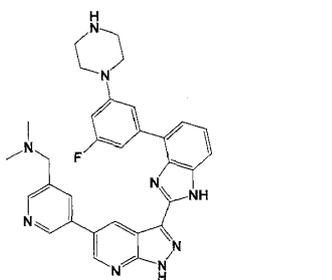
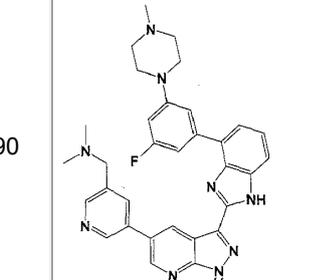
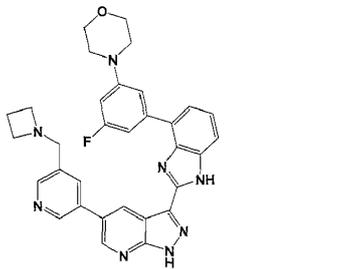
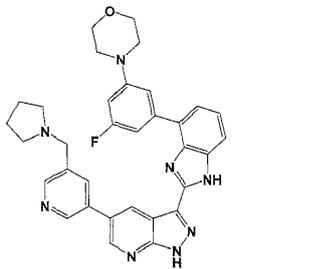
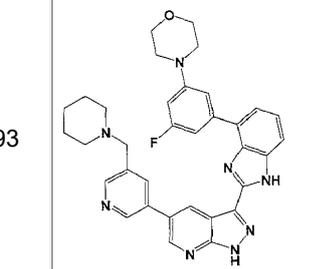
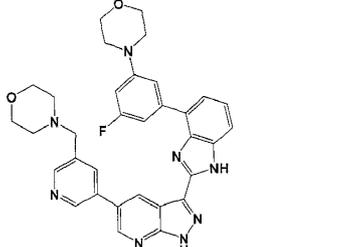
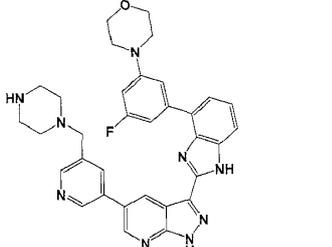
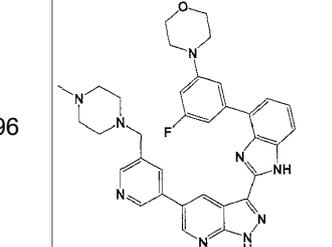
- 10 En algunas realizaciones de cualquiera de la Fórmula I o II, R<sup>13</sup> es 1-2 átomos de flúor.  
 En algunas realizaciones de cualquiera de la Fórmula I o II, R<sup>13</sup> es -(alquil C<sub>1-6</sub>)NHSO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>.  
 En algunas realizaciones de cualquiera de la Fórmula I o II, R<sup>13</sup> es -(alquil C<sub>1-4</sub>)NHSO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>.  
 15 En algunas realizaciones de cualquiera de la Fórmula I o II, R<sup>13</sup> es -(alquil C<sub>1-2</sub>)NHSO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>.  
 En algunas realizaciones de cualquiera de la Fórmula I o II, R<sup>13</sup> es -CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>.  
 20 En algunas realizaciones de cualquiera de la Fórmula I o II, R<sup>13</sup> es -CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.  
 En algunas realizaciones de cualquiera de la Fórmula I o II, R<sup>13</sup> es 2 sustituyentes que consisten en 1 átomo de flúor y -(alquil C<sub>1-6</sub>)NHSO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>.  
 25 En algunas realizaciones de cualquiera de la Fórmula I o II, R<sup>13</sup> es 2 sustituyentes que consisten en 1 átomo de flúor y -CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>.  
 En algunas realizaciones de cualquiera de la Fórmula I o II, R<sup>15</sup> es Me.  
 30 En algunas realizaciones de cualquiera de la Fórmula I o II, R<sup>15</sup> es haluro.  
 En algunas realizaciones de cualquiera de la Fórmula I o II, R<sup>15</sup> es flúor.  
 En algunas realizaciones de cualquiera de la Fórmula I o II, R<sup>15</sup> es -C(=O)(alquilo C<sub>1-3</sub>).  
 35 En algunas realizaciones de cualquiera de la Fórmula I o II, q es un número entero comprendido de 1 a 5, preferentemente 1 o 3, más preferentemente 1-2.  
 En algunas realizaciones de cualquiera de la Fórmula I o II, A es C; R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son H; R<sup>2</sup> es amino; R<sup>4</sup> es -fenilo(R<sup>13</sup>)<sub>q</sub> o -heteroarilo(R<sup>15</sup>)<sub>q</sub>; q es 1 o 2; R<sup>15</sup> es H; R<sup>13</sup> es 1-2 átomos de flúor; y el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridina, furano y tiofeno.  
 40 En algunas realizaciones de cualquiera de la Fórmula I o II, A es C; R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son H; R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>; R<sup>4</sup> es -heteroarilo(R<sup>15</sup>)<sub>q</sub> o -fenilo(R<sup>13</sup>)<sub>q</sub>; q es 1 o 2; R<sup>15</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, F, Me y -C(=O)Me; R<sup>13</sup> es 1-2 átomos de flúor; los dos R<sup>9</sup> están unidos para forman un anillo de heterociclilo de cinco miembros; y el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridina, furano y tiofeno.  
 45 También se contemplan las sales farmacéuticamente aceptables de todas las realizaciones anteriores.  
 50 Los compuestos ilustrativos de las Fórmulas (I) y (II) se muestran en la Tabla 1.

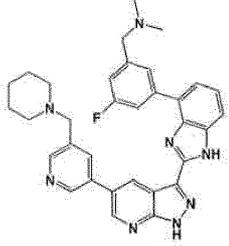
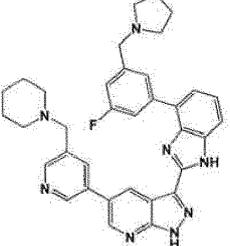
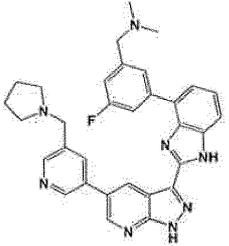
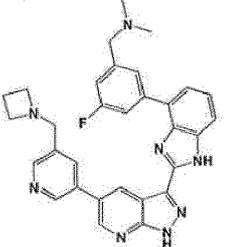
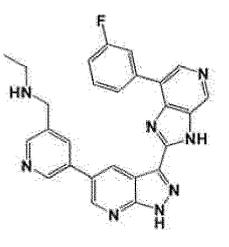
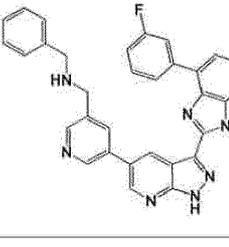
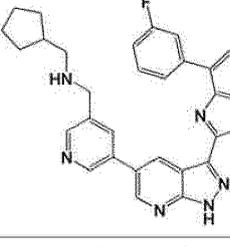
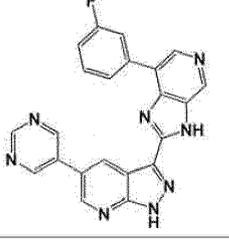
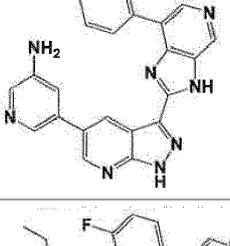
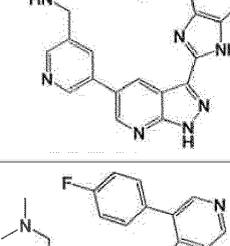
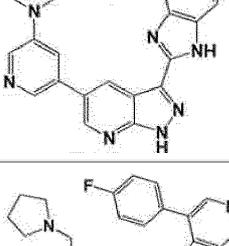
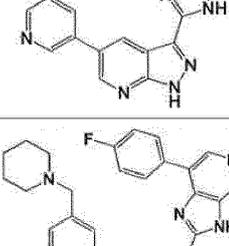
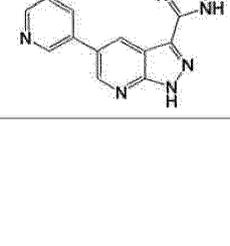
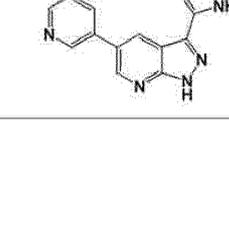
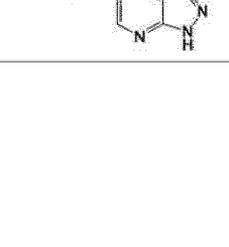
Tabla 1.

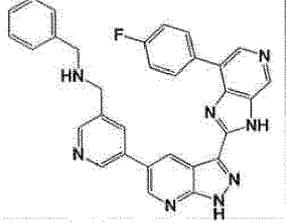
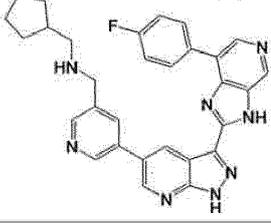
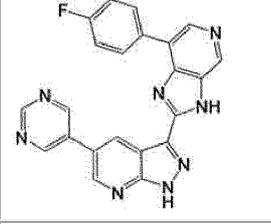
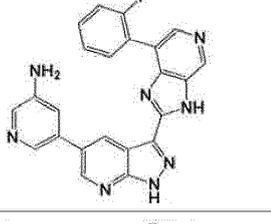
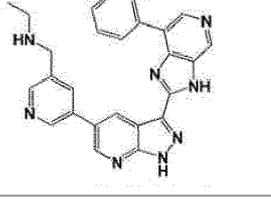
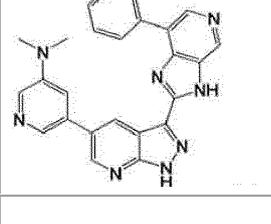
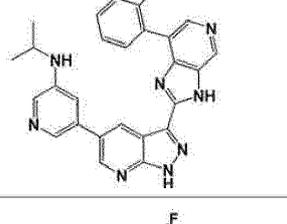
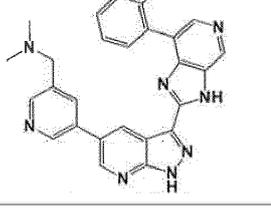
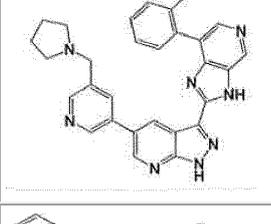
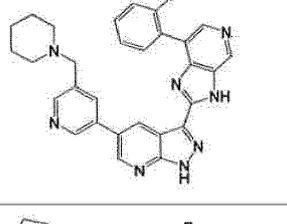
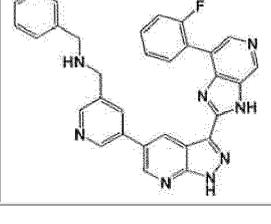
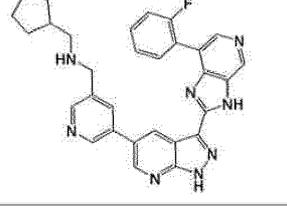
4		5		6	
7				9	
				18	
		20			
22				24	
25		26		27	
28		29		30	

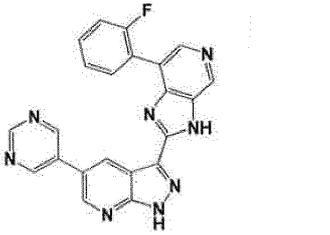
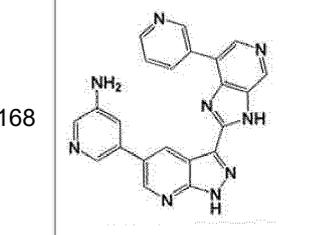
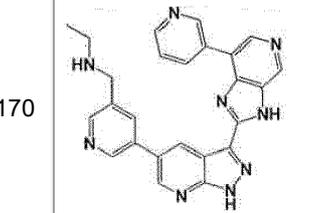
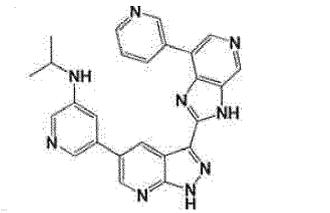
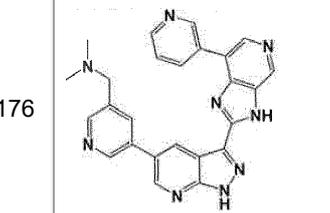
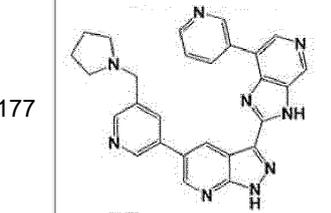
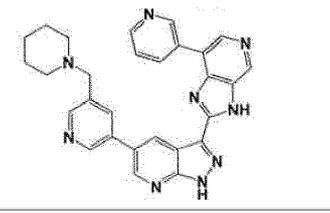
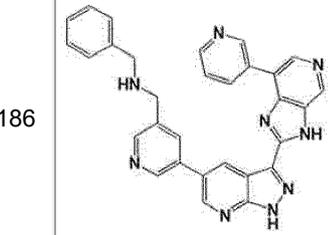
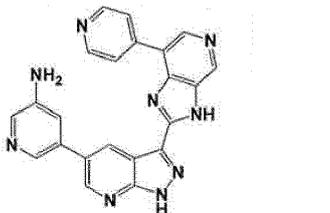


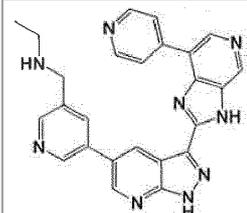
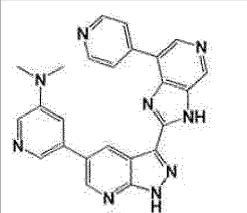
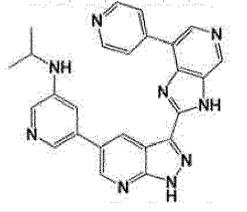
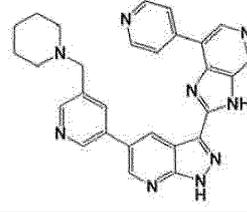
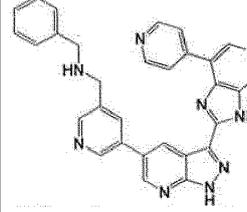
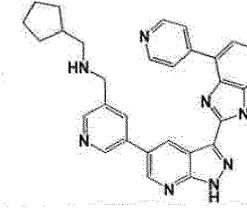
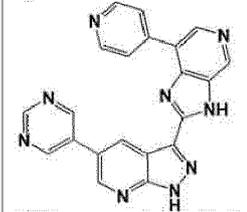
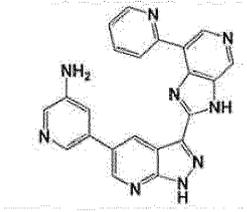
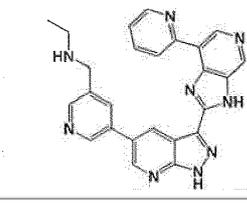
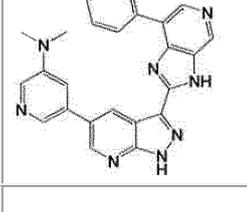
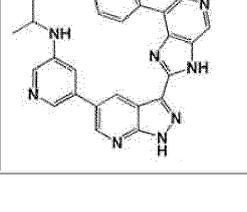
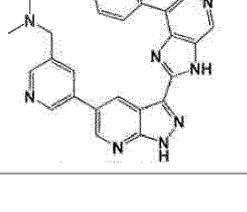
49		50		51	
52		53			
				60	
61		62		63	
64					
		77		78	

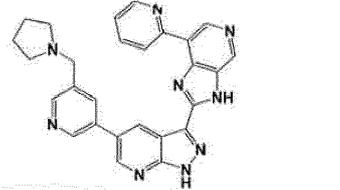
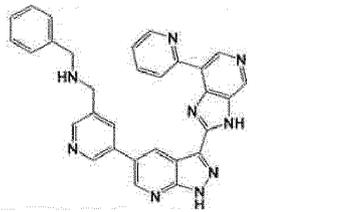
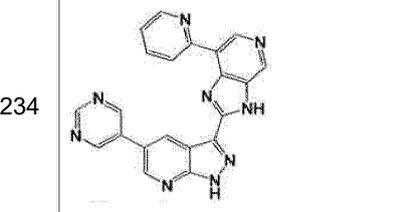
79		80		81	
82		83		84	
85		86		87	
88		89		90	
91		92		93	
94		95		96	

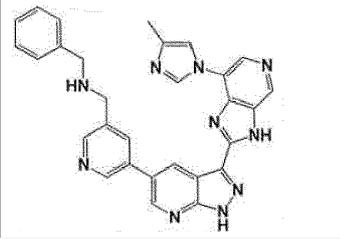
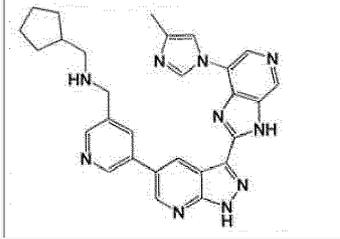
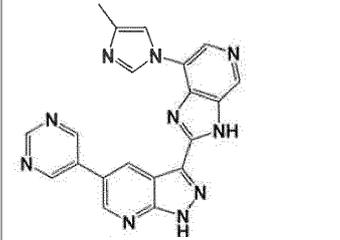
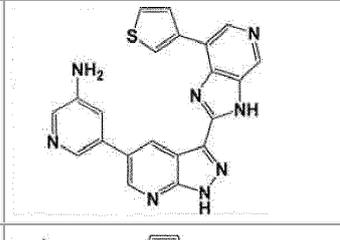
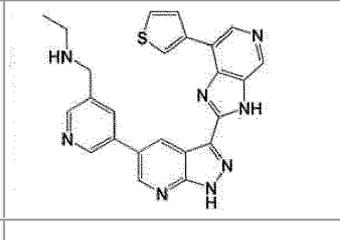
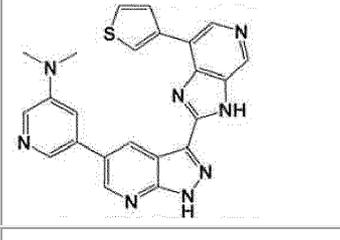
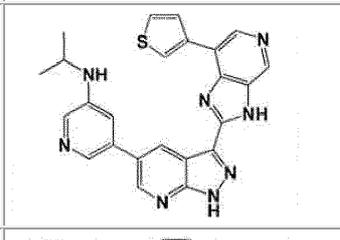
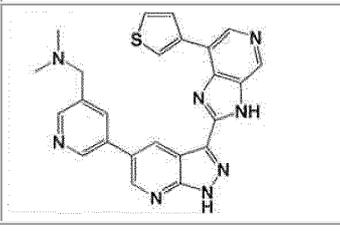
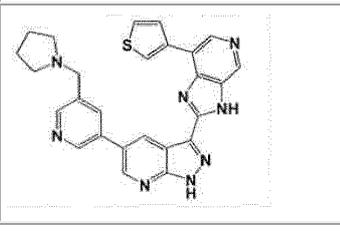
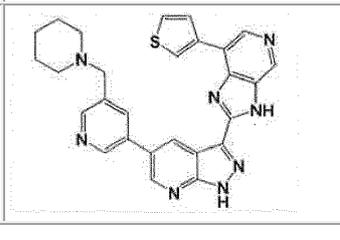
103		104		105	
106				108	
118		119		120	
		122			
		125		126	
130		131		132	
133					

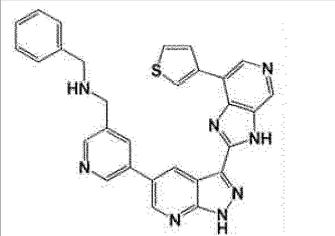
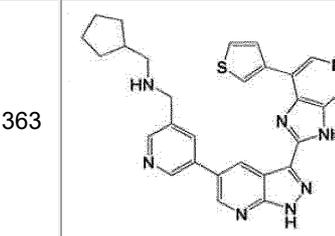
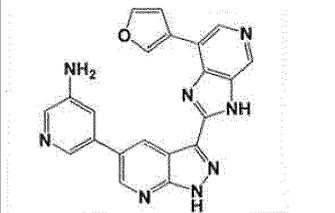
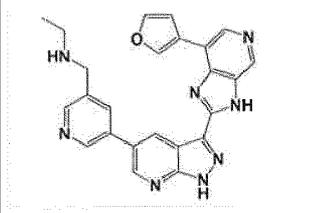
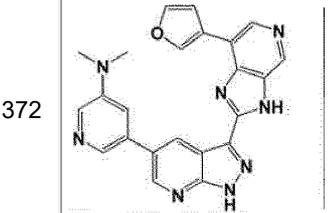
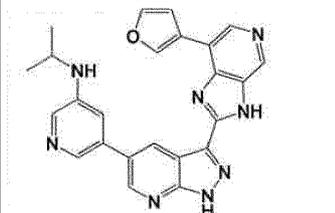
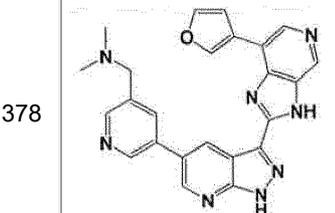
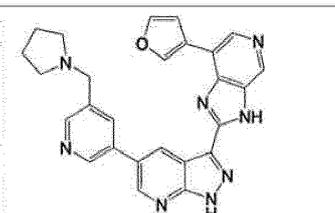
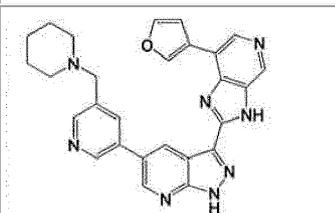
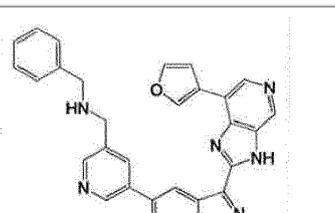
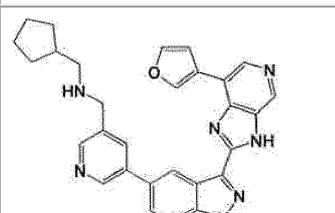
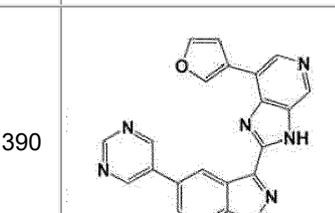
				141	
142		143			
145					
148		149			
				153	
154		155		156	
		164		165	

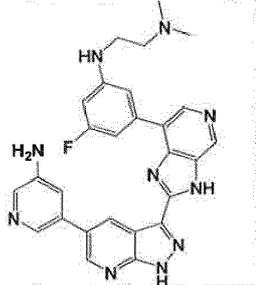
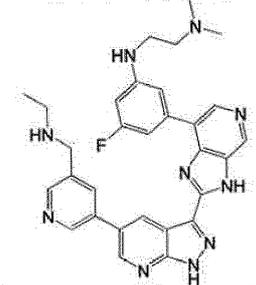
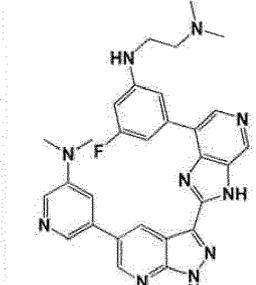
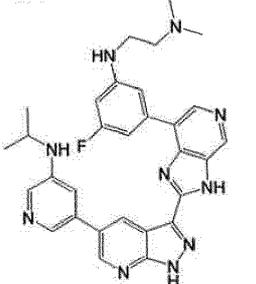
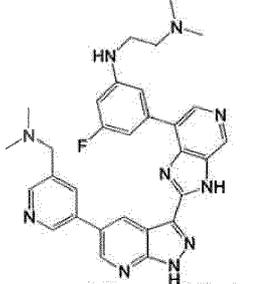
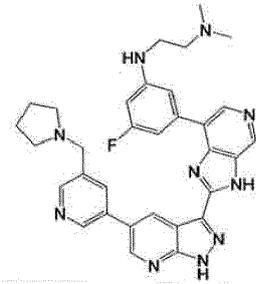
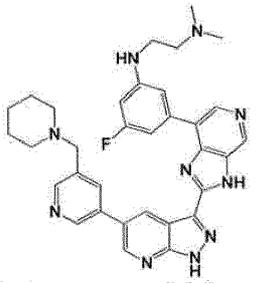
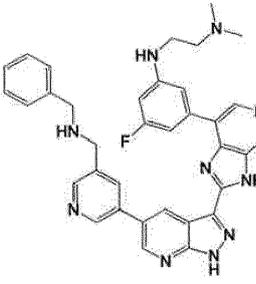
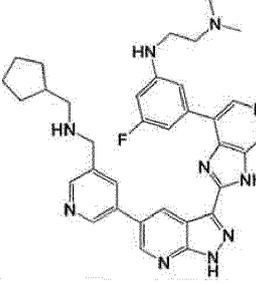
166			168		
		170		171	
175		176		177	
178					
			186		
187		188			
190					

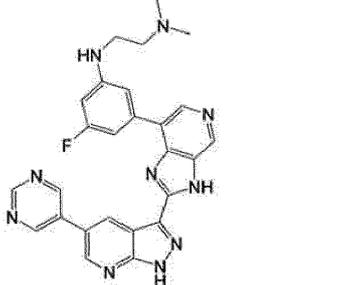
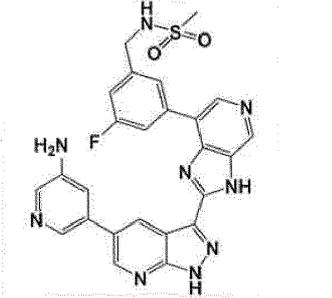
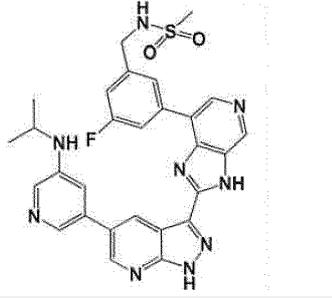
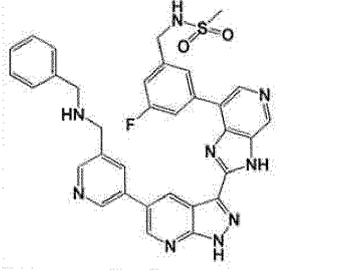
193		194			
				198	
199		200		201	
		209		210	
211				213	
				216	
217					
		221		222	

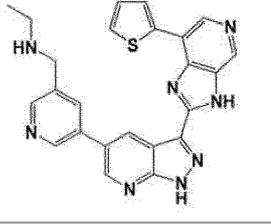
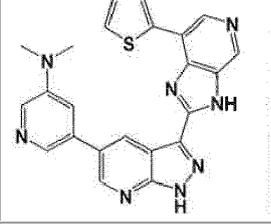
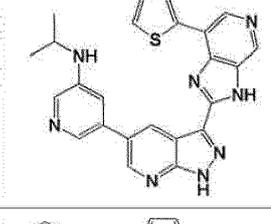
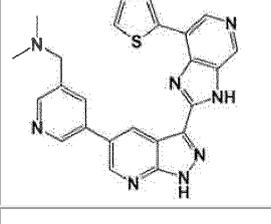
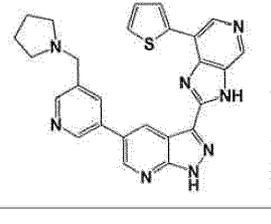
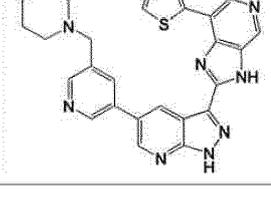
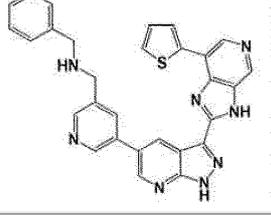
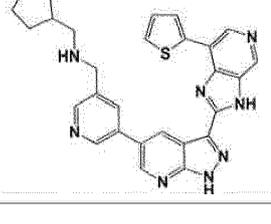
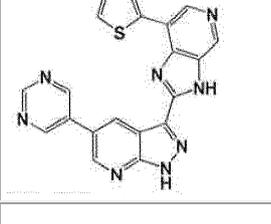
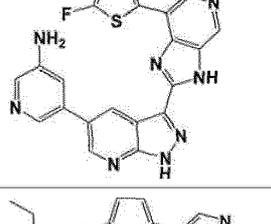
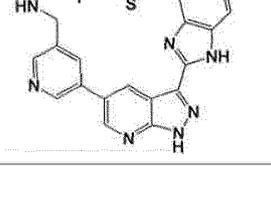
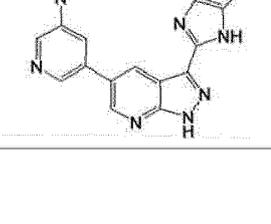
223		224		
232		233		
			234	
			264	
			267	
268				
			273	
274		275	276	

		284		285	
286					
				342	
				345	
346					
				351	
352		353		354	

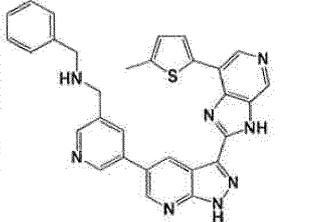
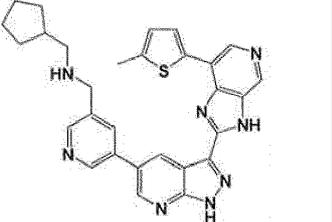
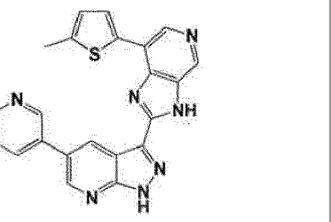
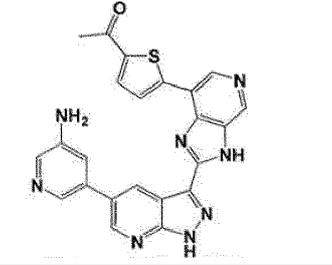
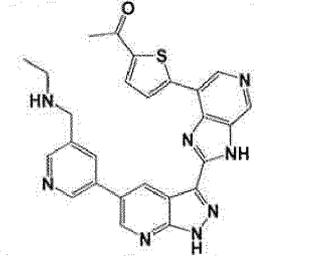
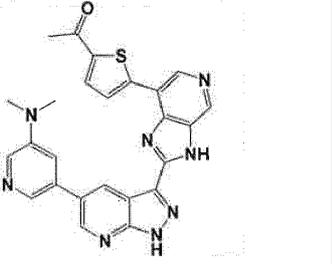
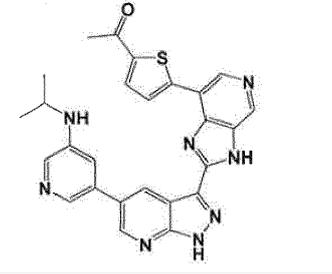
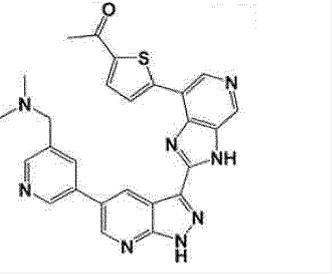
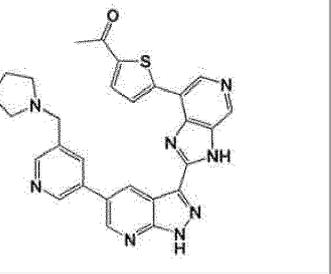
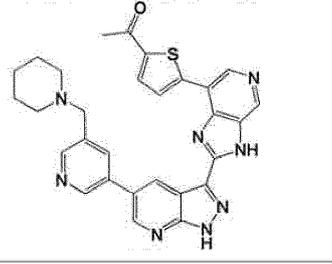
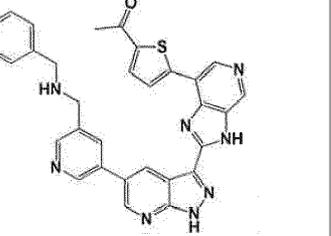
		362		363	
364					
		368			
		371		372	
		377		378	
379		380			
388		389		390	

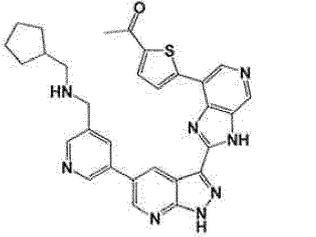
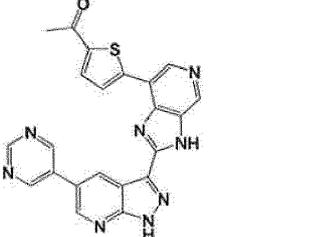
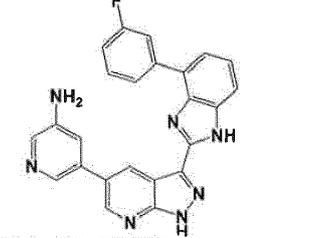
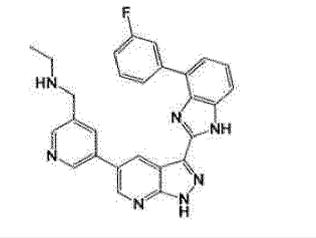
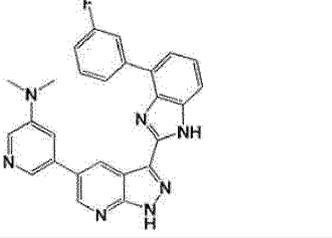
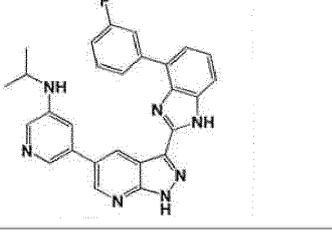
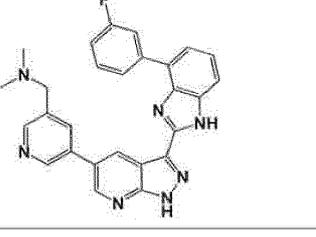
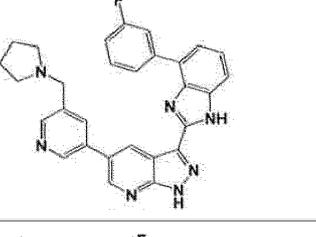
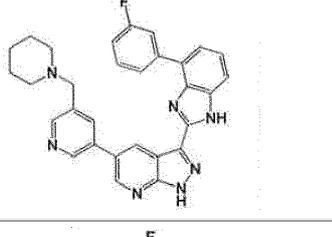
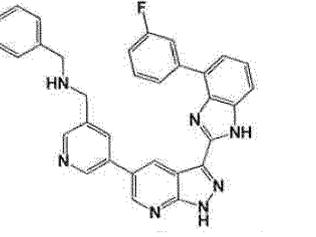
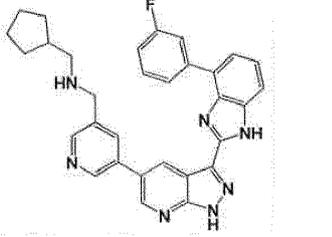
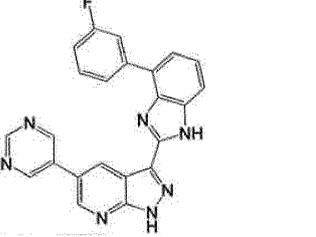
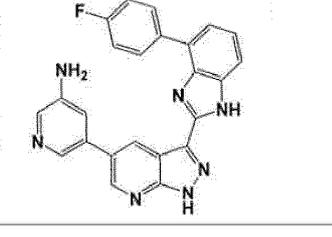
394				396	
397					
				402	
403		404		405	
		413		414	

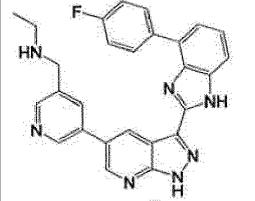
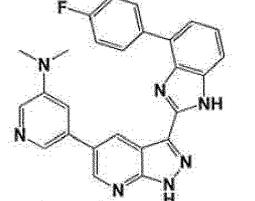
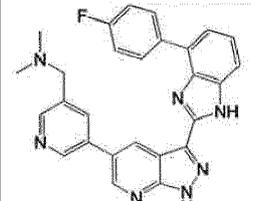
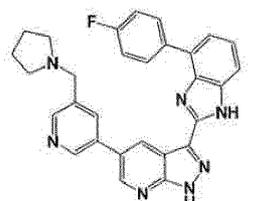
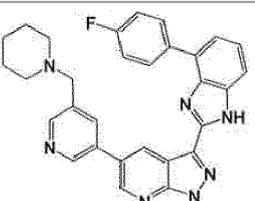
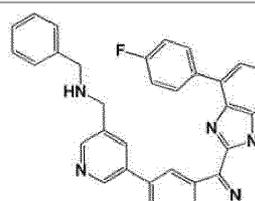
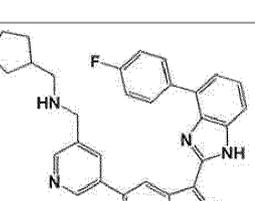
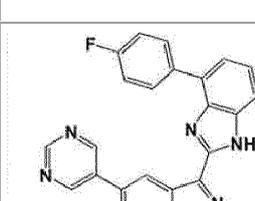
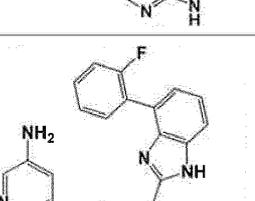
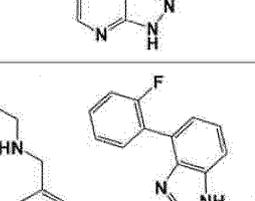
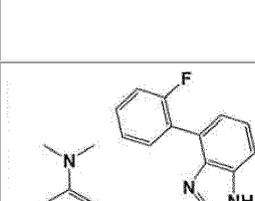
415			
		419	
		422	423
		428	
436		437	438
442			

445		446			
451		452		453	
454					
				462	
463		464			
				468	
				471	
472					

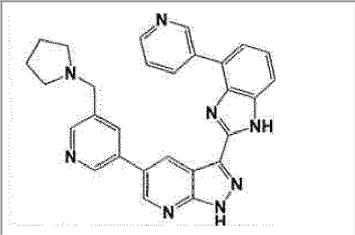
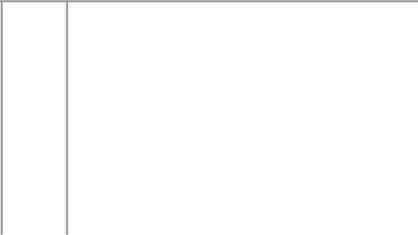
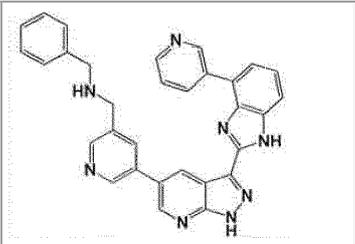
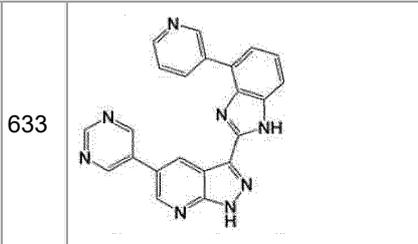
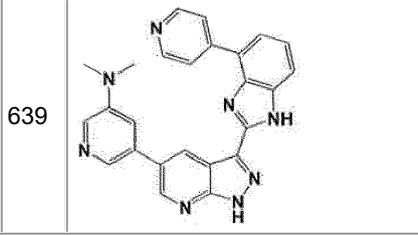
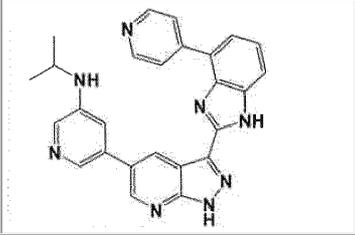
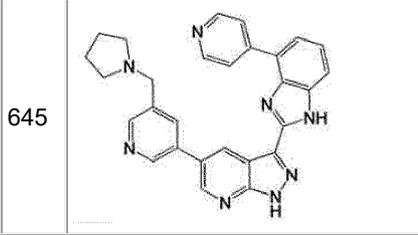
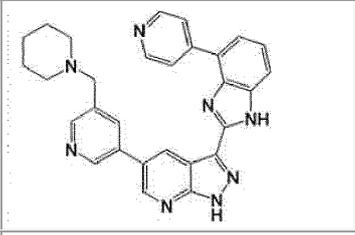
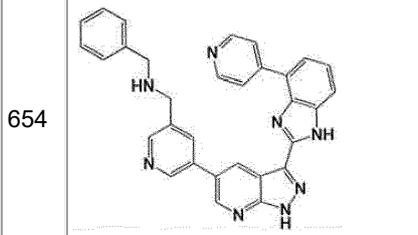
				477	
478		479		480	
		488		489	
490					
		494			
		497		498	
		503		504	
505		506			

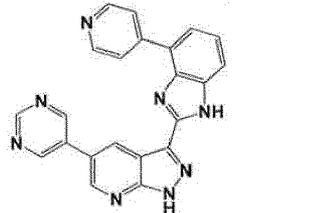
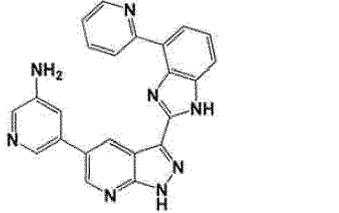
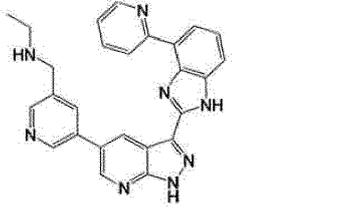
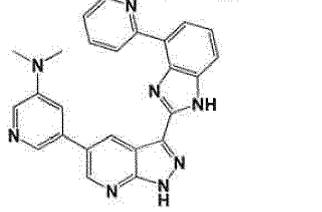
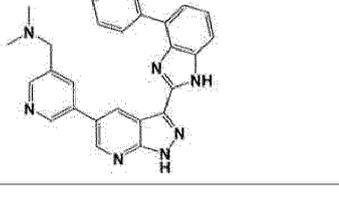
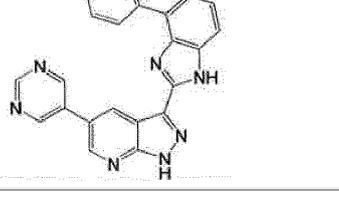
514		515		516	
520					
523		524			
529		530		531	
532					
				540	

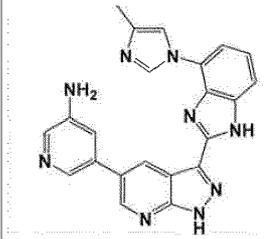
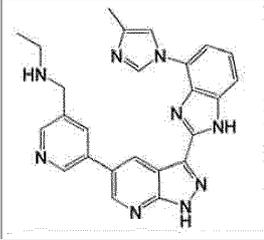
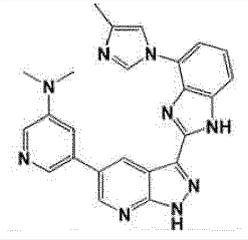
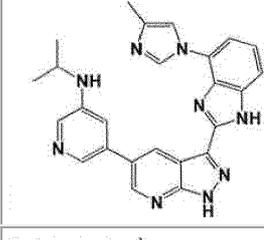
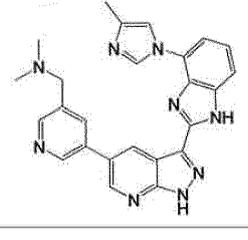
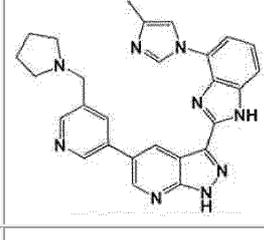
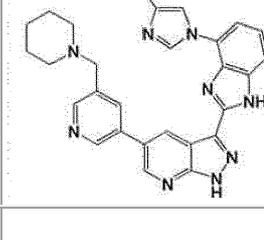
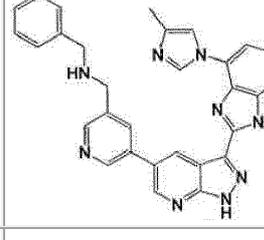
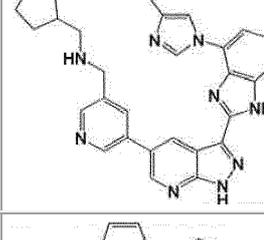
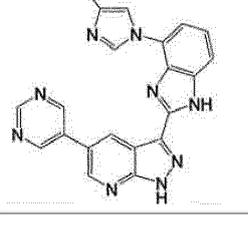
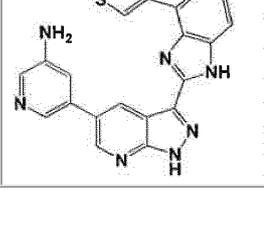
541		542			
544					
547		548			
		551		552	
553		554			
562		563		564	
		566			

		569		570	
574		575		576	
577					
				585	
586		587			
589					
592		593			

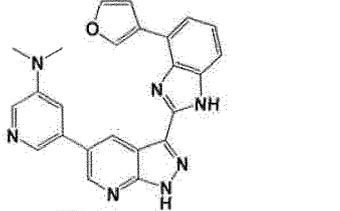
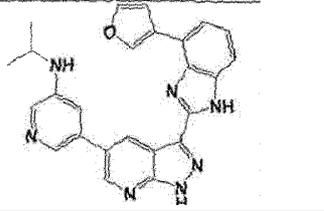
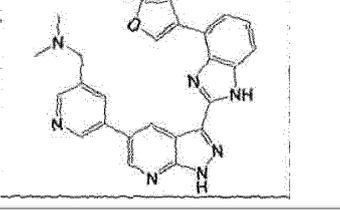
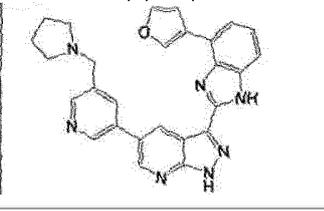
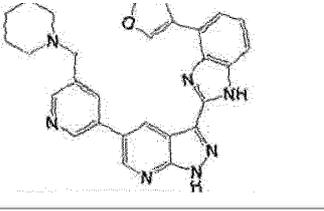
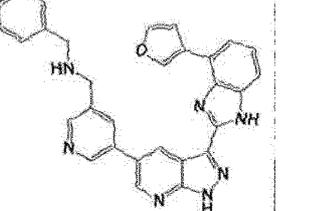
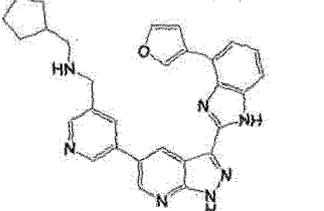
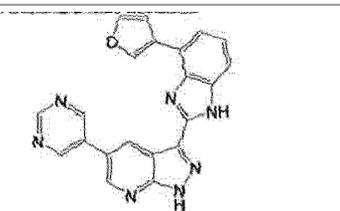
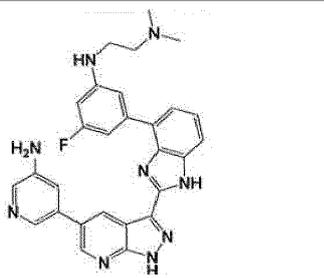
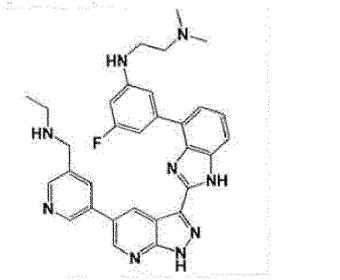
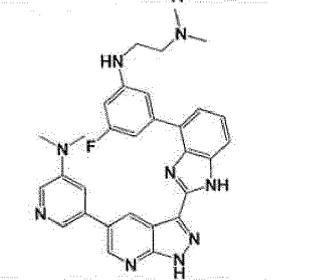
				597	
598		599		600	
		608		609	
610				612	
				615	
616					
		620		621	

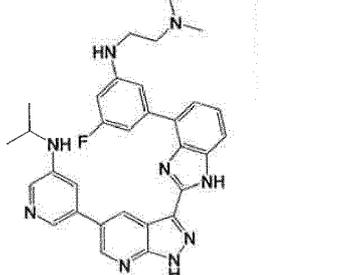
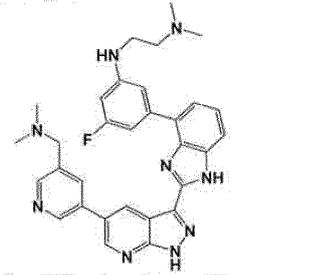
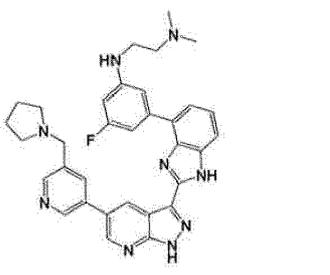
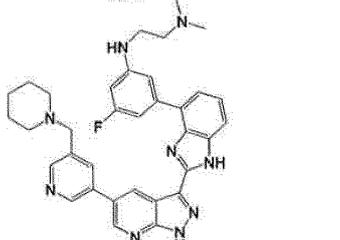
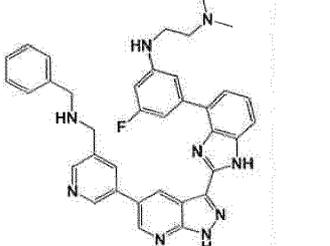
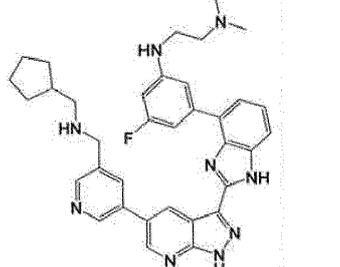
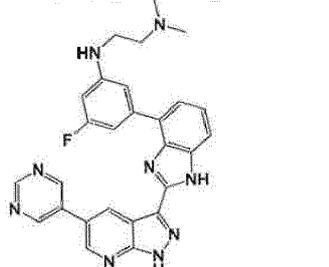
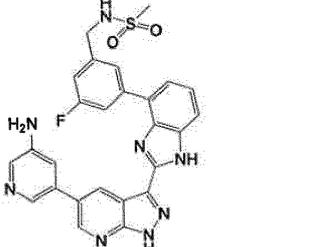
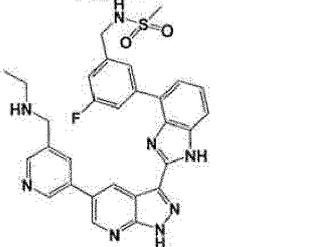
622		623	
631		632	
		635	
		638	
643		644	
646			
			654
			

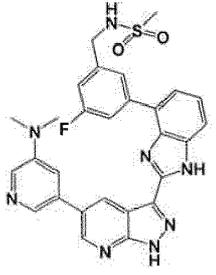
655		656	
658			
661		662	
			666
667		668	669
		677	678
679			

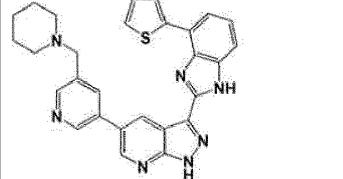
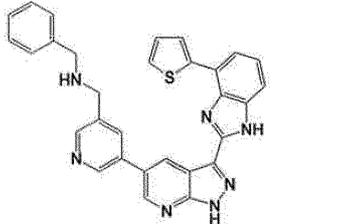
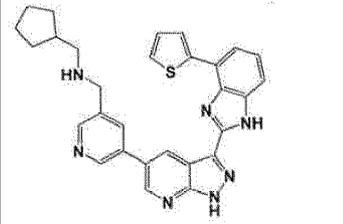
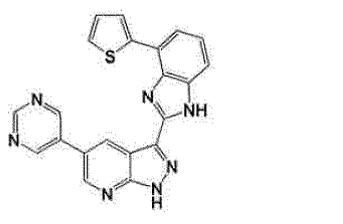
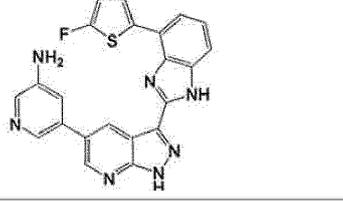
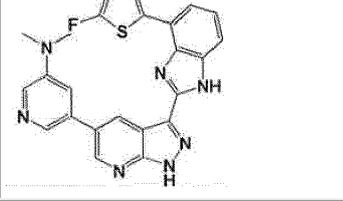
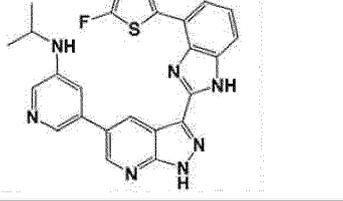
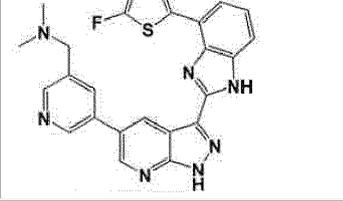
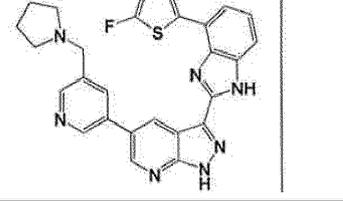
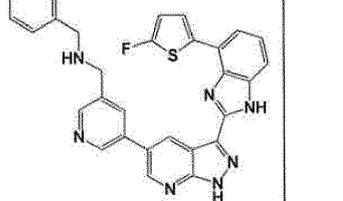
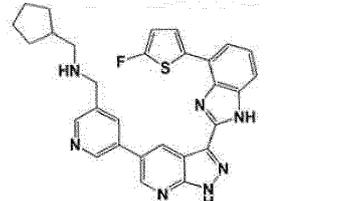
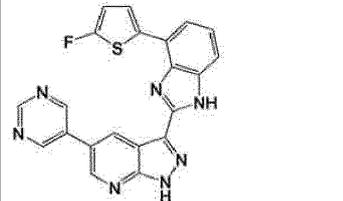
709					
712		713			
718		719		720	
721					
				729	
730		731			
787					

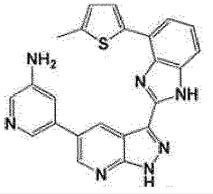
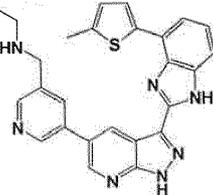
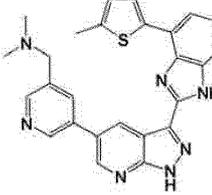
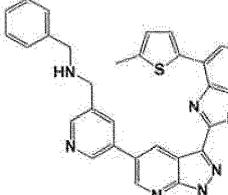
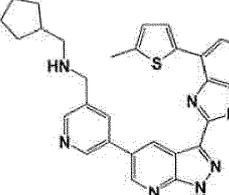
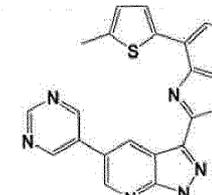
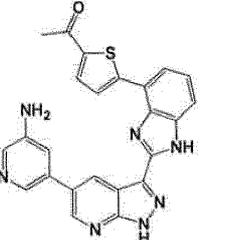
790		791			
796		797		798	
799					
				807	
808		809			
				813	
				816	

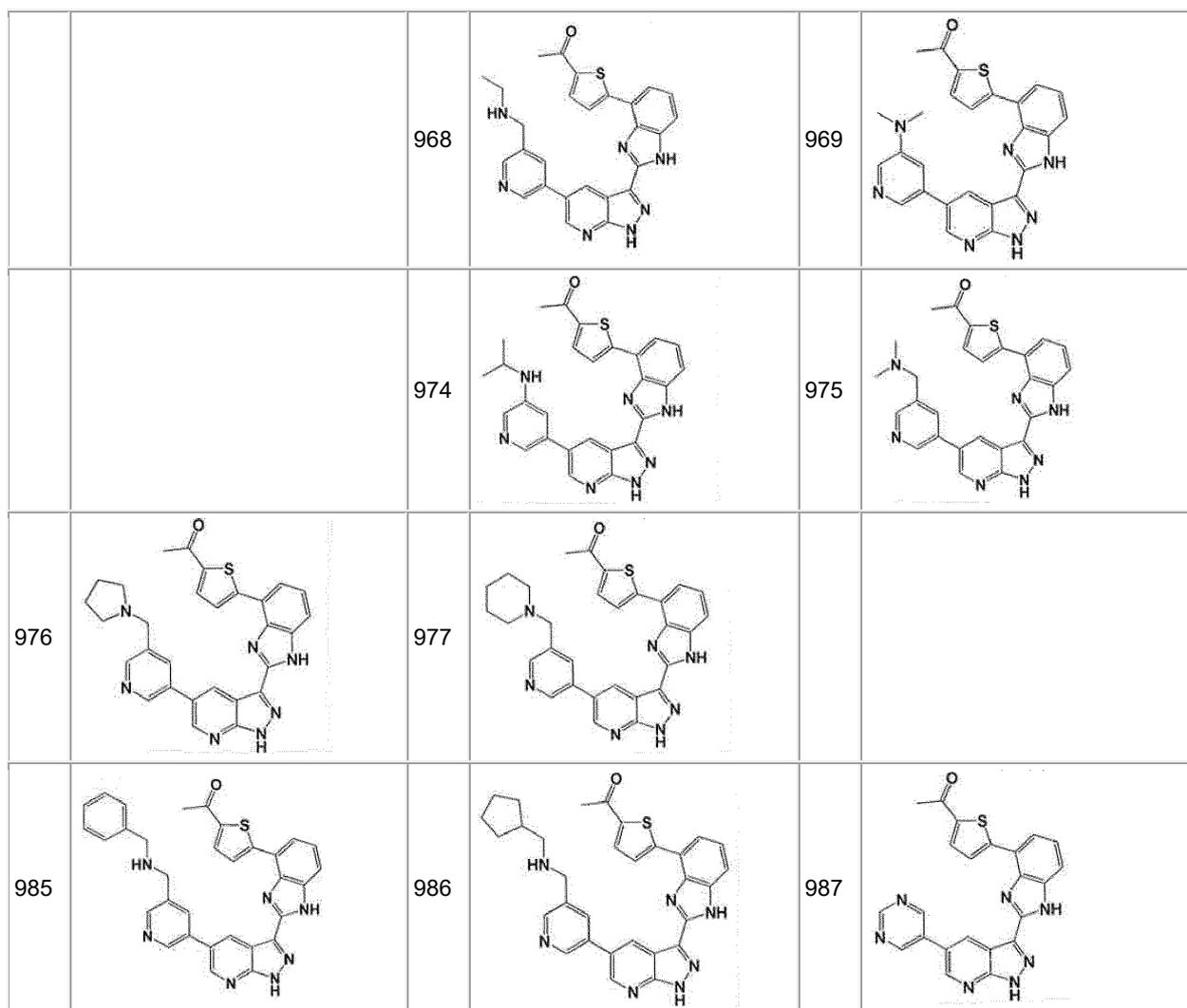
817					
				822	
823		824		825	
		833		834	
835					
		839			
841		842			

847		848		849	
850					
				858	
859		860			
				864	
				867	

868			
			873
		881	882
883			
		887	
		890	891
		896	897

898		899			
907		908		909	
913					
916		917			
922		923		924	
925					
				933	
934		935			

				939	
				942	
943					
				948	
949		950		951	
		959		960	
961					
		965			



#### Administración y composiciones farmacéuticas

5 Algunas realizaciones incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) una cantidad segura y terapéuticamente eficaz del compuesto de 1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina o su enantiómero, diastereoisómero o tautómero correspondiente o una sal farmacéuticamente aceptable; y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Los compuestos de esta invención también pueden ser útiles en combinación (administrados juntos o de forma secuencial) con otros agentes conocidos.

Los ejemplos no limitantes de enfermedades que pueden tratarse con una combinación de un compuesto de Fórmulas (I) o (II) y otros agentes conocidos son cáncer colorrectal, cáncer de ovario, retinitis pigmentosa, degeneración macular, fibrosis pulmonar idiopática, y osteoartritis.

15 En algunas realizaciones, el cáncer colorrectal se puede tratar con una combinación de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I) o (II) y uno o más de los siguientes fármacos: 5-Fluorouracilo (5-FU), que frecuentemente se administra con el fármaco análogo a vitamina leucovorina (también denominado ácido folínico); Capecitabina (Xeloda®), Irinotecán (Camptosar®), Oxaliplatino (Eloxatin®). Los ejemplos de combinaciones de estos fármacos que se podrían adicionalmente combinar con un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I) o (II) son FOLFOX (5-FU, leucovorina y oxaliplatino), FOLFIRI (5-FU, leucovorina e irinotecán), FOLFOXIRI (leucovorina, 5-FU, oxaliplatino e irinotecán) y CapeOx (Capecitabina y oxaliplatino). Para el cáncer rectal, se puede proporcionar quimioterapia con 5-FU o capecitabina combinados con radiación antes de la cirugía (tratamiento neoadyuvante).

25 En algunas realizaciones, el cáncer de ovario se puede tratar con una combinación de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I) o (II) y uno o más de los siguientes fármacos: Topotecan, doxorubicina liposómica (Doxil®), Gemcitabina (Gemzar®), Ciclofosfamida (Cytosan®), Vinorelbina (Navelbine®), Ifosfamida (Ifex®), Etopósido (VP-16), Atrretamina (Hexalen®), Capecitabina (Xeloda®), Irinotecán (CPT-11, Camptosar®), Melfalán, Pemetrexed (Alimta®)

y albúmina unida a paclitaxel (nab-paclitaxel, Abraxane®). Los ejemplos de combinaciones de estos fármacos que se podrían adicionalmente combinar con un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I) o (II) son TIP (paclitaxel [Taxol], ifosfamida y cisplatino), VeIP (vinblastina, ifosfamida y cisplatino) y VIP (etopósido (VP-16), ifosfamida y cisplatino).

- 5 En algunas realizaciones, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I) o (II) se puede usar para tratar el cáncer en combinación con cualquiera de los siguientes métodos: (a) Terapia de sustitución hormonales como inhibidores de la aromatasa, análogos e inhibidores de la LHRH [hormona liberadora de la hormona luteinizante] y otros; (b) Procedimientos de ablación o embolización tal como ablación por radiofrecuencia (RFA), ablación con etanol (alcohol), termoterapia con microondas y criocirugía (crioterapia); (c) Quimioterapia usando agentes alquilantes tales como
- 10 cisplatino y carboplatino, oxalilplatino, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo e ifosfamida; (d) Quimioterapia usando antimetabolitos tales como azatioprina y mercaptopurina; (e) Quimioterapia usando alcaloides y terpenoides vegetales tales como alcaloides de la vinca (es decir Vincristina, Vinblastina, Vinorelbina y Vindesina) y taxanos; (f) Quimioterapia usando podofilotoxina, etopósido, tenipósido y docetaxel; (g) Quimioterapia usando inhibidores de la topoisomerasa tales como irinotecán, topotecán, amsacrina, etopósido, etopósido fosfato y tenipósido; (h)
- 15 Quimioterapia usando antibióticos citotóxicos tales como actinomomicina, antraciclinas, doxorubicina, valrubicina, idarrubicina, epirrubicina, bleomicina, plicamicina y mitomicina; (i) Quimioterapia usando inhibidores de la tirosina quinasa tales como Imatinib mesilato (Gleevec®, también conocido como STI-571), Gefitinib (Iressa, también conocido como ZD1839), Erlotinib (comercializado como Tarceva®), Bortezomib (Velcade®), tamoxifeno, tofacitinib, crizotinib, inhibidores de Bcl-2 (por ejemplo, obatoclax en ensayos clínicos, ABT-263, y Gossypol), inhibidores de PARP (por
- 20 ejemplo Iniparib, Olaparib en ensayos clínicos), inhibidores de PI3K (por ejemplo perifosina en un ensayo clínico en fase III), inhibidores del receptor 2 de VEGF (por ejemplo Apatinib), AN-152, (AEZS-108), inhibidores de Braf (por ejemplo vemurafenib, dabrafenib y LGX818), inhibidores de MEK (por ejemplo trametinib y MEK162), inhibidores de CDK, (por ejemplo PD-0332991), salinomicina y Sorafenib; (j) Quimioterapia usando anticuerpos monoclonales tales como Rituximab (comercializado como MabThera® o Rituxan®), Trastuzumab (Herceptin también conocido como ErbB2), Cetuximab (comercializado como Erbitux®) y Bevacizumab (comercializado como Avastin®); y (k) radioterapia.

En algunas realizaciones, la fibrosis pulmonar idiopática se puede tratar mediante una combinación de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I) o (II) y uno o más de los siguientes fármacos: pirfenidona (pirfenidona fue autorizada para su uso en 2011 en Europa con el nombre comercial de Esbriet®), prednisona, azatioprina, N-acetilcisteína, interferón- $\gamma$  1b, bosentán (bosentán está actualmente en estudio en pacientes con IPF, [The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2011), 184(1), 92-9]), Nintedanib (BIBF 1120 y Vargatef), QAX576 [British Journal of Pharmacology (2011), 163(1), 141-172], y agentes antiinflamatorios tales como corticoesteroides.

En algunas realizaciones, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I) o (II) se puede usar para tratar la fibrosis pulmonar idiopática en combinación con cualquiera de los siguientes métodos: terapia con oxígeno, rehabilitación pulmonar y cirugía.

En algunas realizaciones, un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I) o (II) se puede usar para tratar la osteoartritis en combinación con cualquiera de los siguientes métodos: (a) Fármacos inflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, naproxeno, aspirina y acetaminofeno; (b) fisioterapia; (c) inyecciones de medicamentos corticosteroideos; (d) inyecciones de derivados de ácido hialurónico (por ejemplo Hyalgan, Synvisc); (e) narcóticos como codeína; (f) combinado con aparatos y/o plantillas o cualquier dispositivo que pueda inmovilizar o soportar la articulación para ayudar a aliviar la presión (por ejemplo, férulas, aparatos, plantillas u otros dispositivos médicos); (g) realineación de huesos (osteotomía); (h) sustitución de articulaciones (artoplastia); y (i) en combinación con una clase de dolor crónico.

En algunas realizaciones, la degeneración macular se puede tratar con una combinación de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I) o (II) y uno o más de los siguientes fármacos: Bevacizumab (Avastin®), Ranibizumab (Lucentis®), Pegaptanib (Macugen), Aflibercept (Eylea®), verteporfina (Visudyne®) en combinación con terapia fotodinámica (PDT) o con cualquiera de los siguientes métodos: (a) en combinación con láser para destruir vasos sanguíneos anómalos (fotocoagulación); y (b) en combinación con un aumento en la ingesta de vitaminas antioxidantes y cinc.

En algunas realizaciones, la retinitis pigmentosa se puede tratar con una combinación de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I) o (II) y uno o más de los siguientes fármacos: UF-021 (Ocuseva™), palmitato de vitamina A y pikachurina o con cualquiera de los siguientes métodos: (a) con el implante retinal Argus® II; y (b) con terapia de células madre o genoterapia.

Los compuestos de la invención destinados para uso farmacéutico pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. Las composiciones farmacéuticas como se proporcionan en el presente documento se pueden formular como sólidos, líquidos, soluciones, coloidales, liposomas, emulsiones, suspensiones, complejos, coacervados o aerosoles. En el presente documento también se proporcionan forma de dosificación tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, supositorios, aerosoles, implantes, liberación controlada o similares. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de tapones sólidos, polvos o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, molienda, triturado, procesamiento de fluidos supercríticos, coacervación, coacervación compleja, encapsulación, emulsificación, complejación, liofilización, secado por pulverización o secado

por evaporación. Para este propósito, puede usarse secado por microondas o radiofrecuencia. También pueden administrarse los compuestos en formas de dosificación de liberación sostenida o controlada, incluyendo inyecciones de depósito, bombas osmóticas, pastillas (comprimidos y/o cápsulas), parches transdérmicos (incluyendo electrotransporte), implantes y similares, para una administración prolongada y/o temporizada, pulsada a una velocidad predeterminada. Preferentemente, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitaria para administración única de una dosis precisa.

Los compuestos de la invención destinados para uso farmacéutico pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. Las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden incluir sólidos, semisólidos, líquidos, soluciones, coloidales, liposomas, emulsiones, suspensiones, complejos, coacervados y aerosoles. Formas de dosificación, tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, supositorios, aerosoles, implantes, liberación controlada o similares. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de tapones sólidos, polvos o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, molienda, triturado, procesamiento de fluidos supercríticos, coacervación, coacervación compleja, encapsulación, emulsificación, complejación, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Para este propósito, puede usarse secado por microondas o radiofrecuencia. También pueden administrarse los compuestos en formas de dosificación de liberación sostenida o controlada, incluyendo inyecciones de depósito, bombas osmóticas, pastillas (comprimidos y/o cápsulas), parches transdérmicos (incluyendo electrotransporte), implantes y similares, para una administración prolongada y/o temporizada, pulsada a una velocidad predeterminada. Preferentemente, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitaria para administración única de una dosis precisa.

Los compuestos pueden administrarse solos o, más habitualmente, en combinación con un vehículo farmacéutico, excipiente o similar convencional. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier principio distinto del o de los compuestos de la invención. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de liberación de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d- $\alpha$ -tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéutica tal como Tweens, poloxámeros u otras matrices de administración polimérica similares, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, tris, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno y lanolina. Las ciclodextrinas tales como  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ -ciclodextrina o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil-b-ciclodextrinas u otros derivados solubilizados, también pueden usarse de forma ventajosa para mejorar el suministro de los compuestos descritos en el presente documento. Pueden prepararse formas de dosificación o composiciones que contienen un compuesto, tal como se describe en el presente documento, en el intervalo de 0,005 % a 100 %, completándose con un vehículo no tóxico. Las composiciones contempladas pueden contener del 0,001 % al 100 % de principio activo, en una realización, del 0,1 al 95 %, en otra realización, del 75 al 85 %, en una realización más, del 20 al 80 %. Los métodos reales para preparar dichas formas de dosificación son conocidos o serán evidentes, para los expertos en la materia; por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22ª edición (Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido. 2012).

En una realización preferida, las composiciones tomarán la forma de una forma de dosificación unitaria tal como una pastilla o comprimido y, por lo tanto, la composición puede contener, junto con el principio activo, un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico o similares; un lubricante tal como estearato de magnesio o similares; un aglutinante tal como almidón, goma de acacia, polivinilpirrolidina, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o similares. En otra forma sólida de dosificación, se encapsula un polvo, marume, una solución o una suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales, PEG, Poloxamer 124 o triglicéridos) en una cápsula (cápsula a base de gelatina o celulosa). También se contemplan formas de dosificación unitarias en las que los dos principios activos están físicamente separados; por ejemplo, cápsulas con gránulos (o comprimidos en una cápsula) de cada fármaco; comprimidos de dos capas; cápsulas de gel de dos compartimentos, etc. También se contemplan formas de dosificación oral con recubrimiento entérico o de liberación retardada.

Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables pueden, por ejemplo, prepararse disolviendo, dispersando, etc., un compuesto activo como se define anteriormente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo (por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol o similares) para formar una solución, un coloide, un liposoma, una emulsión, complejos, un coacervante o una suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, codisolventes, agentes solubilizantes, agentes tamponadores del pH y similares (por ejemplo, acetato de sodio, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina y similares).

En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de los compuestos de Fórmulas (I) o (II) es de 0,25 mg/Kg a 50 mg/Kg en seres humanos.

## ES 2 752 192 T3

- En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de los compuestos de Fórmulas (I) o (II) es de 0,25 mg/Kg a 20 mg/Kg en seres humanos.
- 5 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de los compuestos de Fórmulas (I) o (II) es de 0,50 mg/Kg a 19 mg/Kg en seres humanos.
- En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de los compuestos de Fórmulas (I) o (II) es de 0,75 mg/Kg a 18 mg/Kg en seres humanos.
- 10 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de los compuestos de Fórmulas (I) o (II) es de 1,0 mg/Kg a 17 mg/Kg en seres humanos.
- En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de los compuestos de Fórmulas (I) o (II) es de 1,25 mg/Kg a 16 mg/Kg en seres humanos.
- 15 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de los compuestos de Fórmulas (I) o (II) es de 1,50 mg/Kg a 15 mg/Kg en seres humanos.
- En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de los compuestos de Fórmulas (I) o (II) es de 1,75 mg/Kg a 14 mg/Kg en seres humanos.
- 20 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de los compuestos de Fórmulas (I) o (II) es de 2,0 mg/Kg a 13 mg/Kg en seres humanos.
- 25 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de los compuestos de Fórmulas (I) o (II) es de 3,0 mg/Kg a 12 mg/Kg en seres humanos.
- En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de los compuestos de Fórmulas (I) es de 4,0 mg/Kg a 11 mg/Kg en seres humanos.
- 30 En algunas realizaciones, la dosificación unitaria de los compuestos de Fórmulas (I) o (II) es de 5,0 mg/Kg a 10 mg/Kg en seres humanos.
- 35 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitaria para administración única de una dosis precisa.
- En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitarias adecuadas para administración dos veces al día de una dosis precisa.
- 40 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitarias adecuadas para administración tres veces al día de una dosis precisa.
- 45 Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, tales como soluciones líquidas, un coloide, liposomas, complejos, un coacervante o suspensiones, tales como emulsiones o en formas sólidas adecuadas para reconstitución en líquido antes de la inyección. El porcentaje de compuesto activo contenido en dichas composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza específica del mismo, así como de la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto. Sin embargo, se emplean porcentajes del principio activo del 0,01 % al 10 % en solución y podrían ser mayores si la composición es un sólido o una suspensión, que posteriormente podría diluirse hasta los porcentajes anteriores.
- 50 En algunas realizaciones, la composición comprenderá del 0,1 al 10 % del agente activo en la solución.
- En algunas realizaciones, la composición comprenderá del 0,1 al 5 % del agente activo en la solución.
- 55 En algunas realizaciones, la composición comprenderá del 0,1 al 4 % del agente activo en la solución.
- En algunas realizaciones, la composición comprenderá del 0,15 al 3 % del agente activo en la solución.
- 60 En algunas realizaciones, la composición comprenderá del 0,2 al 2 % del agente activo en la solución.
- En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para dosificación continua por infusión intravenosa durante un periodo de 1 a 96 horas.
- 65 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para dosificación continua por infusión intravenosa durante un periodo de 1 a 72 horas.

En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para dosificación continua por infusión intravenosa durante un periodo de 1 a 48 horas.

5 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para dosificación continua por infusión intravenosa durante un periodo de 1 a 24 horas.

En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para dosificación continua por infusión intravenosa durante un periodo de 1 a 12 horas.

10 En algunas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para dosificación continua por infusión intravenosa durante un periodo de 1 a 6 horas.

En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse por infusión intravenosa a seres humanos a dosis de 5 mg/m<sup>2</sup> a 300 mg/m<sup>2</sup>.

15 En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse por infusión intravenosa a seres humanos a dosis de 5 mg/m<sup>2</sup> a 200 mg/m<sup>2</sup>.

20 En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse por infusión intravenosa a seres humanos a dosis de 5 mg/m<sup>2</sup> a 100 mg/m<sup>2</sup>.

En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse por infusión intravenosa a seres humanos a dosis de 10 mg/m<sup>2</sup> a 50 mg/m<sup>2</sup>.

25 En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse por infusión intravenosa a seres humanos a dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> a 200 mg/m<sup>2</sup>.

En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse por infusión intravenosa a seres humanos a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> a 175 mg/m<sup>2</sup>.

30 En algunas realizaciones, estas composiciones pueden administrarse por infusión intravenosa a seres humanos a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> a 150 mg/m<sup>2</sup>.

35 Cabe destacar que las concentraciones y los valores de dosificación también pueden variar dependiendo del compuesto específico y de la gravedad de la afección se vaya a aliviar. Además debe entenderse que para cualquier paciente particular, las pautas posológicas específicas deben ajustarse con el paso del tiempo según las necesidades del individuo y del criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones y que los intervalos de concentración expuestos en el presente documento son solo ejemplares y no pretenden limitar el alcance o la práctica de las composiciones reivindicadas.

40 En una realización preferida, las composiciones pueden administrarse al tracto respiratorio (incluyendo por vía nasal y pulmonar) por ejemplo, a través de un nebulizador, inhaladores de dosis medida, un atomizador, un rociador, un aerosol, un inhalador de polvo seco, un insuflador, instilación líquida u otro dispositivo o técnica adecuado.

45 En algunas realizaciones, los aerosoles destinados para administración a la mucosa nasal se proporcionan para inhalación a través de la nariz. Para administración óptima a las cavidades nasales, son útiles tamaños de partícula inhalada de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 micrómetros, prefiriéndose tamaños de partícula de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 micrómetros. Para administración nasal, es deseable un tamaño de partícula inhalada grande para maximizar el impacto en la mucosa nasal y para minimizar o prevenir la deposición en los pulmones de la formulación administrada. En algunas realizaciones, los aerosoles destinados para administración a los pulmones se proporcionan para inhalación a través de la nariz o la boca. Para la administración óptima al pulmón, son útiles tamaños aerodinámicos de partícula inhalada de menos de aproximadamente 10 µm, siendo preferido un tamaño aerodinámico de partícula de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 micrómetros. Las partículas inhaladas pueden definirse como gotas líquidas que contienen fármaco disuelto, gotas líquidas que contienen partículas de fármaco suspendidas (en casos en los que el fármaco es insoluble en el medio de suspensión), partículas secas de sustancia farmacológica pura, sustancia farmacológica incorporada con excipientes, liposomas, emulsiones, sistemas coloidales, coacervados, agregados de nanopartículas de fármaco o partículas secas de un diluyente que contiene nanopartículas de fármaco incorporadas.

60 En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmulas (I) o (II) desvelados en el presente documento destinados para administración respiratoria (ya sea sistémica o local) pueden administrarse en forma de formulaciones acuosas, en forma de soluciones o suspensiones no acuosas, en forma de suspensiones o soluciones en propelentes de hidrocarburos halogenados con o sin alcohol, en forma de un sistema coloidal, en forma de emulsiones, en forma de coacervados o en forma de polvos secos. Las formulaciones acuosas se pueden aerosolizar mediante nebulizadores líquidos que emplean atomización hidráulica o ultrasónica o mediante sistemas de microbomba modificados (tales como los inhaladores de niebla fina, los sistemas Aerodose® o AERx®). Los sistemas basados en propelentes pueden

65

usar inhaladores de dosis medida presurizados (pMDI). Los polvos secos pueden usar dispositivos de inhalación de polvo seco (DPI), que son capaces de dispersar la sustancia farmacológica de forma eficaz. Se puede obtener un tamaño de partícula y una distribución deseados eligiendo un dispositivo apropiado.

5 En algunas realizaciones, las composiciones de Fórmulas (I) o (II) desveladas en el presente documento pueden administrarse en el oído mediante diversos métodos. Por ejemplo, puede usarse un catéter de ventana redonda (por ejemplo, patentes de Estados Unidos n.º 6.440.102 y 6.648.873).

10 Como alternativa, las formulaciones pueden incorporarse incorporadas en una mecha entre el oído externo y el oído medio (por ejemplo, patente de Estados Unidos n.º 6.120.484) o absorbidas en una esponja de colágeno u otro soporte sólido (por ejemplo, patente de Estados Unidos n.º 4.164.559).

15 Si se desea, las formulaciones de la invención pueden incorporarse en una formulación en gel (por ejemplo, patentes de Estados Unidos n.º 4.474.752 y 6.911.211).

20 En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmulas (I) o (II) desvelados en el presente documento destinados a administración en el oído pueden administrarse mediante una bomba implantada y un sistema de suministro a través de una aguja directamente al oído medio o el oído interno (cóclea) o a través de un canal de electrodo de estilete de implante coclear o, como alternativa, un canal de administración de fármaco preparado tal como, pero sin limitación, una aguja a través del hueso temporal en la cóclea.

25 Otras opciones incluyen administración mediante una bomba a través de una delgada película recubierta sobre un electrodo multicanal o electrodo con un canal de administración de fármaco incrustado en forma especial (trayectorias) labrado en la película delgada para este fin. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmulas (I) o (II) pueden administrarse desde el depósito de un sistema de bombeo implantado de forma externa o interna.

Las formulaciones de la invención también pueden administrarse al oído mediante inyección intratimpánica dentro del oído medio, el oído interno o la cóclea (por ejemplo, patente de Estados Unidos n.º 6.377.849 y n.º de serie 11/337.815).

30 La inyección intratimpánica de los agentes terapéuticos es la técnica de inyectar un agente terapéutico detrás de la membrana timpánica dentro del oído medio y/o interno. En una realización, las formulaciones descritas en el presente documento se administran directamente sobre la membrana de la ventana redonda mediante inyección transtimpánica. En otra realización, las formulaciones del agente de modulación del canal iónico aceptables para el oído descritas en el presente documento se administran sobre la membrana de la ventana redonda mediante un acercamiento no transtimpánico al oído interno. En realizaciones adicionales, la formulación descrita en el presente documento se administra sobre la membrana de la ventana redonda mediante un acercamiento quirúrgico a la membrana de la ventana redonda que comprende modificación de la crista fenestreae cochleae.

40 En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmulas (I) o (II) se formulan en composiciones rectales tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina o enemas de retención, que contienen bases para supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG (tal como pomadas de PEG) y similares.

45 Los supositorios para administración rectal del fármaco (ya sea en forma de una solución, un coloide, una suspensión o un complejo) pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá o erosionará/disolverá en el recto y liberará el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, poloxámeros, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácido graso de polietilenglicol. En las formas en supositorio de las composiciones, primero se funde una cera de bajo punto de fusión tal como, pero sin limitación, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente en combinación con manteca de cacao.

50 Las composiciones sólidas pueden proporcionarse en diversos tipos distintos de formas de dosificación, dependiendo de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, la velocidad de disolución deseada, consideraciones de costes y otros criterios. En una de las realizaciones, la composición sólida es una única unidad. Esto implica que una dosis unitaria del fármaco está comprendida en una forma o artículo sólido con forma física, individual. En otras palabras, la composición sólida es coherente, lo cual está en contraste con una forma de dosificación de unidad múltiple, en la que las unidades son incoherentes.

60 Los ejemplos de unidades individuales que pueden usarse como formas de dosificación para la composición sólida incluyen comprimidos, tales como pastillas comprimidas, unidades tipo película, unidades tipo lámina, obleas, unidades de matriz liofilizada y similares. En una realización preferida, la composición sólida es una forma liofilizada altamente porosa. Dichos liofilizados, en ocasiones denominados también obleas o comprimidos liofilizados, son particularmente útiles por su rápida disgregación, lo que también permite la rápida disolución del compuesto activo.

65

Por otro lado, para algunas aplicaciones la composición sólida puede formarse también como una forma de dosificación de unidad múltiple como se ha definido con anterioridad. Los ejemplos de unidades múltiples son polvos, gránulos, micropartículas, aglomerados, minicomprimidos, perlas, polvos liofilizados y similares. En una realización, la composición sólida es un polvo liofilizado. Dicho sistema liofilizado dispersado comprende una multitud de partículas en polvo y debido a un proceso de liofilización usado en la formación del polvo, cada partícula tiene una microestructura porosa, irregular, mediante la cual el polvo es capaz de absorber agua muy rápidamente, dando como resultado una disolución rápida. También se contemplan composiciones efervescentes para ayudar a la dispersión y la absorción rápidas del compuesto.

Otro tipo de sistema multiparticulado que también es capaz de mejorar la disolución rápida del fármaco es aquella de polvos, gránulos o aglomerados a partir de excipientes solubles en agua que están recubiertos con el fármaco, de modo que el fármaco se localiza en la superficie exterior de las partículas individuales. En este tipo de sistema, el excipiente de bajo peso molecular soluble en agua es útil para preparar los núcleos de dichas partículas recubiertas, que pueden recubrirse posteriormente con una composición de recubrimiento que comprende el fármaco y, preferentemente, uno o más excipientes adicionales, tales como un aglutinante, un formador de poros, un sacárido, un alcohol de azúcar, un polímero formador de película, un plastificante u otros excipientes usados en composiciones de recubrimiento farmacéuticas.

Además, en el presente documento se proporcionan kits. Normalmente, un kit incluye uno o más compuestos o composiciones como se describe en el presente documento. En determinadas realizaciones, un kit puede incluir uno o más sistemas de suministro, por ejemplo, para suministrar o administrar un compuesto como se proporciona anteriormente, e instrucciones para el uso del kit (por ejemplo, instrucciones para tratar a un paciente). En otra realización, el kit puede incluir un compuesto o composición como se describe en el presente documento y una etiqueta que indica que los contenidos deben administrarse a un paciente con cáncer. En otra realización, el kit puede incluir un compuesto o composición como se describe en el presente documento y una etiqueta que indica que los contenidos deben administrarse a un paciente con uno o más de carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, leucemia, linfoma, sarcoma, cáncer de ovario, retinopatía diabética, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar, artritis reumatoide, esclerodermia, infecciones micóticas y víricas, enfermedades óseas y del cartílago, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar, osteoartritis, poliposis coli, densidad ósea y defectos vasculares en el ojo (síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, OPPG), vitreorretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, cardiopatía coronaria precoz, tetra-amelia, regresión de los conductos de Muller y virilización, síndrome de SERKAL, diabetes tipo II, síndrome de Fuhrmann, síndrome focomelia tipo A1-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, displasia odonto-ónico-dérmica, obesidad, malformación de manos y pies hendidos, duplicación caudal, agénesis dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniqúia autosómica recesiva, anomalía congénita del tubo neural, el síndrome alfa talasemia (ATRX), síndrome de X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Norrie y síndrome de Rett

La dosis real de los compuestos activos de la presente invención depende del compuesto específico y de la afección a tratar; la selección de la dosis adecuada está dentro del conocimiento de los expertos en la técnica.

#### Usos médicos

Los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento se pueden usar como inhibidores y/o moduladores de uno o más miembros de la ruta de Wnt, que puede incluir una o más proteínas Wnt y, por lo tanto, se pueden usar para tratar una diversidad de trastornos y enfermedades en las que está implicada una señalización anómala de Wnt, tal como el cáncer y otras enfermedades asociadas con la angiogénesis anormal, la proliferación celular y el ciclo celular. Por consiguiente, los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento pueden usarse para tratar el cáncer, para reducir o inhibir la angiogénesis, para reducir o inhibir la proliferación celular, para corregir un trastorno genético y/o para tratar una afección/trastorno/enfermedad neurológica debida a mutaciones o la regulación incorrecta de la ruta de Wnt y/o de uno o más componentes de la señalización de Wnt. Los ejemplos no limitantes de enfermedades que pueden tratarse con los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento incluyen una diversidad de cánceres, la retinopatía diabética, la fibrosis pulmonar idiopática, la fibrosis pulmonar, la artritis reumatoide, la esclerodermia, la sarcoidosis, las infecciones micóticas y víricas, las enfermedades óseas y del cartílago, las afecciones/enfermedades neurológicas, tales como enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la enfermedad de neuronas motoras, el síndrome de Down, la demencia frontotemporal (FTDP-17), la enfermedad de Pick, la parálisis supranuclear, la degeneración corticobasal, la esclerosis múltiple o el autismo, la enfermedad pulmonar, la osteoartritis, la poliposis coli, la densidad ósea y defectos vasculares en el ojo (síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, OPPG), la vitreorretinopatía exudativa familiar, la angiogénesis retiniana, los tumores retinianos, la cardiopatía coronaria precoz, la tetra-amelia, la regresión de los conductos de Muller y virilización, el síndrome de SERKAL, la diabetes tipo II, el síndrome de Fuhrmann, el síndrome focomelia tipo A1-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel, la displasia odonto-ónico-dérmica, la obesidad, la malformación de manos y pies hendidos, duplicación caudal, la agénesis dental, el tumor de Wilms, la displasia esquelética, la hipoplasia dérmica focal, la anoniqúia autosómica recesiva, la anomalía congénita del tubo neural, el síndrome alfa talasemia (ATRX), el síndrome de X frágil, el síndrome de ICF, el síndrome de Angelman, el síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Norrie y síndrome de Rett.

En referencia al cáncer, se sabe que la ruta de Wnt está activada de forma constitutiva en una diversidad de cánceres que incluyen, por ejemplo, cáncer de colon, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y leucemias tales como LMC, LLC y LLA-T, síndromes mielodisplásicos y linfomas de las células del manto. La activación constitutiva se debe a la  $\beta$ -catenina constitutivamente activa, debido quizás a su estabilización por factores de interacción o inhibición de la ruta de degradación. Por consiguiente, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se pueden usar para tratar estos cánceres, en los que la ruta de Wnt está activada constitutivamente. En determinadas realizaciones, el cáncer se selecciona de carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, leucemia, linfoma, sarcoma y cáncer de ovario.

También se pueden tratar otros cánceres con los compuestos y composiciones descritos en el presente documento.

Más particularmente, los cánceres que se pueden tratar con el compuesto, composiciones y métodos descritos en el presente documento incluyen, aunque no de forma limitativa, los siguientes:

1. Cánceres de mama, incluyendo, por ejemplo, cáncer de mama ER<sup>+</sup>, cáncer de mama ER<sup>-</sup>, cáncer de mama her2<sup>-</sup>, cáncer de mama her2<sup>+</sup>, tumores del estroma tales como fibroadenomas, tumores filoides y sarcomas, y tumores epiteliales tales como papilomas de conductos grandes; carcinomas de la mama, incluyendo el carcinoma *in situ* (no invasivo), incluyendo el carcinoma ductal *in situ* (incluyendo la enfermedad de Paget) y el carcinoma lobular *in situ*, y el carcinoma invasivo (infiltrante), incluyendo, pero sin limitación, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma medular, carcinoma coloidal (mucinoso), carcinoma tubular y carcinoma papilar invasivo; y neoplasias malignas diversas. Los ejemplos adicionales de cánceres de mama pueden incluir el luminal A, luminal B, basal A, basal B y el cáncer de mama triple negativo, que es negativo para receptor de estrógenos (ER<sup>-</sup>), negativo para receptores de progesterona y negativo para her2 (her2<sup>-</sup>). En algunas realizaciones, el cáncer de mama puede tener una puntuación Oncotype de alto riesgo.
2. Cánceres cardíacos, incluyendo, por ejemplo, sarcoma, por ejemplo, angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma y liposarcoma; mixoma; rabiomioma; fibroma; lipoma y teratoma.
3. Cánceres de pulmón, incluyendo, por ejemplo, carcinoma broncogénico, por ejemplo, de células escamosas, microcítico indiferenciado, de células grandes indiferenciado y adenocarcinoma; carcinoma alveolar y bronquiolar; adenoma bronquial; sarcoma; linfoma; hamartoma condromatoso; y mesotelioma.
4. Cánceres gastrointestinales, incluyendo, por ejemplo, cánceres del esófago, por ejemplo, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, liomiosarcoma y linfoma; cánceres del estómago, por ejemplo, carcinoma, linfoma y liomiosarcoma; cánceres del páncreas, por ejemplo, adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides y vipoma; cánceres del intestino delgado, por ejemplo, adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, liomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma y fibroma; cánceres del intestino grueso, por ejemplo, adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosos, hamartoma y liomioma.
5. Cánceres del tracto genitourinario, incluyendo, por ejemplo, cánceres del riñón, por ejemplo, adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma y leucemia; cánceres de la vejiga y la uretra, por ejemplo, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición y adenocarcinoma; cánceres de la próstata, por ejemplo, adenocarcinoma y sarcoma; cáncer de testículos, por ejemplo, seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos y lipoma.
6. Cánceres de hígado, incluyendo, por ejemplo, hepatoma, por ejemplo, carcinoma hepatocelular; colangiocarcinoma; hepatoblastoma; angiosarcoma; adenoma hepatocelular; y hemangioma.
7. Cánceres de hueso, incluyendo, por ejemplo, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, tumor cordoma maligno de células gigantes, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes.
8. Cánceres del sistema nervioso, incluyendo, por ejemplo, cánceres del cráneo, por ejemplo, osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma y osteítis deformante; cánceres de las meninges, por ejemplo, meningioma, meningiosarcoma y gliomatosis; cánceres del cerebro, por ejemplo, astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma y tumores congénitos; y cánceres de la médula espinal, por ejemplo, neurofibroma, meningioma, glioma y sarcoma.
9. Cánceres ginecológicos, incluyendo, por ejemplo, cánceres del útero, por ejemplo, carcinoma de endometrio; cánceres del cuello uterino, por ejemplo, carcinoma de cuello de útero y displasia de cuello uterino pretumoral; cánceres de los ovarios, por ejemplo, carcinoma de ovario, incluyendo cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar, tumores de células de la granulosa de los folículos ováricos, tumores de células de Sertoli Leydig, disgerminoma y teratoma maligno; cánceres de la vulva, por ejemplo, carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma y melanoma; cánceres

de la vagina, por ejemplo, carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode y rhabdomyosarcoma embrionario; y cánceres de las trompas de falopio, por ejemplo, carcinoma.

10. Cánceres hematológicos, incluyendo, por ejemplo, cánceres hemáticos, por ejemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple y síndrome mielodisplásico, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno) y macroglobulinemia de Waldenström.

11. Cánceres de piel o trastornos cutáneos, incluyendo, por ejemplo, melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, tumores desmoideos y esclerodermia.

12. Cánceres de glándula suprarrenal, incluyendo, por ejemplo, neuroblastoma.

Los cánceres pueden ser tumores sólidos que pueden o no ser metastásicos. Los cánceres también pueden presentarse, como en la leucemia, como un tejido difuso. Por lo tanto, la expresión "célula tumoral", como se proporciona en el presente documento, incluye una célula afectada por una cualquiera de los trastornos identificados anteriormente.

Un compuesto o composición como se describe en el presente documento se puede usar en el tratamiento del cáncer cuando se combina con métodos existentes para tratar cánceres, por ejemplo, mediante quimioterapia, radioterapia o cirugía (por ejemplo, ooforectomía). En algunas realizaciones, un compuesto o composición se puede administrar antes, durante o después de otro agente o tratamiento contra el cáncer.

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se pueden usar como agentes antiangiogénesis y como agentes para modular y/o inhibir la actividad de proteína quinasas, proporcionando de esta forma tratamientos para el cáncer y otras enfermedades asociadas con la proliferación celular mediada por proteína quinasas. Por consiguiente, en el presente documento se proporciona un método para tratar el cáncer o para la prevención o reducción de la angiogénesis a través de la inhibición de las quinasas.

Además, e incluyendo el tratamiento del cáncer, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden actuar como agentes de control del ciclo celular para tratar trastornos proliferativos en un paciente. Los trastornos asociados con la proliferación excesiva incluyen, por ejemplo, cánceres, la esclerodermia, trastornos inmunitarios que implican la proliferación no deseada de leucocitos, y reestenosis y otros trastornos del músculo liso. Adicionalmente, tales compuestos pueden usarse para prevenir la desdiferenciación de tejido y/o células posmitóticas.

Las enfermedades o trastornos asociados con la proliferación celular no controlada o anormal incluyen, pero sin limitación, los siguientes:

- una diversidad de cánceres, incluyendo, pero sin limitación, carcinoma, tumores hematopoyéticos del linaje linfoide, tumores hematopoyéticos del linaje mieloide, tumores de origen mesenquimatoso, tumores del sistema nervioso central y periférico y otros tumores incluyendo melanoma, seminoma y sarcoma de Kaposi.
- un proceso patológico que presenta una proliferación celular anormal, por ejemplo, hiperplasia benigna de próstata, poliposis adenomatosa familiar, neurofibromatosis, aterosclerosis, artritis, glomerulonefritis, reestenosis después de angioplastia o cirugía vascular, enfermedad inflamatoria intestinal, rechazo de trasplantes, choque endotóxico e infecciones fúngicas. Trastornos fibróticos tales como fibrosis cutánea; esclerodermia; fibrosis sistémica progresiva; fibrosis del pulmón; fibrosis muscular; fibrosis del riñón; glomeruloesclerosis; glomerulonefritis; formación de cicatrices hipertróficas; fibrosis uterina; fibrosis renal; cirrosis del hígado, fibrosis hepática; adherencias, tales como las que se producen en el abdomen, la pelvis, la columna vertebral o los tendones; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis después de un infarto de miocardio; fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática (FPI); fibrosis y cicatrización asociadas con enfermedad pulmonar difusa/intersticial; fibrosis del sistema nervioso central, tal como fibrosis después de un ictus; fibrosis asociada con trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer o la esclerosis múltiple; fibrosis asociada con vitreorretinopatía proliferativa (VRP); reestenosis; endometriosis; enfermedad isquémica y fibrosis por radiación.
- afecciones asociadas con la apoptosis defectuosa, tales como cánceres (incluyendo, pero sin limitación, los tipos mencionados en el presente documento), infecciones víricas (incluyendo, pero sin limitación, herpesvirus, poxvirus, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus, prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados por el VIH, enfermedades autoinmunitarias (incluyendo, pero sin limitación, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerodermia, glomerulonefritis autoinmunitaria, enfermedad inflamatoria intestinal y diabetes mellitus autoinmunitaria, trastornos neurodegenerativos (incluyendo, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, la enfermedad pulmonar, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con SIDA, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelosa), síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesión isquémica asociada con infartos de miocardio,

ictus y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, hepatopatías inducidas por toxinas o relacionadas con el alcohol, enfermedades hemáticas (incluyendo, pero sin limitación, anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del aparato locomotor (incluyendo, pero sin limitación, osteoporosis y artritis), rinosinusitis sensible a aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor oncológico.

- enfermedades genéticas debidas a mutaciones en los componentes de señalización de Wnt, tal como poliposis coli, densidad ósea y defectos vasculares en el ojo (síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, OPPG), vitreoretinopatía exudativa familiar, angiogénesis retiniana, cardiopatía coronaria precoz, tetra-amelia, regresión de los conductos de Muller y virilización, síndrome de SERKAL, diabetes tipo II, síndrome de Fuhrmann, síndrome focomelia tipo Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzle, displasia odonto-onicodérmica, obesidad, malformación de manos y pies hendidos, duplicación caudal, agénesis dental, tumor de Wilms, displasia esquelética, hipoplasia dérmica focal, anoniquia autosómica recesiva, anomalía congénita del tubo neural, síndrome alfa talasemia (ATRX), síndrome de X frágil, síndrome de ICF, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann y síndrome de Rett.

Adicionalmente, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden usarse para tratar afecciones, trastornos y/o enfermedades neurológicas provocadas por disfunción de la ruta de señalización de Wnt. Los ejemplos no limitantes de afecciones/trastornos/enfermedades neurológicas que pueden tratarse con los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento incluyen enfermedad de Alzheimer, afasia, apraxia, aracnoiditis, ataxia telangiectasia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno del procesamiento auditivo, autismo, alcoholismo, parálisis de Bell, trastorno bipolar, lesión del plexo braquial, enfermedad de Canavan, síndrome del túnel carpiano, causalgia, síndrome de dolor central, mielínólisis central pontina, miopatía centronuclear, trastorno cefálico, aneurisma cerebral, arterioesclerosis cerebral, atrofia cerebral, gigantismo cerebral, parálisis cerebral, vasculitis cerebral, estenosis espinal cervical, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, malformación de Chiari, síndrome de fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), dolor crónico, síndrome de Coffin-Lowry, síndrome de dolor regional complejo, neuropatía por compresión, diplejía facial congénita, degeneración corticobasal, arteritis craneal, craneosinostosis, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, trastorno por traumatismo acumulado, síndrome de Cushing, enfermedad citomegalítica por cuerpos de inclusión, síndrome de Dandy-Walker, enfermedad de Dawson, síndrome de De Morsier, parálisis de Dejerine-Klumpke, enfermedad de Dejerine-Sottas, síndrome de la fase del sueño retrasada, demencia, dermatomiositis, dispraxia del desarrollo, neuropatía diabética, esclerosis difusa, síndrome de Dravet, disautonomía, discalculia, disgrafia, dislexia, distonía, síndrome de la silla turca vacía, encefalitis, encefalocele, angiomas encefalotrigeminal, encopresis, epilepsia, parálisis de Erb, eritromelalgia, temblor hereditario, enfermedad de Fabry, síndrome de Fahr, parálisis espástica hereditaria, convulsiones febriles, síndrome de Fisher, ataxia de Friedreich, fibromialgia, síndrome de Foville, enfermedad de Gaucher, síndrome de Gerstmann, arteritis de células gigantes, enfermedad de inclusión de células gigantes, leucodistrofia de células globoides, heterotopia de sustancia gris, síndrome de Guillain-Barre, mielopatía asociada con HTLV-1, enfermedad de Hallervorden-Spatz, espasmo hemifacial, paraplejía espástica hereditaria, heredopatía atáctica polineurítica, herpes zóster oftálmico, herpes zóster, síndrome de Hirayama, holoprosencefalia, enfermedad de Huntington, hidraencefalia, hidrocefalo, hipercortisolismo, hipoxia, encefalomiелitis inmunitaria, miositis por cuerpos de inclusión, incontinentia pigmenti, enfermedad por almacenamiento de ácido fitánico infantil, enfermedad de Refsum infantil, espasmos infantiles, miopatía inflamatoria, quistes intracraneales, hipertensión intracraneal, síndrome de Joubert, síndrome de Karak, síndrome de Kearns-Sayre, enfermedad de Kennedy, síndrome de Kinsbourne, síndrome de Klippel Feil, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Kugelberg-Welander, kuru, enfermedad de Lafora, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome medular lateral (de Wallenberg), enfermedad de Leigh, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Lesch-Nyhan, leucodistrofia, demencia de cuerpos de Lewy, lisencefalia, síndrome de enclaustramiento, enfermedad de Lou Gehrig, enfermedad de discos lumbares, estenosis espinal lumbar, Enfermedad de Lyme, enfermedad de Machado-Joseph (ataxia espinocerebelosa de tipo 3), macrencefalia, macropsia, megalancefalia, síndrome de Melkersson-Rosenthal, enfermedad de Menieres, meningitis, enfermedad de Menkes, leucodistrofia etacromática, microcefalia, micropsia, síndrome de Miller Fisher, misofonía, miopatía mitocondrial, síndrome de Mobius, amiotrofia monomélica, la enfermedad de neuronas motoras, trastorno de habilidades motoras, enfermedad de Moyamoya, mucopolisacaridosis, demencia multiinfarto, neuropatía motora multifocal, esclerosis múltiple, atrofia de múltiples sistemas, distrofia muscular, encefalomiелitis miálgica, miastenia gravis, esclerosis difusa mielinoclástica, encefalopatía mioclónica de bebés, mioclonía, miopatía, miopatía miotubular, miotonía congénita, narcolepsia, neurofibromatosis, síndrome neuroléptico maligno, lupus eritematoso, neuromiotonía, lipofuscinosiсis ceroides neuronales, enfermedad de Niemann-Pick, síndrome de O'Sullivan-McLeod, neuralgia occipital, disrafismo espinal oculto, síndrome de Ohtahara, atrofia olivopontocerebelosa, síndrome de opsoclono-mioclono, neuritis óptica, hipotensión ortostática, palinopsia, parestesia, enfermedad de Parkinson, paramiotonía congénita, enfermedades paraneoplásicas, crisis paroxística, síndrome de Parry-Romberg, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, parálisis periódica, neuropatía periférica, reflejo de estornudo por luz brillante, enfermedad por almacenamiento de ácido fitánico, enfermedad de Pick, polimicrogiria (PMG), polimiositis, porencefalia, síndrome pospolio, neuralgia posherpética (NPH), hipotensión postural, el síndrome de Prader-Willi, esclerosis lateral primaria, enfermedad priónica, atrofia hemifacial progresiva, leucoencefalopatía multifocal progresiva, parálisis supranuclear progresiva, seudotumor cerebral, síndrome de Ramsay Hunt tipo I, síndrome de Ramsay Hunt tipo II, síndrome de Ramsay Hunt tipo III, encefalitis de Rasmussen, distrofia neurovascular refleja, enfermedad de Refsum, síndrome de las piernas inquietas, mielopatía asociada con retrovirus, síndrome de Rett, síndrome de Reye, jactatio capitis nocturna, síndrome de Romberg, baile de San Vito, enfermedad de Sandhoff,

5 esquizofrenia, enfermedad de Schilder, esquizencefalia, disfunción de integración sensorial, displasia septo-óptica, síndrome de Shy-Drager, síndrome de Sjögren, reflejo de estornudo del estómago, síndrome de Sotos, espasticidad, espina bífida, tumor da la médula espinal, atrofia muscular espinal, ataxia espinocerebelosa, síndrome de Steele-Richardson-Olszewski, síndrome de la persona rígida, ictus, síndrome de Sturge-Weber, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía arteriosclerótica subcortical, siderosis superficial, corea de Sydenham, síncope, sinestesia, siringomielia, síndrome del túnel tarsiano, discinesia tardía, disfrenia tardía, quistes de Tarlov, enfermedad de Tay-Sachs, arteritis temporal, tétanos, síndrome de la médula anclada, enfermedad de Thomsen, síndrome de la abertura torácica superior, tic doloroso, parálisis de Todd, síndrome de Tourette, encefalopatía tóxica, accidente isquémico transitorio, encefalopatía espongiiforme transmisible,, mielitis transversa, temblor, neuralgia del trigémino, paraparesia espástica tropical, tripanosomiasis, esclerosis tuberosa, ubisiosis, enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL), encefalomiелitis de Viliuisk (EV), síndrome de Wallenberg, enfermedad de Werdnig Hoffman, síndrome de west, síndrome de Williams, enfermedad de Wilson y síndrome de Zellweger.

15 Los compuestos y composiciones también pueden ser útiles en la inhibición del desarrollo de cáncer invasivo, la angiogénesis tumoral y la metástasis.

20 En alguna realización, la invención proporciona uno o más de los compuestos de Fórmulas (I) o (II) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con una proliferación celular anómala en combinación (de forma simultánea o secuencial) con al menos otro agente.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 En algunas realizaciones, el compuesto trata un trastorno o enfermedad en el que la señalización anómala de Wnt está implicada en un paciente, el uso comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es cáncer.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es retinopatía diabética.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es fibrosis pulmonar.

35 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es artritis reumatoide.

40 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es esclerodermia.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es una infección micótica o vírica.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es una afección, trastorno o enfermedad ósea y del cartílago.

45 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es enfermedad del Alzheimer.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es demencia.

50 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es enfermedad de Parkinson.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es osteoartritis.

En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es enfermedad pulmonar.

55 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es una enfermedad genética provocada por mutaciones en los componentes de señalización de Wnt, en donde la enfermedad genética se selecciona de: la poliposis coli, el síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, la vitreorretinopatía exudativa familiar, la angiogénesis retiniana, la cardiopatía coronaria precoz, síndrome tetra-amelia, la regresión de los conductos de Muller y virilización, el síndrome de SERKAL, la diabetes mellitus tipo 2, el síndrome de Fuhrmann, el síndrome focomelia tipo Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzal, la displasia odonto-ónico-dérmica, la obesidad, la malformación de manos y pies hendidos, el síndrome de duplicación caudal, la agénesis dental, el tumor de Wilms, la displasia esquelética, la hipoplasia dérmica focal, la anoniquia autosómica recesiva, la anomalía congénita del tubo neural, el síndrome alfa talasemia (ATRX), el síndrome de X frágil, el síndrome de ICF, síndrome de Angelman, el síndrome de Prader-Willi, síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad de Norrie y síndrome de Rett.

65 En ciertas realizaciones, paciente es un ser humano.

- 5 En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de: carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, el cáncer de mama, el cáncer de páncreas, leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, linfoma de Hodgkin, linfoma, sarcoma y cáncer de ovario.
- 10 En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de: cáncer de pulmón - no microcítico, cáncer de pulmón - microcítico, mieloma múltiple, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, osteosarcoma, cáncer de pene, tumores de la pituitaria, cáncer de próstata, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de piel - células basales y escamosas, cáncer de piel - melanoma, cáncer de intestino delgado, cánceres de estómago, cáncer de testículo, cáncer de timo, cáncer de tiroides, sarcoma uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva, cáncer laríngeo o hipofaríngeo, cáncer de riñón, sarcoma de Kaposi, enfermedad trofoblástica gestacional, tumor del estroma gastrointestinal, tumor carcinoide gastrointestinal, cáncer de vesícula biliar, cáncer ocular (melanoma y linfoma), tumor de Ewing, cáncer de esófago, cáncer de endometrio, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, tumor de cerebro o de médula espinal, metástasis ósea, cáncer de hueso, cáncer de vejiga, cáncer de vías biliares, cáncer anal y cáncer corticosuprarrenal.
- 15 En algunas realizaciones, el cáncer es carcinoma hepatocelular.
- 20 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de colon.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de páncreas.
- 25 En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia mieloide crónica (LMC).
- En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia mielomonocítica crónica.
- En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia linfocítica crónica (LLC).
- 30 En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia mieloide aguda.
- En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia linfocítica aguda.
- 35 En algunas realizaciones, el cáncer es linfoma de Hodgkin.
- En algunas realizaciones, el cáncer es linfoma.
- En algunas realizaciones, el cáncer es sarcoma.
- 40 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de ovario.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón - células no microcítico.
- 45 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón - microcítico.
- En algunas realizaciones, el cáncer es mieloma múltiple.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer nasofaríngeo.
- 50 En algunas realizaciones, el cáncer es neuroblastoma.
- En algunas realizaciones, el cáncer es osteosarcoma.
- 55 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pene.
- En algunas realizaciones, el cáncer es tumores de la pituitaria.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata.
- 60 En algunas realizaciones, el cáncer es retinoblastoma.
- En algunas realizaciones, el cáncer es rhabdomyosarcoma.
- 65 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de las glándulas salivales.

## ES 2 752 192 T3

- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de piel - células basales y escamosas.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de piel - melanoma.
- 5 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de intestino delgado.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cánceres de estómago.
- 10 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer testicular.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de timo.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de tiroides.
- 15 En algunas realizaciones, el cáncer es sarcoma de útero.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de vagina.
- 20 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de vulva.
- En algunas realizaciones, el cáncer es tumor de Wilms.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer laríngeo o hipofaríngeo.
- 25 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de riñón.
- En algunas realizaciones, el cáncer es sarcoma de Kaposi.
- 30 En algunas realizaciones, el cáncer es enfermedad trofoblástica gestacional.
- En algunas realizaciones, el cáncer es tumor del estroma gastrointestinal.
- En algunas realizaciones, el cáncer es tumor carcinoide gastrointestinal.
- 35 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de vesícula biliar.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer ocular (melanoma y linfoma).
- 40 En algunas realizaciones, el cáncer es tumor de Ewing.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de esófago.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de endometrio.
- 45 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer colorrectal.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de cuello uterino.
- 50 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de cerebro o tumor de la médula espinal.
- En algunas realizaciones, el cáncer es metástasis ósea.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de hueso.
- 55 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de vejiga.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de vías biliares.
- 60 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer anal.
- En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer corticosuprarrenal.
- 65 En algunas realizaciones, el trastorno o enfermedad es una afección, trastorno o enfermedad neurológica, en donde el afección/trastorno/enfermedad neurológica se selecciona de: enfermedad de Alzheimer, demencias frontotemporales, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad priónica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, atrofia de múltiples sistemas, esclerosis

lateral amiotrófica (ELA), miositis por cuerpos de inclusión, autismo, miopatías degenerativas, neuropatía diabética, otras neuropatías metabólicas, neuropatías endocrinas, hipotensión ortostática, esclerosis múltiple y enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

5 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmulas (I) o (II) inhibe una o más proteínas de la ruta Wnt.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmulas (I) o (II) inhibe la señalización inducida por una o más proteínas Wnt.

10 En algunas realizaciones, las proteínas Wnt se seleccionan entre: WNT1, WNT2, WNT2B, WNT3, WNT3A, WNT4, WNT5A, WNT5B, WNT6, WNT7A, WNT7B, WNT8A, WNT8B, WNT9A, WNT9B, WNT10A, WNT10B, WNT11, y WNT16.

15 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmulas (I) o (II) inhibe una actividad de quinasa.

En algunas realizaciones, el compuesto trata una enfermedad o trastorno mediado por la ruta de Wnt en un paciente, el uso comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto (o compuestos) de Fórmulas (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmulas (I) o (II) inhibe una o más proteínas Wnt.

En algunas realizaciones, el compuesto trata una enfermedad o trastorno mediado por actividad cinasa en un paciente, el uso comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto (o compuestos) de Fórmulas (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno comprende crecimiento tumoral, proliferación celular o angiogénesis.

30 En algunas realizaciones, el compuesto inhibe la actividad de un receptor de proteína cinasa, el uso comprende poner en contacto el receptor con una cantidad eficaz de un compuesto (o compuestos) de Fórmulas (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En algunas realizaciones, el compuesto trata una enfermedad o un trastorno asociado con una proliferación celular aberrante en un paciente; el uso comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o compuestos de Fórmulas (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En algunas realizaciones, el compuesto previene o reduce la angiogénesis en un paciente; el uso comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto (o compuestos) de Fórmulas (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En algunas realizaciones, el compuesto previene o reduce la proliferación celular anómala en un paciente; el uso comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto (o compuestos) de Fórmulas (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En algunas realizaciones, el compuesto trata una enfermedad o trastorno asociados con una proliferación celular aberrante en un paciente; el uso comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos de Fórmulas (I) o (II) en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes adicionales.

55 Además, los compuestos y composiciones, por ejemplo, como inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK), pueden modular el nivel de ARN celular y de las síntesis de ADN y, por tanto, se espera que sean útiles para el tratamiento de infecciones víricas tales como el VIH, el virus del papiloma humano, el virus del herpes, el virus de Epstein-Barr, el adenovirus, el virus Sindbis, el virus de la viruela, y similares.

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden inhibir la actividad de cinasa de, por ejemplo, los complejos CDK/ciclina, tales como los activos en los estadios G<sub>0</sub>, G<sub>1</sub> o mitótico del ciclo celular, por ejemplo, los complejos CDK1, CDK2, CDK4, y/o CDK6.

#### Evaluación de la actividad biológica

60 La actividad biológica de los compuestos descritos en el presente documento puede analizarse usando cualquier ensayo adecuado conocido para los expertos en la materia, por ejemplo, los documentos WO 2001/053268 o WO 2005/009997. Por ejemplo, la actividad de un compuesto puede analizarse utilizando uno o más de los métodos de prueba que se describen a continuación.

65

En un ejemplo, las células tumorales pueden explorarse por el crecimiento independiente de Wnt. En tal método, las células tumorales de interés se ponen en contacto con un compuesto (es decir, un inhibidor) de interés, y la proliferación de las células, por ejemplo, se controla por captación de timidina tritiada. En algunas realizaciones, las células tumorales pueden aislarse de un paciente candidato que se ha explorado en cuanto a la presencia de un cáncer que está asociado con una mutación en la ruta de señalización de Wnt. Los cánceres candidatos incluyen, pero sin limitación, los enumerados anteriormente.

En otro ejemplo, se puede utilizar ensayos *in vitro* para la actividad biológica de Wnt, por ejemplo, la estabilización de la  $\beta$ -catenina y el estímulo del crecimiento de células madre. Los ensayos para la actividad biológica de Wnt incluyen la estabilización de  $\beta$ -catenina, que se puede medir, por ejemplo, mediante diluciones seriadas de una composición inhibidora candidata. Un ensayo ejemplar para la actividad biológica de Wnt pone en contacto una composición de Wnt, en presencia de un inhibidor candidato, con células, por ejemplo, células I de ratón. Las células se cultivan durante un período suficiente para estabilizar la  $\beta$ -catenina, habitualmente al menos aproximadamente 1 hora, y se lisan. El lisado celular se resuelve mediante SDS PAGE, después se transfiere a nitrocelulosa y se explora con anticuerpos específicos para  $\beta$ -catenina.

En un ejemplo adicional, la actividad de un compuesto candidato se puede medir en un bioensayo de ejes secundarios de *Xenopus* (Leysn, L. et al. Cell (1997), 88(6), 747-756).

Para ilustrar más la presente invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Los ejemplos no deberían, por supuesto, interpretarse como que limitan de forma específica la presente invención. Las variaciones de estos ejemplos dentro del alcance de las reivindicaciones están dentro de la competencia de un experto en la técnica y se considera que están dentro del alcance de la invención tal como se describe y se reivindica en el presente documento. El lector reconocerá que el experto en la técnica, equipado con la presente divulgación y habilidad en la técnica, es capaz de preparar y usar la invención sin ejemplos exhaustivos.

## **EJEMPLOS**

### Preparación de compuesto

Los materiales de partida usados en la preparación de los compuestos de la invención son conocidos, fabricados por métodos conocidos o están disponibles en el mercado. Será evidente para el experto en la técnica que los métodos para preparar precursores y la funcionalidad en relación con los compuestos reivindicados en el presente documento, en general están descritos en la bibliografía. El experto en la técnica que dispone de la bibliografía y de esta divulgación está bien equipado para preparar cualquiera de los compuestos.

Se reconoce que el experto en la técnica de la química orgánica puede realizar fácilmente manipulaciones sin dirección adicional, es decir, está dentro del alcance y práctica de los expertos en la técnica realizar estas manipulaciones. Éstas incluyen reducción de compuestos carbonilo en sus alcoholes correspondientes, oxidaciones, acilaciones, sustituciones aromáticas, tanto electrófilas como nucleófilas, eterificaciones, esterificación y saponificación y similares. Estas manipulaciones se analizan en los textos habituales tales como March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure 7<sup>a</sup> Ed., John Wiley & Sons (2013), Carey y Sundberg, Advanced Organic Chemistry 5<sup>a</sup> Ed., Springer (2007), Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Transformations, 2<sup>a</sup> Ed., John Wiley & Sons (1999) (incorporados al presente documento por referencia en su totalidad) y similares.

Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que ciertas reacciones se realizan mejor cuando otra funcionalidad está cubierta o protegida en la molécula, evitando de esta forma cualquiera de las reacciones secundarias indeseables y/o aumentando el rendimiento de la reacción. Con frecuencia los expertos en la técnica utilizan grupos de protección para lograr dichos rendimientos aumentados o para evitar las reacciones no deseadas. Estas reacciones se encuentran en la bibliografía y también están dentro del alcance del experto en la técnica. Los ejemplos de muchas de estas manipulaciones pueden encontrarse, por ejemplo, en T. Greene y P. Wuts Protecting Groups in Organic Synthesis, 4<sup>a</sup> edición, John Wiley & Sons (2007) incorporado al presente documento por referencia en su totalidad.

Las marcas comerciales utilizadas en el presente documento son únicamente ejemplos y reflejan materiales ilustrativos utilizados en el momento de la invención. El experto en la técnica reconocerá que se prevén variaciones en cantidad, procesos de fabricación y similares. Por lo tanto, los ejemplos y las marcas comerciales utilizadas en los mismos no son limitantes y no pretenden ser limitantes, sino que son meramente una ilustración de cómo un experto en la técnica puede elegir realizar una o más de las realizaciones de la invención.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (<sup>1</sup>H) (RMN) se midieron en los disolventes indicados en un espectrómetro de RMN Bruker (Avance TM DRX300, 300 MHz para <sup>1</sup>H o Avance TM DRX500, 500 MHz para <sup>1</sup>H) o espectrómetro de RMN Varian (Mercury 400BB, 400 MHz para <sup>1</sup>H). Las posiciones pico se expresan en partes por millón (ppm) en relación con tetrametilsilano. Las multiplicidades pico se indican como se señala a continuación, s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; ABc, AB cuadrupletes; quin., quintuplete; sex., sextuplete; sep.,

septuplete; non., noneto; dd, doblete de dobletes; d/ABc, doblete de AB cuadrupletes; dt, doblete de triplete; td, triplete de dobletes; m, multiplete.

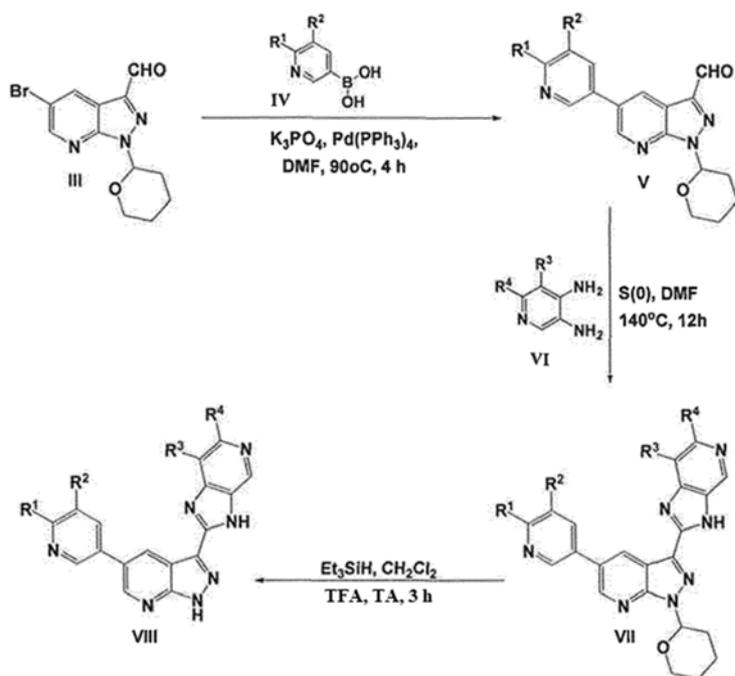
Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

5	n-BuOH = alcohol n-butílico
	salmuera = solución acuosa saturada de cloruro sódico
	CDCl <sub>3</sub> = cloroformo deuterado
	CDI= 1,1'-carbonildiimidazol
10	DCE = dicloroetano
	DCM = diclorometano
	DIPEA = diisopropiletilamina
	DMF = N,N-dimetilformamida
	DMSO-d <sub>6</sub> = dimetilsulfóxido deuterado
15	EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	ESIMS = espectrometría de masas por electronebulización
	EtOAc = acetato de etilo
	EtOH = etanol
	HCl = ácido clorhídrico
20	HOAc = ácido acético
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> = ácido sulfúrico
	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> = carbonato potásico
	KMnO <sub>4</sub> = permanganato potásico
	KOAc = acetato potásico
25	KO <sup>t</sup> Bu = t-butóxido potásico
	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> = fosfato potásico
	LDA = diisopropilamida de litio
	MeOH = metanol
	MgSO <sub>4</sub> = sulfato de magnesio
30	NaBH(OAc) <sub>3</sub> = triacetoxiborohidruro sódico
	NaBH <sub>3</sub> CN = cianoborohidruro sódico
	NaHCO <sub>3</sub> = bicarbonato sódico
	NaHSO <sub>4</sub> = bisulfato sódico
	NaOAc = acetato sódico
35	NaOCl = hipoclorito sódico
	NaOH = hidróxido sódico
	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·5H <sub>2</sub> O = tiosulfato de sodio pentahidratado
	NH <sub>4</sub> OH = hidróxido de amonio
	RMN = resonancia magnética nuclear
40	Pd/C = paladio (0) sobre carbono
	Pd(dppf) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> = cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II)
	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> = tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> = cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
	PPTS = p-toluenosulfonato de piridinio
45	t.a. = temperatura ambiente
	S(0) = azufre elemental
	TEA = trietilamina
	TEMPO = (2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxil o (2,2,6,6-tetrametil piperidin-1-il)oxidanilo
	TFA = ácido trifluoroacético
50	THF = tetrahidrofurano
	TLC = cromatografía de capa fina
	TrCl = cloruro de trifenilmetilo o cloruro de tritilo

Se proporcionan los siguientes esquemas de ejemplo para guía del lector y representan colectivamente un método de ejemplo para elaborar los compuestos proporcionados en el presente documento. Además, otros procedimientos para preparar compuestos de la presente invención serán fácilmente evidentes para el experto en la técnica a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. Los expertos en la técnica están completamente equipados para preparar estos compuestos mediante los métodos proporcionados en la bibliografía y en esta divulgación. Las numeraciones de los compuestos usados en los esquemas sintéticos ilustrados a continuación, son únicamente para esos esquemas específicos y no deberán interpretarse o confundirse con las mismas numeraciones en otras secciones de la solicitud. A menos que se indique otra cosa, todas las variables son como se ha definido anteriormente.

#### Procedimientos generales

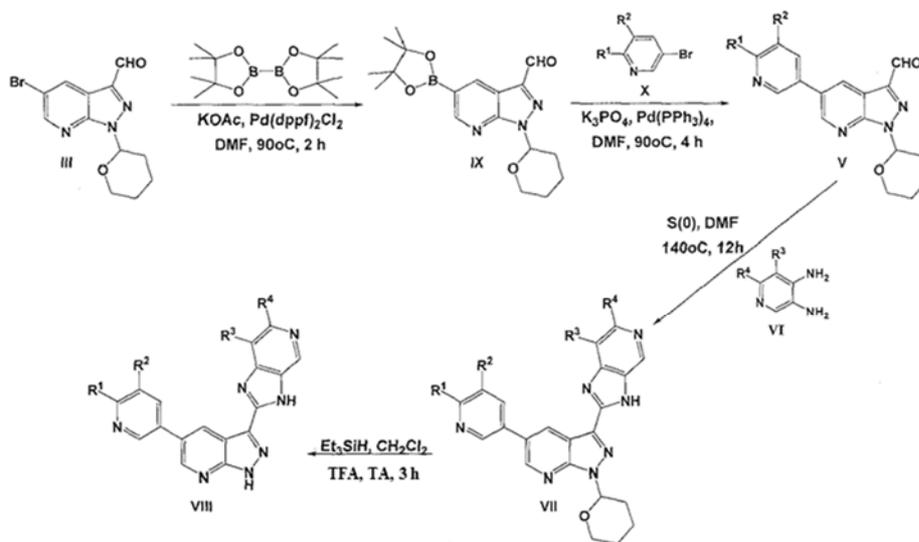
65 Los compuestos de las Fórmulas (I) o (II) de la presente invención pueden prepararse como se representa en el Esquema 1.



Esquema 1

El Esquema 1 describe un método para la preparación de derivados de 1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina (VIII) haciendo reaccionar el aldehído III con diferentes derivados de ácido borónico (IV) en condiciones de acoplamiento de Suzuki para dar el aldehído V. El Aldehído V se hace reaccionar con varias aril/heteroaril-3,4-diaminas (VI) sustituidas y no sustituidas para formar VII. La desprotección final del nitrógeno de la pirazolona produce el deseado derivado de 1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina (VIII).

Los compuestos de las Fórmulas (I) o (II) de la presente invención pueden prepararse también como se representa en el Esquema 2.



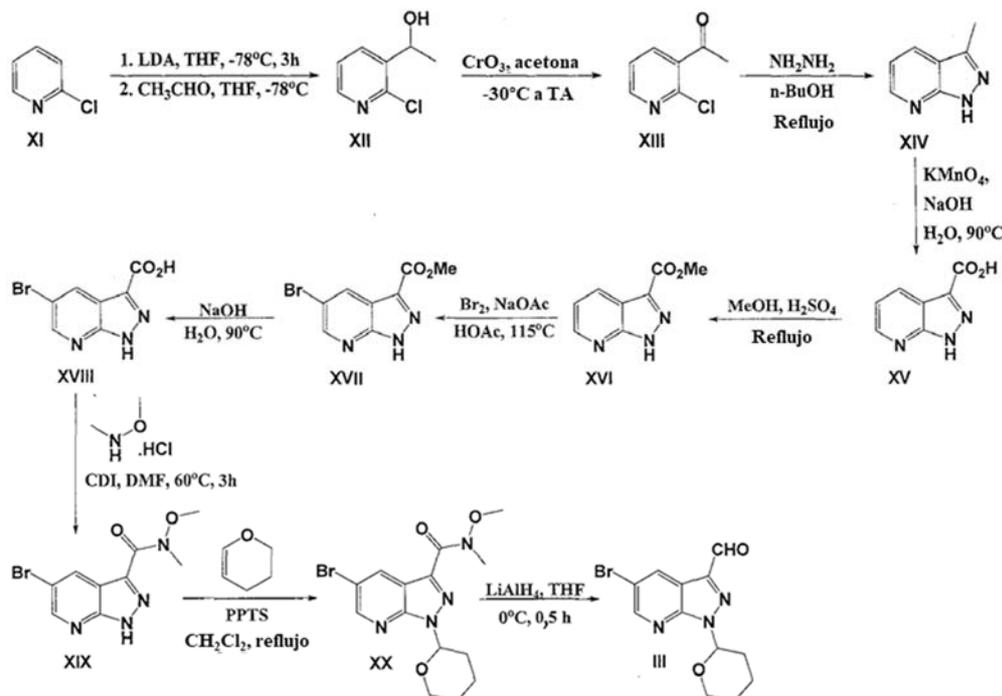
Esquema 2

El Esquema 2 describe un método alternativo para la preparación de derivados de 1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina (VIII) haciendo reaccionar 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-carbaldehído (III) con bis(pinacolato)diboro para formar el éster de borato (IX). El acoplamiento de Suzuki con varios bromuros (X) o cloruros produce derivados de 1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina (V). El aldehído (V) se hace reaccionar con varias 1,2-diaminas (VI) para producir (VII). La desprotección final del nitrógeno del pirazol produce los deseados derivados de 1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina (VIII).

## Ejemplos de compuestos ilustrativos

La síntesis del intermedio 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbaldehído (III) se representa a continuación en el Esquema 3.

5



Esquema 3

## Etapa 1

10

Una solución de 2-cloropiridina (XI) (9,39 ml, 0,1 mol) en THF anhidro (50 ml) se añadió lentamente a una solución de LDA (solución 2,0 M en THF/hexano/etilbenceno, 50 ml, 0,1 mol) en THF (200 ml) agitado a  $-78^{\circ}\text{C}$  bajo atmósfera de nitrógeno. La agitación se continuó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 3 h más antes de añadir acetaldehído (6,17 ml, 0,110 mol). La solución se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 2 h más antes de dejar que la temperatura aumente a  $-40^{\circ}\text{C}$ . Una solución de agua (4 ml) en THF (40 ml) se añadió lentamente a la solución. Cuando la temperatura alcanzó  $-10^{\circ}\text{C}$ , se añadió más cantidad de agua (200 ml) a la solución. La solución se extrajo con éter etílico (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener un residuo viscoso de color marrón. El producto en bruto se purificó mediante columna ultrarrápida de gel de sílice (1:1 DCM:hexano $\rightarrow$ 100 % DCM) para producir 1-(2-cloropiridin-3-il)etanol (XII) como un aceite viscoso de color marrón (6 g, 38,1 mmol, 38 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,52 (d,  $J=6,41\text{Hz}$ , 3H), 2,51 (s a, 1H), 5,24 (m, 1H), 7,28 (m, 1 H), 7,97 (dd,  $J=7,72\text{Hz}$ ,  $J=1,70\text{Hz}$ , 1H), 8,27 (dd,  $J=7,72\text{Hz}$ ,  $J=1,79\text{Hz}$ , 1H).

15

20

## Etapa 2

25

A una solución de 1-(2-cloropiridin-3-il)etanol (XII) en acetona seca a  $-30^{\circ}\text{C}$  bajo atmósfera de nitrógeno se añadió en porciones óxido de cromo(VI) (1,80 g, 18 mmol). La solución se agitó adicionalmente durante 15 min a  $-30^{\circ}\text{C}$  y se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 3 h a temperatura ambiente antes de añadir isopropanol (10 ml). La solución se volvió alcalina mediante la adición lenta de una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La solución se filtró a través de una capa de Celite. Los sólidos se lavaron con DCM. La fase orgánica del filtrado se separó, y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 1-(2-cloropiridin-3-il)etanon (XIII) en forma de un líquido de color pardo (0,72 g, 4,63 mmol, rendimiento del 77 %).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,71 (s, 3H), 7,35 (dd,  $J=7,63\text{Hz}$ ,  $J=4,80\text{Hz}$ , 1H), 7,91 (dd,  $J=7,54\text{Hz}$ ,  $J=1,88\text{Hz}$ , 1H), 8,55 (dd,  $J=4,71\text{Hz}$ ,  $J=1,88\text{Hz}$ , 1H).

30

## Etapa 3

35

A una solución de 1-(2-cloropiridin-3-il)etanon (XIII) (0,311 g, 2 mmol) en n-butanol (10 ml) se añadió hidrato de hidrazina (1,45 ml, 30 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante una noche. La solución se enfrió y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

40

(XIV) en forma de un sólido de color blanco (192 mg, 1,44 mmol, rendimiento del 72 %).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,64 (s, 3 H), 7,14 (dd,  $J=8,01\text{Hz}$ ,  $J=4,62\text{Hz}$ , 1H), 8,14 (dd,  $J=7,54\text{Hz}$ ,  $J=1,88\text{Hz}$ , 1H), 8,59 (dd,  $J=4,52\text{Hz}$ ,  $J=1,32\text{Hz}$ , 1H), 11,68 (s a, 1H).

#### 5 Etapa 4

A una solución de NaOH (0,88 g, 22 mmol) en agua (20 ml) se añadió 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (XIV) (0,4 g, 3 mmol). La suspensión se calentó a 80°C hasta que se obtuvo una solución transparente. Una solución de  $\text{KMnO}_4$  (1,73 g, 11 mmol) en agua (180 ml) se añadió lentamente durante 2 h mientras la solución se calentaba a 80°C. La solución se calentó a 90°C durante 2 h más hasta que se observó la desaparición completa del material de partida mediante TLC. La solución se enfrió a 70°C y se filtró a través de una capa de Celite. Los sólidos se lavaron con agua en ebullición. El filtrado combinado se enfrió a 0°C, se acidificó con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. a pH=2 y se extrajo con n-butanol (2 x 10 ml). La capa de n-butanol se concentró a presión reducida para dar un residuo de color blanco que se disolvió en DMC mediante la adición de una cantidad mínima de MeOH y después se filtró. El filtrado se concentró para dar el ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxílico (XV) en forma de un sólido de color blanco (390 mg, 2,39 mmol, rendimiento del 81 %).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,37 (dd,  $J=8,10\text{Hz}$ ,  $J=4,52\text{Hz}$ , 1H), 8,47 (dd,  $J=7,54\text{Hz}$ ,  $J=1,88\text{Hz}$ , 1H), 8,62 (dd,  $J=4,52\text{Hz}$ ,  $J=1,32\text{Hz}$ , 1H), 14,37 (s a, 1H).

#### 20 Etapa 5

A una solución de ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxílico (XV) (0,39 g, 2,4 mmol) en MeOH seco (10 ml) se añadió  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (4 gotas) y se calentó a temperatura de reflujo durante 6 h bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre DCM y una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La capa orgánica se separó, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó en una columna ultrarrápida de gel de sílice (100 % DCM  $\rightarrow$  3:97 MeOH:DCM) para producir 1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxilato de metilo (XVI) en forma de un sólido de color blanco (382 mg, 2,16 mmol, rendimiento del 90 %).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 4,08 (s, 3H), 7,38 (m, 1H), 8,63 (dd,  $J=8,10\text{Hz}$ ,  $J=1,51\text{Hz}$ , 1H), 8,72 (dd,  $J=4,62\text{Hz}$ ,  $J=1,41\text{Hz}$ , 1H); ESIMS encontrado para  $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$   $m/z$  178,2 (M+H).

#### 30 Etapa 6

Una mezcla de 1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxilato de metilo (XVI) (0,177 g, 1 mmol), acetato sódico (0,492 g, 6 mmol) y bromo (0,308 ml, 6 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) se calentó durante la noche a 120°C en un tubo precintado. La solución se enfrió y se vertió sobre agua. Los sólidos formados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron a temperatura ambiente al vacío. El producto en bruto se purificó en una columna ultrarrápida de gel de sílice (100 % DCM  $\rightarrow$  2:98 MeOH:DCM) para producir 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxilato de metilo (XVII) en forma de un sólido de color blanco (78 mg, 0,31 mmol, rendimiento del 30 %).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,95 (s, 3H), 8,62 (d,  $J=3,01\text{Hz}$ , 1H), 8,73 (d,  $J=3,01\text{Hz}$ , 1H); ESIMS encontrado para  $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrN}_3\text{O}_2$   $m/z$  256,3 (M+H).

#### 40 Etapa 7

Una suspensión de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxilato de metilo (XVII) (70 mg, 0,27 mmol) en una solución acuosa de NaOH 1 N (20 ml) se calentó a 90°C durante 3 h hasta que la solución se volvió transparente. A continuación, la solución se enfrió a 0°C y se acidificó con una solución de HCl al 10 %. Los sólidos formados se filtraron, se lavaron con agua fría y se secaron a temperatura ambiente al vacío para dar ácido 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxílico (XVIII) en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 0,25 mmol, rendimiento del 92 %).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,58 (d,  $J=3,01\text{Hz}$ , 1H), 8,66 (d,  $J=3,01\text{Hz}$ , 1H); ESIMS encontrado para  $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrN}_3\text{O}_2$   $m/z$  242,1 (M+H).

#### 50 Etapa 8

A una solución de ácido 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxílico (XVIII) (0,242 g, 1 mmol) en DMF seco (5 ml) se añadió CDI (0,178 g, 1,1 mmol) y se calentó durante 3 h a 65°C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió clorhidrato de N,O-dimetil hidroxilamina (0,107 g, 1,1 mmol) a la solución. La solución se calentó volvió a calentar durante 3 h a 65°C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, se lavó sucesivamente con una solución de HCl al 10 %, una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera. La fase orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida para producir 5-bromo-N-metoxi-N-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxamida (XIX) en forma de un sólido de color blanco (260 mg, 0,91 mmol, rendimiento del 92 %).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,55 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 8,59 (d,  $J=3,01\text{Hz}$ , 1H), 8,67 (d,  $J=3,01\text{Hz}$ , 1H); ESIMS encontrado para  $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}_4\text{O}_2$   $m/z$  285,4 (M+H).

#### 60 Etapa 9

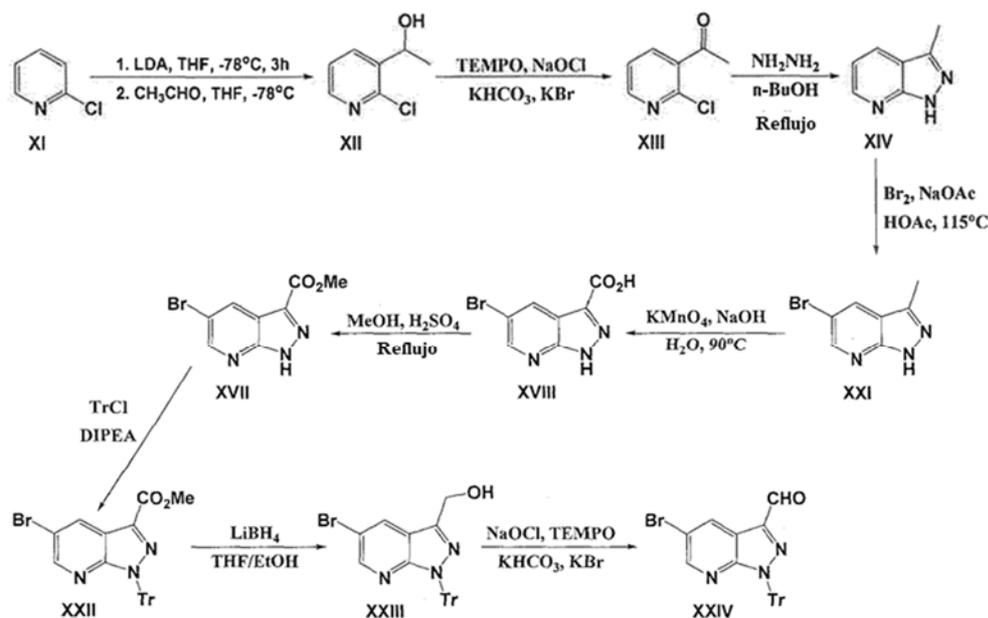
A una solución de 5-bromo-N-metoxi-N-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxamida (XIX) (0,250 g, 0,88 mmol) en DMC seco (10 ml) se añadió 3,4-dihidro-2H-piran (0,179 ml, 1,98 mmol) y PPTS (22 mg, 0,08 mmol) y se calentó a reflujo durante 5 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió otro equivalente de 3,4-dihidro-2H-piran (0,179 ml,

1,98 mmol) y PPTS (22 mg, 0,08 mmol) y la solución se calentó adicionalmente a reflujo durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió, se diluyó con DCM, se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5-bromo-N-metoxi-N-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-carboxamida (XX) en forma de un líquido viscoso (302 mg, 0,82 mmol, rendimiento del 93 %). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,51-1,62 (m, 2H), 1,91-2,13 (m, 2H), 2,33-2,44 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,87-3,98 (m, 1H), 6,07 (dd, *J*=10,07Hz, *J*=2,52Hz, 1H), 8,57 (d, *J*=3,01Hz, 1H), 8,73 (d, *J*=3,01Hz, 1H); ESIMS encontrado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> *m/z* 369,4 (M+H).

#### 10 Etapa 10

A una solución de 5-bromo-N-metoxi-N-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-carboxamida (XX) (0,290 g, 0,78) en THF seco (5 ml) agitada a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno se añadió hidruro de aluminio litio (36 mg, 0,94 mmol). La solución se agitó adicionalmente a 0°C durante 30 min. La reacción se inactivó con una solución de NaHSO<sub>4</sub> 0,4 N (10 ml). La solución se extrajo con DCM (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 5-bromo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-carbaldehído (III) en forma de un líquido viscoso (218 mg, 0,70 mmol, rendimiento del 91 %). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,52-1,74 (m, 2H), 1,95-2,18 (m, 2H), 2,37-2,49 (m, 2H) 3,87-3,98 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 6,18 (dd, *J*=10,20Hz, *J*=2,39Hz, 1H), 8,73 (d, *J*=3,01Hz, 1H), 8,85 (d, *J*=3,01Hz, 1H), 10,16 (s, 1H); ESIMS encontrado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 310,4 (M+H).

La síntesis del intermedio 5-bromo-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-carbaldehído (XXIV) de 2-cloropiridina (XI) se representa a continuación en el Esquema 4.



Esquema 4

25

#### Etapa 1-2

A una solución de 2-cloropiridina (XI) (31,0 kg, 273 mol) en THF seco (275 l) enfriada a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno se añadió LDA (113 l, 1220 mol) gota a gota manteniendo la temperatura a -78°C y se agitó durante 5 horas. A continuación se añadió acetaldehído (16 l, 463 mol) y la reacción se agitó a -78°C durante 5 h más antes de calentar a 0°C y añadir agua (310 l) para inactivar la reacción. La solución se agitó durante 50 min y después se calentó a temperatura ambiente. La solución se extrajo 3 x EtOAc (279 l) por adición de EtOAc, se agitó durante 50 min, se dejó reposar durante 50 min, separando las capas y después repitiendo dos veces. La combinación de EtOAc se concentró al vacío hasta un volumen de 300-500 l. Al producto en bruto 1-(2-cloropiridin-3-il)etanol (XII) se añadió DCM (705 L) seguido por una solución acuosa de KBr (3,3 kg, 27,7 mol) disuelto en agua (33 l). La solución se enfrió a 0°C antes de añadir TEMPO (1,7 kg, 10,9 mol) y después se agitó durante 50 min. En un segundo recipiente se añadió agua (980 l) seguido por KHCO<sub>3</sub> (268 kg, 2677 mol) y una solución acuosa de NaClO al 10 % (233 l, 313 mol). Esta mezcla acuosa se añadió a continuación gota a gota a la mezcla TEMPO. Esta mezcla combinada se agitó a 0°C durante 5 horas. A esta mezcla se añadió gota a gota Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (22,5 kg, 90 mol) en agua (107 l) con agitación durante 50 min a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo 2 x DCM (353 l) por adición de DCM, agitación durante 50 min, se dejó reposar durante 50 min, las capas se separaron

40

y después se repitió. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de NaCl al 25 % (274 l) y se concentraron al vacío para dar 1-(2-cloropiridin-3-il)etanona (XIII) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

### 5 Etapa 3

A una solución del producto en bruto anterior 1-(2-cloropiridin-3-il)etanona (XIII) en n-BuOH (512 l) se añadió hidrato de hidrazina al 85 % (78 l, 1360 mol). La reacción se calentó a temperatura de reflujo (~120°C) durante 48 horas. La reacción se enfrió y se evaporó al vacío. El material en bruto se capturó en DCM (834 l) y se lavó con 2 x solución acuosa de NaCl al 25 % (214 l) por adición de solución acuosa de NaCl al 25 %, se agitó durante 50 min, se dejó reposar durante 50 min, las capas se separaron y después se repitió. La capa orgánica se evaporó para producir 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (XIV) en forma de un sólido (13,2 kg, 99 mol, pureza del 94,1 %, rendimiento del ensayo del 36,3 % para 3 etapas). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm 2,50 (s, 3H), 7,13 (dd, J=4,4Hz, J=8Hz, 1H), 8,19 (dd, J=1,2Hz, J=8Hz, 1H), 8,47 (dd, J=1,6Hz, J=4,8Hz, 1H), 13,18 (s a, 1H); ESIMS encontrado C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub> m/z 133,8 (M+H).

### 20 Etapa 4

A una solución de 3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (XIV) (12,7 kg, 95,4 mol) en HOAc (57 l) se añadió NaOAc (20,4 kg, 248 mol), agua (13,3 l), y Br<sub>2</sub> (40 l, 780 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después a 115°C durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (686 l). A esta solución se añadió agua (508 l) y se enfrió a 0°C seguido por la adición gota a gota de una solución acuosa de NaOH al 30 % manteniendo la temperatura <20°C bajo pH=9. La mezcla se filtró con tierra de diatomeas (14 kg) seguido por lavado de la tierra de diatomeas con 3 x DCM (50 l). La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa de NaCl al 25 % (200 l) y se concentró al vacío hasta un volumen de 70 l. El producto se cristalizó cargando la solución con 3 x n-heptano (88 l) concentrando a la vez el volumen hasta 70 l después de cada adición de n-heptano. El sólido se filtró y se lavó 3 x n-heptano (22 l). El sólido se secó al vacío a 45°C para producir 5-bromo-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (XXI) (9,8 kg, 46,2 mol, pureza del 92,6 %, rendimiento del ensayo 48,4 %). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm 2,48 (s, 3H), 8,50-8,55 (m, 2H), 13,42 (s a, 1H); ESIMS encontrado C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>BrN<sub>3</sub> m/z 213,7 (M+H).

### 30 Etapa 5

A una solución de NaOH (27 kg, 675 mol) en agua (617 l) se añadió 5-bromo-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (XXI) (9,8 kg, 46,2 mol). La solución se calentó a 90°C durante 3 horas bajo atmósfera de nitrógeno antes de añadir una solución de KMnO<sub>4</sub> (53,6 kg, 339 mol) en agua (870 l) lentamente durante 2 horas. La reacción se calentó a 95°C durante 5 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a 75°C y se filtró a través de tierra de diatomeas (11 kg) seguido por lavado de la tierra de diatomeas con agua (150 l) calentada a 75°C. La solución se enfrió a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno antes de ajustar el pH a 1 con una solución acuosa de HCl al 35 % (~75 l). La disolución se calentó a temperatura ambiente antes de añadir n-BuOH (473 l) que se agitó durante 25 min y después la capa orgánica se separó. Se añadió de nuevo n-BuOH (473 l) a la capa acuosa, se agitó durante 25 min y se separó. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío hasta un volumen de ~54 l. El n-BuOH se eliminó añadiendo a la solución 9 x n-heptano (78 l) gota a gota durante 1 hora y a continuación el volumen se concentró hasta ~54 l después de cada adición de n-heptano. El sólido se filtró y se lavó 3 x n-heptano (17 l). El sólido se secó al vacío a 45°C para dar el ácido 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxílico (XVIII) (3,2 kg, 13,2 mol, pureza del 64,4 %, rendimiento del ensayo 29,0 %). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm 8,57 (d, J=2,4Hz, 1H), 8,71 (d, J=2Hz, 1H), 13,45 (s a, 1H), 14,65 (s, 1H); ESIMS encontrado C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> m/z 243,8 (M+H).

### 45 Etapa 6

A una solución de ácido 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxílico (XVIII) (1,6 kg, 6,6 mol) en MeOH anhidro (32 l) se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (160 ml). La reacción se calentó lentamente a 70°C y se agitó durante 20 horas. La solución se concentró al vacío hasta un volumen de 1,6 l. El residuo se repartió entre DCM (120 l) y una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 10 % (32 l). La fase orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa de NaCl al 25 % (32 l), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta un volumen de 4,8 l. El producto se cristalizó cargando la solución con 3 x n-heptano (8 l) concentrando a la vez el volumen hasta 4,8 l después de cada adición de n-heptano. El sólido se filtró y se secó al vacío a 50°C para producir 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxilato de metilo (XVII) (1,53 kg, 6,0 mol, pureza del 80,6 %, rendimiento del ensayo 90,4 %). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm 3,95 (s, 3H), 8,62 (d, J=2Hz, 1H), 8,73 (d, J=2,4Hz, 1H), 14,78 (s a, 1H); ESIMS encontrado C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> m/z 256,0 (M+H).

### 60 Etapa 7

A una solución de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxilato de metilo (XVII) (2,92 kg, 11,4 mol) en DCM anhidro (88 l) se añadió TEA (2,38 l, 17,1 mol). La disolución se enfrió a 0°C antes de añadir gota a gota una disolución de TrCl (4,0 kg, 14,3 mol) en DCM anhidro (51 l). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. A continuación, la reacción se lavó una vez con agua (29 l), una vez con solución acuosa de NaCl al 25 % (29 l), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta un volumen de 3,0 l para dar 5-bromo-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-

carboxilato de metilo (XXII) (5,69 kg, 11,4 mol, pureza del 77,3 %, rendimiento del ensayo del 99,5 %).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm 3,91 (s, 3H), 7,19 (d,  $J=8,4\text{Hz}$ , 5H), 7,21-7,32 (m, 10H), 8,45 (d,  $J=2,4\text{Hz}$ , 1H), 8,61 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_2$   $m/z$  520,0 (M+Na).

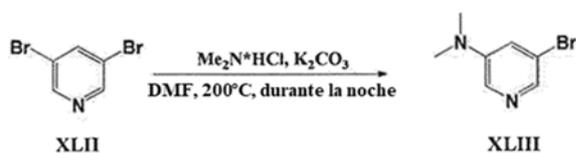
#### 5 Etapa 8

A una solución de 5-bromo-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-carboxilato de metilo (XXII) (4,16 kg, 8,3 mol) en THF anhidro (62 l) enfriada a  $10^\circ\text{C}$  se añadió EtOH anhidro (0,97 l, 16,6 mol) y  $\text{LiBH}_4$  (271 g, 12,5 mol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La solución se concentró al vacío hasta un volumen de 4 l después de capturó en DCM (80 l). A continuación el pH se ajustó a 8,0 mediante la adición gota a gota de una solución acuosa de HCl 0,4 N (~280 l). La capa orgánica se separó y se lavó con solución acuosa de NaCl al 25 % (28 l) y después se concentró al vacío hasta un volumen de 4 l para producir (5-bromo-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)metanol (XXIII) (3,9 kg, 8,3 mol, pureza del 82,3 %, rendimiento del ensayo del 100 %).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm 4,70 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 5,49 (t,  $J=6\text{Hz}$ , 1H), 7,19 (d,  $J=7,2\text{Hz}$ , 5H), 7,20-7,35 (m, 10H), 8,31 (d,  $J=2,4\text{Hz}$ , 1H), 8,51 (d,  $J=2,4\text{Hz}$ , 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}$   $m/z$  492,0 (M+Na).

#### Etapa 9

A una solución de (5-bromo-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)metanol (XXIII) (4,05 kg, 8,6 mol) in DCM (97 l) se añadió una solución de KBr (205 g, 1,72 mol) en agua (4 l). La solución se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  antes de añadir TEMPO (107,5 g, 688 mmol) y se agitó durante 30 min. A esta solución se añadió una solución de  $\text{KHCO}_3$  (10,8 kg, 107,4 mol) y solución acuosa de NaClO al 7 % (13,4 l) en agua (40 l). La reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 18 horas. Una solución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (1,4 kg, 5,7 mol) en agua (9,1 l) se añadió gota a gota a la reacción a  $0^\circ\text{C}$  y se agitó durante 30 min. Después, la capa acuosa se separó y se lavó con DCM (48 l). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de NaCl al 25 % (48 l), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se evaporó simultáneamente con 3 x MeOH (20 l) y el sólido se lavó con 2 x *n*-heptano (8 l). El sólido se secó al vacío a  $45^\circ\text{C}$  para dar 5-bromo-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-3-carbaldehído (XXIV) (3,25 kg, 6,94 mol, pureza del 92,3 %, rendimiento del ensayo 80,6 %).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm 7,19 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 5H), 7,22-7,34 (m, 10H), 8,28 (d,  $J=2,4\text{Hz}$ , 1H), 8,70 (d,  $J=2,4\text{Hz}$ , 1H), 10,07 (s, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}$   $m/z$  490,0 (M+Na).

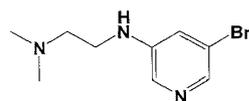
La preparación del intermedio 5-bromo-N,N-dimetilpiridin-3-amina (XLIII) se representa a continuación en el Esquema 7.



Esquema 7

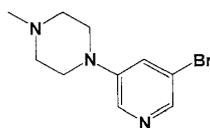
A una solución de 3,5-dibromopiridina (XLII) (2,37 g, 10,0 mmol) en DMF seco (20,0 ml) se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,5 g, 33 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (1,79 g, 22 mmol). La mezcla se calentó durante la noche a  $200^\circ\text{C}$  en un tubo precintado. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el exceso de DMF se eliminó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentraron para producir 5-bromo-N,N-dimetilpiridin-3-amina (XLIII) en forma de un sólido blanquecino (1,78 g, 8,85 mmol, rendimiento del 88 %).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 2,94 (s, 6H), 7,25 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7,91 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 8,07 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_7\text{H}_9\text{BrN}_2$   $m/z$  201,1 (M+H).

Los intermedios siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el esquema 7 anterior.



XLIV

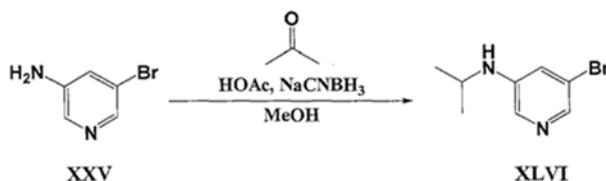
$\text{N}^1$ -(5-bromopiridin-3-il)- $\text{N}^2$ , $\text{N}^2$ -dimetiletano-1,2-diamino (XLIV): Aceite viscoso de color pardo (326 mg, 1,33 mmol, rendimiento del 14 %).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 2,17 (s, 6H), 2,42 (t,  $J=6,4\text{Hz}$ , 2H), 3,08-3,12 (m, 2H), 6,03 (t,  $J=5,2\text{Hz}$ , 1H), 7,12-7,13 (m, 1H), 7,78 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7,97 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{BrN}_3$   $m/z$  244 (M+H).



XLV

1-(5-bromopiridin-3-il)-4-metilpiperazina (XLV): Aceite viscoso de color pardo (815 mg, 3,18 mmol, rendimiento del 28 %).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 2,21 (s, 3H), 2,41-2,43 (m, 4H), 3,22-3,24 (m, 4H), 7,51-7,52 (m, 1H), 8,02 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 8,28 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrN}_3$   $m/z$  256 (M+H).

La preparación del intermedio 5-bromo-N-isopropilpiridin-3-amina (XLVI) se representa a continuación en el Esquema 8.



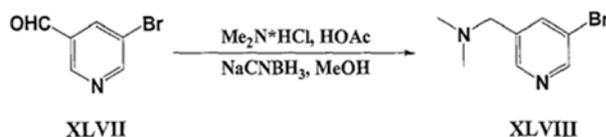
Esquema 8

10

#### Etapas 1

A una solución de 5-bromopiridin-3-amina (XXV) (535 mg, 3,09 mmol) en MeOH (62 ml) se añadió acetona (296  $\mu\text{l}$ , 4,02 ml). El pH se ajustó a 4 usando HOAc y se agitó durante 30 min. Se añadió  $\text{NaCNBH}_3$  (272 mg, 4,33 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El MeOH se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La capa orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (100 % hexano  $\rightarrow$  90:10 hexano:EtOAc) para producir 5-bromo-N-isopropilpiridin-3-amina (XLVI) en forma de un aceite que solidificó a un sólido de color blanquecino (309 mg, 1,44 mmol, rendimiento del 47 %).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,12 (d,  $J=6,3\text{Hz}$ , 6H), 3,55-3,59 (m, 1H), 6,03 (d,  $J=7,9\text{Hz}$ , 1H), 7,05-7,06 (m, 1H), 7,75 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7,90 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrN}_2$   $m/z$  215 (M+H).

La preparación del intermedio 1-(5-bromopiridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina (XLVIII) se representa a continuación en el Esquema 9.

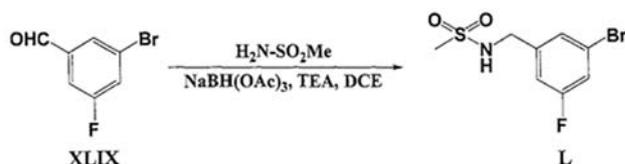


Esquema 9

#### Etapas 1

La preparación de 1-(5-bromopiridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina (XLVIII) se llevó a cabo siguiendo el procedimiento representado en el Esquema 6, Etapa 1. Aceite pardo (1,20 g, 5,59 mmol, 45 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 2,15 (s, 6H), 3,43 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,47 (d,  $J=1,1\text{Hz}$ , 1H), 8,59 (d,  $J=2,2\text{Hz}$ , 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrN}_2$   $m/z$  215 ( $\text{M}^{\text{Br}79}+\text{H}$ ) y 217 ( $\text{M}^{\text{Br}81}+\text{H}$ ).

La preparación del intermedio N-(3-bromo-5-fluorobencil) metanosulfonamida (I) se representa a continuación en el Esquema 10.



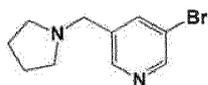
Esquema 10

40

#### Etapas 1

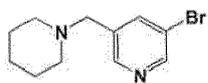
5 A la preparación de 3-bromo-5-fluorobenzaldehído (XLIX) (2,03 g, 10,0 mmol) en DCE (50 ml) se añadió metanosulfonamida (1,43 g, 15,0 mmol) y TEA (2,79 ml, 20,0 mmol). La solución se agitó unos pocos minutos antes de añadir  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (3,00 g, 14,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó al vacío para dar N-(3-bromo-5-fluorobencil)metanosulfonamida (I) en forma de un aceite transparente (2,65 g, 9,39 mmol, rendimiento del 99 %). ESIMS encontrado para  $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrFNO}_2\text{S}$   $m/z$  282 (M+H).

10 Los intermedios siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 9 o el Esquema 10.



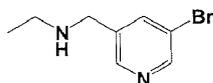
LI

15 3-Bromo-5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridina (LI): Líquido de color dorado (1,35 g, 97 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 1,68-1,71 (m, 4H), 2,42-2,44 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,48 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 8,58 (d,  $J=3\text{Hz}$ , 1H); ESIMS encontrado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_2$   $m/z$  242 (M+H).



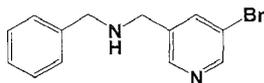
LII

20 3-Bromo-5-(piperidin-1-ilmetil)piridina (LII): Líquido de color pardo (13,1 g, 94 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 1,36-1,39 (m, 2H), 1,46-1,51 (m, 4H), 2,31-2,32 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,47 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 8,58 (d,  $J=3\text{Hz}$ , 1H); ESIMS encontrado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}_2$   $m/z$  257 (M+H).



LIV

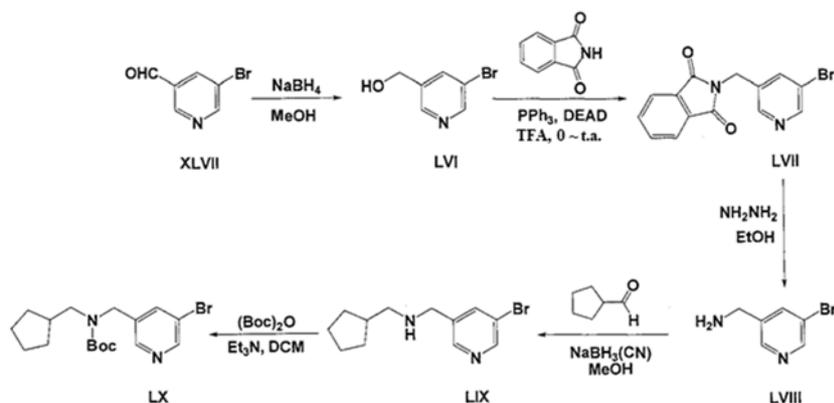
25 N-((5-Bromopiridin-3-il)metil)etanamina (LIV): Líquido dorado (1,29 g, 6,00 mmol, rendimiento del 60 %). ESIMS encontrado para  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrN}_2$   $m/z$  215 (M+H).



LV

30 N-Bencil-1-(5-bromopiridin-3-il)metanamina (LV): Líquido dorado (77 mg, 0,28 mmol, rendimiento del 25 %). ESIMS encontrado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2$   $m/z$  277 (M+H).

35 La preparación del intermedio (5-bromopiridin-3-il)metil (ciclopentilmetil)carbamato de terc-butilo (LX) se representa a continuación en el Esquema 11.



Esquema 11

Etapa 1

A una solución de 5-bromonicotinaldeído (XLVII) (2,0 g, 10,8 mmol, 1 eq) en MeOH (20 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (2,4 g, 64,9 mmol, 6 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua (15 ml), la fase acuosa se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener (5-bromopiridin-3-il)metanol (LVI) (1,8 g, 9,57 mmol, rendimiento del 90,0 %) en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ ppm 4,73 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,57 (s, 1H). ESIMS encontrado para C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>BrNO *m/z* 188 (M+H).

Etapa 2

A una solución en agitación de (5-bromopiridin-3-il)metanol (LVI) (1,60 g, 8,5 mmol, 1 eq), ftalimida (1,24 g, 8,5 mmol, 1 eq) y PPh<sub>3</sub> (3,33 g, 12,75 mmol, 1,5 eq) en THF anhidro (15 ml) se añadió DEAD (2,21 g, 12,75 mmol, 1,5 eq) gota a gota a 0°C bajo N<sub>2</sub>. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml), agua (15 ml) y salmuera (15 ml) posteriormente. Las capas orgánicas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se concentraron a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (PE:EtOAc = 4:1) para dar 2-((5-bromopiridin-3-il)metil)isoindolina-1,3-diona (LVII) (2,5 g, 7,88 mmol, rendimiento del 82,3 %) en forma de un sólido de color blanco. ESIMS encontrado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 317 (M+H).

Etapa 3

Una solución de 2-((5-bromopiridin-3-il)metil)isoindolina-1,3-diona (LVII) (1,9 g, 6,0 mmol, 1 eq) e hidrato de hidrazina (2,0 g, 40 mmol, 6 eq) en EtOH (20 ml) se calentó a 70°C durante 3 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite® y el filtrado se concentró al vacío, el producto en bruto se disolvió en una solución de HCl 1 N (15 ml) y se concentró a sequedad, después se lavó con acetona (10 ml x 3), el precipitado se recogió por filtración, se secó al vacío para dar (5-bromopiridin-3-il)metanamina (LVIII) (1,3 g, 6,95 mmol, rendimiento del 97,7 %) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (D<sub>2</sub>O, 500 MHz) δ ppm 4,34 (s, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=1,2Hz, 1H), 8,91 (d, *J*=1,6Hz, 1H). ESIMS encontrado para C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub> *m/z* 187 (M+H).

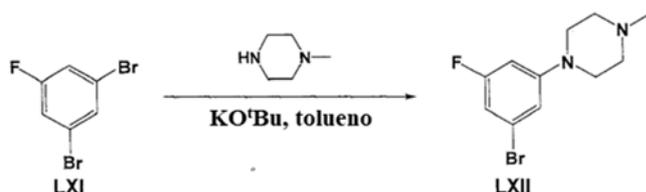
Etapa 4

Una solución de (5-bromopiridin-3-il)metanamina (LVIII) (1,30 g, 5,8 mmol, 1,0 eq), ciclopentanocarbaldeído (0,57 g, 5,8 mmol, 1,0 eq) y TEA (0,60 g, 5,8 mmol, 1,0 eq) en MeOH (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (1,98 g, 34,6 mmol, 6,0 eq) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h más. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó en agua (20 ml) y se extrajo con DCM (10 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar 1-(5-bromopiridin-3-il)-N-(ciclopentilmetil)metanamina (LIX) (1,23 g, 4,57 mmol, rendimiento del 79,3 %) en forma de un aceite de color pardo. ESIMS encontrado para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub> *m/z* 269 (M+H).

Etapa 5

A una solución de 1-(5-bromopiridin-3-il)-N-(ciclopentilmetil) metanamina (LIX) (1,00 g, 3,7 mmol, 1 eq) y TEA (0,93 g, 9,2 mmol, 2,5 eq) en DCM (20 ml) se añadió en porciones (Boc)<sub>2</sub>O (0,85 g, 4,0 mmol, 1,1 eq) a 0°C, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml), la capa orgánica se separó, se secó MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar (5-bromopiridin-3-il)metil (ciclopentilmetil)carbamato de *terc-butilo* (LX) (1,25 g, 3,38 mmol, rendimiento del 91,9 %) en forma de un sólido de color blanco. ESIMS encontrado para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 369 (M+H).

La preparación del intermedio 1-(3-bromo-5-fluorofenil)-4-metilpiperazina (LXII) se representa a continuación en el Esquema 12.



Esquema 12

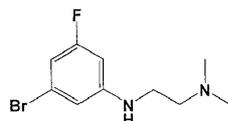
5

## Etapa 1

A una solución de 1,3-dibromo-5-fluorobenceno (LXI) (2,0 g, 7,88 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió t-butoxido potásico (2,65 g, 23,6 mmol) y 1-metilpiperazina (1,75 ml, 15,8 mmol). La reacción se calentó a 105°C durante una noche. El tolueno se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavaron con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (1:99 MeOH:CHCl<sub>3</sub> → 7:93 MeOH:CHCl<sub>3</sub>) para producir 1-(3-bromo-5-fluorofenil)-4-metilpiperazina (LXII) en forma de un aceite de color naranja (800 mg, 2,93 mmol, rendimiento del 37,2 %). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 2,20 (s, 3H), 2,39 (t, J=5Hz, 4H), 3,33 (t, J=5Hz, 4H), 6,74-6,81 (m, 2H), 6,91 (s, 1H); ESIMS encontrado para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrFN<sub>2</sub> m/z 273 (M+H).

15

Los intermedios siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el esquema 12 anterior.

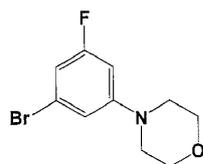


LXIII

20

N1-(3-Bromo-5-fluorofenil)-N2,N2-dimetiletano-1,2-diamino (LXIII) en forma de un aceite de color naranja (800 mg, 3,06 mmol, rendimiento del 38,9 %). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,28 (s, 6H), 2,39 (t, J=4Hz, 2H), 3,07 (c, J=6Hz, 2H), 6,10 (t, J=5Hz, 1H), 6,38 (td, J=12Hz, J=2Hz, 1H), 6,51 (td, J=8,6Hz, J=2Hz, 1H), 6,61 (t, J=2Hz, 1H); ESIMS encontrado C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>BrFN<sub>2</sub> m/z 262,9 (M+H<sup>81</sup>Br).

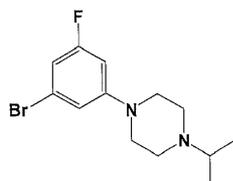
25



LXIV

4-(3-Bromo-5-fluorofenil)morfolina (LXIV) en forma de un aceite de color amarillo (1,14 g, 4,38 mmol, rendimiento del 55,6 %). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,16 (t, J=5Hz, 4H), 3,70 (t, J=5Hz, 4H), 6,79 (td, J=12,8Hz, J=2Hz, 1H), 6,83 (td, J=8Hz, J=2Hz, 1H), 6,93 (s, 1H); ESIMS encontrado C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrFNO m/z 261,8 (M+H<sup>81</sup>Br).

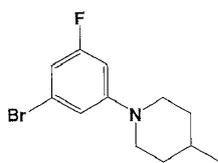
30



LXV

1-(3-Bromo-5-fluorofenil)-4-isopropilpiperazina (LXV) en forma de un aceite de color amarillo claro (200 mg, 0,66 mmol, rendimiento del 34,1 %). ESIMS encontrado para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BrFN<sub>2</sub> m/z 301,1 (M+H<sup>79</sup>Br).

35



LXVI

1-(3-Bromo-5-fluorofenil)-4-metilpiperidina (LXVI) en forma de un sólido de color pardo (870 mg, 3,20 mmol, rendimiento del 40,6 %).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm ; ESIMS encontrado  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrFN}$   $m/z$  272,0 ( $\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$ ).

5

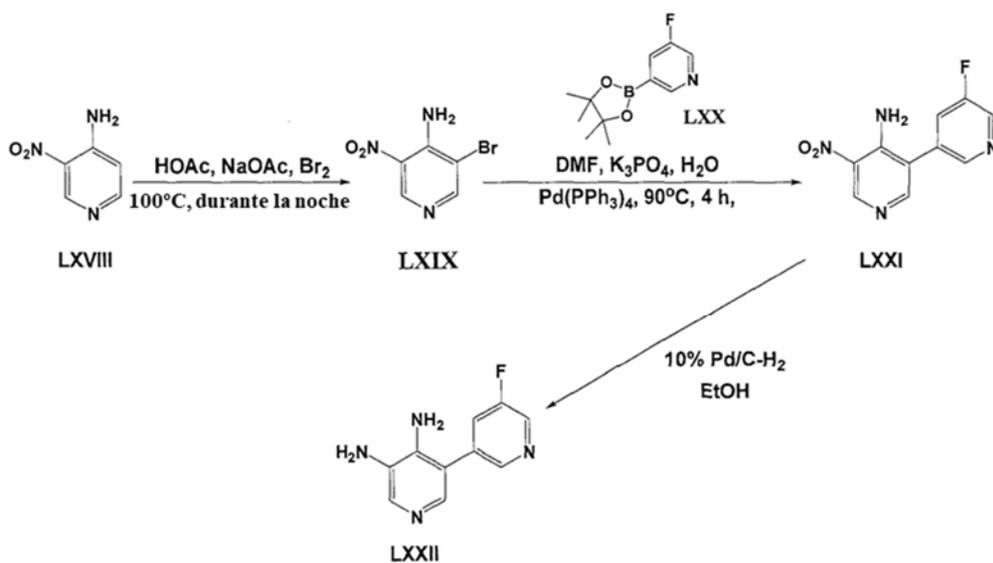


LXVII

4-(3-Bromo-5-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (LXVII) en forma de un aceite de color amarillo (232 mg, 0,65 mmol, rendimiento del 16,4 %). ESIMS encontrado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrFN}_2\text{O}_2$   $m/z$  361,0 ( $\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$ ).

10

La preparación del intermedio 5'-fluoro-3,3'-bipiridina-4,5-diamino (LXXII) se representa a continuación en el Esquema 13.



Esquema 13

15

### Etapa 1

Una mezcla de 3-nitropiridin-4-amina (LXVIII) (10 g, 71,88 mmol) y ácido acético (100 ml) se añadió a un tubo precintado seguido por la adición de NaOAc (29,50 g, 359 mmol) y la adición gota a gota de bromo (4,43 ml 86,3 mmol) con agitación. El tubo precintado se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un sólido que se disolvió en agua, se basificó con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para producir 3-bromo-5-nitropiridin-4-amina (LXIX) en forma de un sólido de color amarillo (13,7 g, 62,8 mmol, rendimiento del 87 %).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 8,58 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); ESIMS encontrado para  $\text{C}_5\text{H}_4\text{BrN}_3\text{O}_2$   $m/z$  218,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

25

### Etapa 2

Una solución de 3-bromo-5-nitropiridin-4-amina (LXIX) (790 mg, 3,62 mmol), 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (LXX) (1,01 g, 4,35 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (1,15 g, 5,44 mmol), agua (10 ml) y DMF (10 ml) se desgasificó tres veces con argón. Se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (209 mg, 0,18 mmol) a la reacción, y la solución se calentó a 90°C durante 4 h. La reacción se hizo pasar por un lecho de Celite y después se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se capturó en EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó y

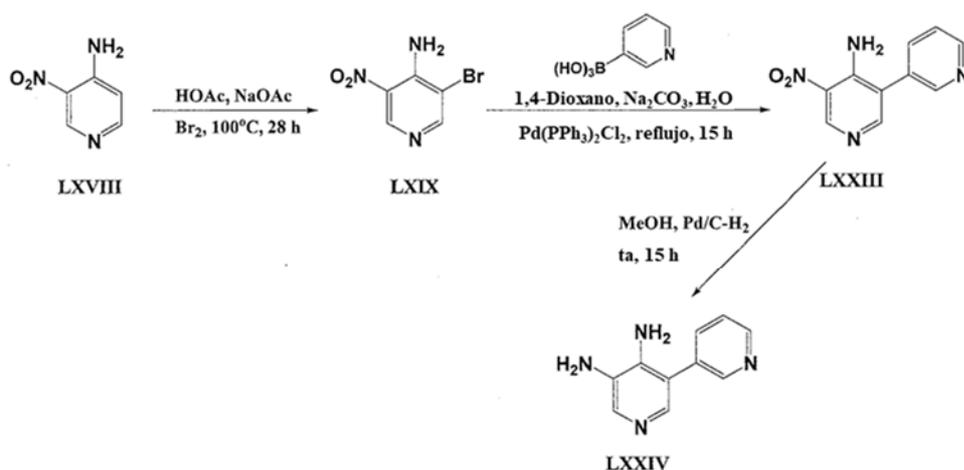
30

se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (100 %  $\text{CHCl}_3 \rightarrow 1,5:98,5$   $\text{MeOH}[7\text{N NH}_3]:\text{CHCl}_3$ ) para dar 5'-fluoro-5-nitro-3,3'-bipiridin-4-amina (LXXI) en forma de un sólido de color amarillo (626 mg, 2,67 mmol, rendimiento del 74 %).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 7,62 (s a, 2H), 7,86-7,89 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,47-8,48 (m, 1H), 8,67 (d,  $J=2,7\text{Hz}$ , 1H), 9,07 (s, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FN}_4\text{O}_2$   $m/z$  235 (M+H).

### Etapa 3

A una solución de 5'-fluoro-5-nitro-3,3'-bipiridin-4-amina (LXXI) (621 mg, 2,65 mmol) en EtOH (18 ml) se añadió 10 % Pd/C (93 mg, 15 % en peso). La solución se purgó con hidrógeno y se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. La suspensión se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (100 %  $\text{CHCl}_3 \rightarrow 3:97$   $\text{MeOH}[7\text{N NH}_3]:\text{CHCl}_3$ ) para producir 5'-fluoro-3,3'-bipiridina-4,5-diamino (LXXII) en forma de un sólido blanquecino (542 mg, 2,65 mmol, rendimiento del 100 %).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 4,78 (s a, 2H), 5,28 (s a, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H), 8,44-8,45 (m, 1H), 8,56 (d,  $J=2,8\text{Hz}$ , 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FN}_4$   $m/z$  205 (M+H).

La preparación del intermedio 3,3'-bipiridina-4,5-diamino (LXXIV) se representa a continuación en el Esquema 14.



Esquema 14

### Etapa 1

Una mezcla de 3-nitropiridin-4-amina (LXVIII) (10 g, 71,94 mmol) y ácido acético (120 ml) se añadió a un tubo precintado seguido por la adición de NaOAc (29,50 g, 93,52 mmol) y la adición gota a gota de bromo (4,7 ml 359,7 mmol) con agitación. El tubo precintado se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 28 h hasta que la TLC mostró el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un sólido que se disolvió en agua, se basificó con  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para producir 3-bromo-5-nitropiridin-4-amina (LXIX) en forma de un sólido de color amarillo (12 g, 55 mmol, rendimiento del 77 %).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 9,19 (s, 1H), 8,58 (s, 1H); ESIMS encontrado para  $\text{C}_5\text{H}_4\text{BrN}_3\text{O}_2$   $m/z$  217, 219 (M+, M+2).

### Etapa 2

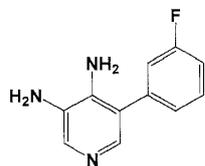
Una solución de 3-bromo-5-nitropiridin-4-amina (LXIX) (6 g, 26 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (3,54 g, 29 mmol), solución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1 N (78 ml) y 1,4-dioxano (150 ml) se desgasificó tres veces con argón. Se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (927 mg, 5 % en mmoles) a la reacción y la solución se calentó a temperatura de reflujo durante 15 h hasta que la TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se hizo pasar a través de un lecho de Celite® y después se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se capturó en EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (100 % EtOAc  $\rightarrow$  2:98  $\text{MeOH}:\text{DCM}$ ) para dar 5-nitro-3,3'-bipiridin-4-amina (LXXIII) en forma de un sólido de color amarillo (5 g, 23,1 mmol, rendimiento del 87 %).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 9,31 (s, 1H), 8,80-8,79 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H). ESIMS encontrado  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$   $m/z$  216,95 (M+H).

### Etapa 3

A una solución de 5-nitro-3,3'-bipiridin-4-amina (LXXIII) (5 g, 23 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió 10 % Pd/C. La solución se purgó con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 15 h. La suspensión se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para producir 3,3'-bipiridina-4,5-diamino (LXXIV) en forma de un sólido blanquecino (3,3 g, 17,7 mmol, rendimiento del 76 %).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 8,63-

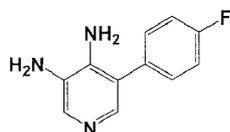
8,53 (m, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 6,13 (s a, 2H), 5,31 (s a, 2H). ESIMS encontrado  $C_{10}H_{10}N_4$   $m/z$  187,10 (M+H).

- 5 Los intermedios siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 13 o el Esquema 14.



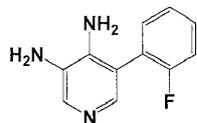
LXXV

- 10 5-(3-Fluorofenil)piridina-3,4-diamino (LXXV) en forma de un sólido de color pardo (2,03 g, 9,99 mmol, rendimiento del 50 %).  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,16-7,27 (m, 2H), 4,86 (s a, 2H), 5,34 (s a, 2H), 7,45-7,53 (m, 3H), 7,70 (s, 1H); ESIMS encontrado  $C_{11}H_{10}FN_3$   $m/z$  203,6 (M+H).



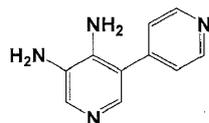
LXXVI

- 15 5-(4-Fluorofenil)piridina-3,4-diamino (LXXVI): Sólido de color amarillo claro, (rendimiento del 97 %). ESIMS encontrado para  $C_{11}H_{10}FN_3$   $m/z$  204,3 (M+H).



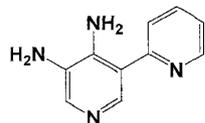
LXXVII

- 20 5-(2-Fluorofenil)piridina-3,4-diamino (LXXVII): Sólido de color rojo, (rendimiento del 44 %). ESIMS encontrado para  $C_{11}H_{10}FN_3$   $m/z$  204,4 (M+H).



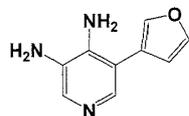
LXXVIII

- 25 3,4'-Bipiridina-4,5-diamino (LXXVIII): Sólido de color castaño, (rendimiento del 84 %). ESIMS encontrado para  $C_{10}H_{10}N_4$   $m/z$  187,0 (M+H).



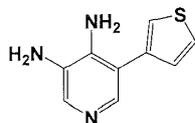
LXXIX

- 30 2,3'-Bipiridina-4',5'-diamino (LXXIX): Sólido amorfo de color castaño (76 % de rendimiento). ESIMS encontrado para  $C_{10}H_{10}N_4$   $m/z$  187,0 (M+H).



LXXX

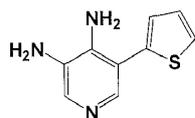
5-(Furan-3-il)piridina-3,4-diamino (LXXX): Sólido de color rosa, (rendimiento del 68 %). ESIMS encontrado para  $C_9H_9N_3O$   $m/z$  176,0 (M+H).



LXXXI

5

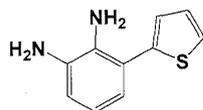
5-(Tiofen-3-il)piridina-3,4-diamino (LXXXI): Sólido amorfo de color pardo claro (rendimiento del 100 %). ESIMS encontrado para  $C_9H_9N_3S$   $m/z$  192,0 (M+H).



LXXXII

10

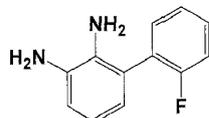
5-(Tiofen-2-il)piridina-3,4-diamino (LXXXII): Sólido amorfo de color blanco (1,257 g, 6,57 mmol, 100 % de rendimiento). ESIMS encontrado para  $C_9H_9N_3S$   $m/z$  192,2 (M+H).



LXXXIII

15

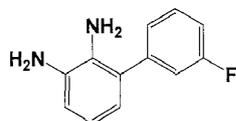
3-(Tiofen-2-il)benceno-1,2-diamino (LXXXIII): Aceite de color pardo (925,5 mg, 4,86 mmol, 60,9 % de rendimiento). ESIMS encontrado para  $C_{10}H_{10}N_2S$   $m/z$  191,1 (M+H).



LXXXIV

20

2'-Fluorobifenil-2,3-diamino (LXXXIV): Sólido de color negro (0,8 g, 3,96 mmol, 92 % de rendimiento).  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm 3,99 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,32 (d,  $J=7,6$ Hz, 1H), 6,49 (t,  $J=7,6$ Hz, 1H), 6,60 (d,  $J=7,6$ Hz, 1H), 7,21-7,35 (m, 3H), 7,35-7,45 (m, 1H); ESIMS encontrado para  $C_{12}H_{11}FN_2$   $m/z$  203 (M+H).

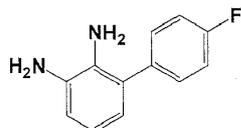


LXXXV

25

3'-Fluorobifenil-2,3-diamino (LXXXV): Sólido de color blanco (2,0 g, 9,89 mmol, 81 % de rendimiento).  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm 4,16 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,38 (dd,  $J=7,6$ Hz,  $J=1,6$ Hz, 1H), 6,51 (t,  $J=7,6$ Hz, 1H), 6,60 (d,  $J=6$ Hz, 1H), 7,11-7,26 (m, 3H), 7,48 (c,  $J=6,4$ Hz, 1H); ESIMS encontrado para  $C_{12}H_{11}FN_2$   $m/z$  203 (M+H).

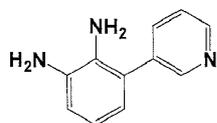
30



LXXXVI

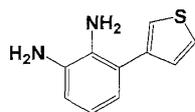
4'-Fluorobifenil-2,3-diamino (LXXXVI): Sólido de color blanco (2,4 g, 11,87 mmol, 98 % de rendimiento).  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm 4,07 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,34 (dd,  $J=7,6$ Hz,  $J=1,6$ Hz, 1H), 6,50 (t,  $J=7,6$ Hz, 1H), 6,58

(dd,  $J=7,6\text{Hz}$ ,  $J=1,6\text{Hz}$ , 1H), 7,26 (t,  $J=7,6\text{Hz}$ , 2H), 7,40 (c,  $J=5,6\text{Hz}$ , 2H); ESIMS encontrado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FN}_2$   $m/z$  203 (M+H).



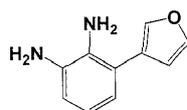
**LXXXVII**

5  
3-(Piridin-3-il)benzeno-1,2-diamino (LXXXVII): Sólido de color blanco (1,36 g, 7,34 mmol, 92,5 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm 1,57 (s a, 2H), 3,42 (s a, 2H), 6,66 (dd,  $J=6\text{Hz}$ ,  $J=3,2\text{Hz}$ , 1H), 6,68-6,72 (m, 2H), 7,31 (dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=4,8\text{Hz}$ , 1H), 7,71 (td,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 8,54 (dd,  $J=4,8\text{Hz}$ ,  $J=1,6\text{Hz}$ , 1H), 8,64 (d,  $J=1,6\text{Hz}$ , 1H); ESIMS encontrado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3$   $m/z$  186 (M+H).



**LXXXVIII**

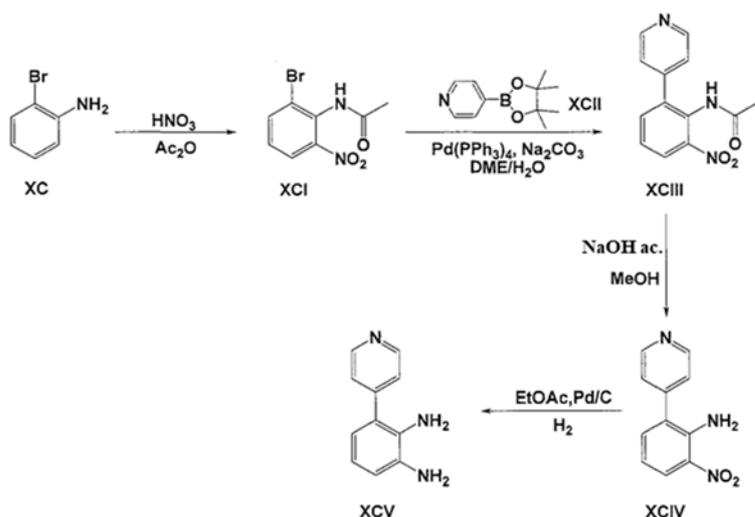
15  
3-(Tiofen-3-il)benzeno-1,2-diamino (LXXXVIII): Sólido de color blanco (1,2 g, 6,31 mmol, mmol, rendimiento del 94 %).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm 4,19 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,47 (dd,  $J=4,8\text{Hz}$ ,  $J=1\text{Hz}$ , 2H), 6,55 (c,  $J=4,8\text{Hz}$ , 1H), 7,24 (dd,  $J=4,8\text{Hz}$ ,  $J=1\text{Hz}$ , 1H), 7,50 (t,  $J=1,6\text{Hz}$ , 1H), 7,63 (dd,  $J=4,8\text{Hz}$ ,  $J=2,8\text{Hz}$ , 1H); ESIMS encontrado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$   $m/z$  191 (M+H).



**LXXXIX**

20  
3-(Furan-3-il)benzeno-1,2-diamino (LXXXIX): Sólido de color blanco (1,3 g, 7,46 mmol, mmol, rendimiento del 85 %).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm 4,24 (s a, 2H), 4,57 (s a, 2H), 6,46-6,50 (m, 1H), 6,50-6,56 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,74 (t,  $J=1,6\text{Hz}$ , 1H), 7,87 (s, 1H); ESIMS encontrado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$   $m/z$  175 (M+H).

25  
La preparación del intermedio 3-(piridin-4-il)benzeno-1,2-diamino (XCV) se representa a continuación en el Esquema 15.



**Esquema 15**

30

Etapa 1

A una solución de 2-bromoanilina (XC) (50 g, 0,29 mol, 1 eq) en anhídrido acético (265 ml) se añadió gota a gota ácido nítrico (fumante) (36,75 ml, 0,93 mol, 3,2 eq) a 0°C y después se agitó a dicha temperatura, cuando el materiales de partida se hubo consumido, la mezcla se filtró, el filtrado se vertió sobre agua-hielo. La fase acuosa se basificó con una solución acuosa de bicarbonato sódico hasta pH=7, después, la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron al vacío para dar la N-(2-bromo-6-nitrofenil)acetamida (XCI) (12,6 g, 48,6 mmol, rendimiento del 16,7 %) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm 2,06 (s, 3H), 7,43 (t, J=8Hz, 1H), 7,94 (d, J=8Hz, 1H), 8,05 (d, J=8Hz, 1H); ESIMS encontrado para C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> m/z 259 (M+H).

## 10 Etapa 2

Una mezcla desgasificada de N-(2-bromo-6-nitrofenil)acetamida (XCI) (2,59 g, 10 mmol, 1.0 eq), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (XCII) (2,05 g, 10 mmol, 1,3 eq), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,12 g, 20 mmol, 2 eq) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,16 g, 1 mmol, 0,1 eq) en un disolvente mixto de DME (30 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml) se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche, la mezcla se vertió sobre agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc:PE=1:4→100 % EtOAc) para obtener N-(2-nitro-6-(piridin-4-il)fenil)acetamida (XCIII) (1,42 g, 5,52 mmol, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm 1,92 (s, 3H), 7,46 (d, J=5,6Hz, 2H), 7,69 (t, J=8Hz, 1H), 7,80 (dd, J=7,6Hz, J=1,2Hz, 1H), 8,06 (dd, J=8Hz, J=1,6Hz, 1H), 8,73 (d, J=6Hz, 2H), 9,96 (s, 1H); ESIMS encontrado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> m/z 258 (M+H).

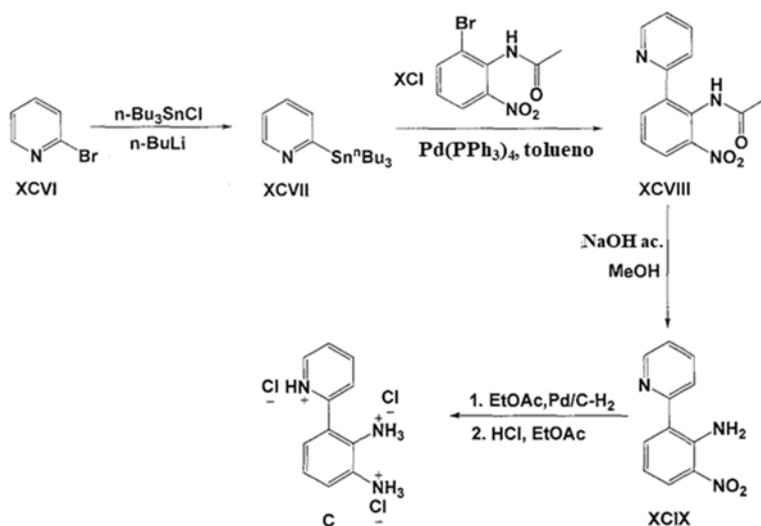
## Etapa 3

A una solución de N-(2-nitro-6-(piridin-4-il)fenil)acetamida (XCIII) (3,94 g, 15 mmol, 1 eq) en metanol (20 ml) se añadió solución acuosa de NaOH 2 N (50 ml) y la mezcla se calentó a reflujo hasta que el material de partida se hubo consumido completamente, el precipitado se recogió por filtración para dar la 2-nitro-6-(piridin-4-il)anilina (XCIV) (3,0 g, 13.9 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. ESIMS encontrado para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> m/z 216 (M+H).

## 30 Etapa 4

A una solución de 2-nitro-6-(piridin-4-il)anilina (XCIV) (3 g, 14 mmol, 1 eq) en EtOAc (350 ml) se añadió Pd/C (0,3 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo 1 atm de H<sub>2</sub> durante la noche, la mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar el producto 3-(piridin-4-il)benzeno-1,2-diamino (XCV) (2,4 g, 13,0 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm 4,35 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,45 (dd, J=7,6Hz, J=1Hz, 1H), 6,58 (t, J=7,6Hz, 1H), 6,67 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,47 (d, J=6Hz, 2H), 8,65 (d, J=6Hz, 2H); ESIMS encontrado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub> m/z 186 (M+H).

La preparación del intermedio 3-(piridin-2-il)benzeno-1,2-diamino 3HCl (LXII) se representa a continuación en el Esquema 16.



Esquema 16

## Etapa 1

45

A una solución de 2-bromopiridina (XCVI) (10 g, 63 mmol, 1,00 eq) en THF (150 ml) se añadió n-BuLi (25.3 ml, 63 mmol, 1,00 eq) y la mezcla se agitó a -70°C durante 30 min bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió n-Bu<sub>3</sub>SnCl (21,7 g, 67 mmol, 1,06 eq) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h más. A la solución se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener la 2-(tributilestannil)piridina (XCVII) en bruto (25,9 g, 63 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite de color amarillo. El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

#### Etapa 2

Una mezcla desgasificada de N-(2-bromo-6-nitrofenil)acetamida (XCI) (4,8 g, 19 mmol, 1,00 eq), 2-(tributilestannil)piridina (XCVII) (7,5 g, 20 mmol, 1,05 eq) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,1 g, 1,8 mmol, 0,01 eq) en tolueno (60 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc:PE=1:2→100 % EtOAc) para dar N-(2-nitro-6-(piridin-2-il)fenil)acetamida (XCVIII) (4,4 g, 17,1 mmol, rendimiento del 92 %) como un sólido de color blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm 1,93 (s, 3H), 7,43-7,51 (m, 1H), 7,51-7,65 (m, 1H), 7,67 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,97 (dd, J=7,6Hz, J=2,4Hz, 3H), 8,75 (d, J=4,4Hz, 1H), 10,52 (s, 1H); ESIMS encontrado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> m/z 258 (M+H).

#### Etapa 3

A una solución de N-(2-nitro-6-(piridin-2-il)fenil)acetamida (XCVIII) (4,41 g, 17 mmol, 1 eq) en MeOH (20 ml) se añadió una solución acuosa de NaOH 2 N (50 ml) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo hasta que el material de partida se hubo consumido completamente. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el MeOH y el precipitado se recogió por filtración para dar 2-nitro-6-(piridin-2-il)anilina (XCIX) (2,4 g, 11,2 mmol, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color amarillo. ESIMS encontrado para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> m/z 216 (M+H).

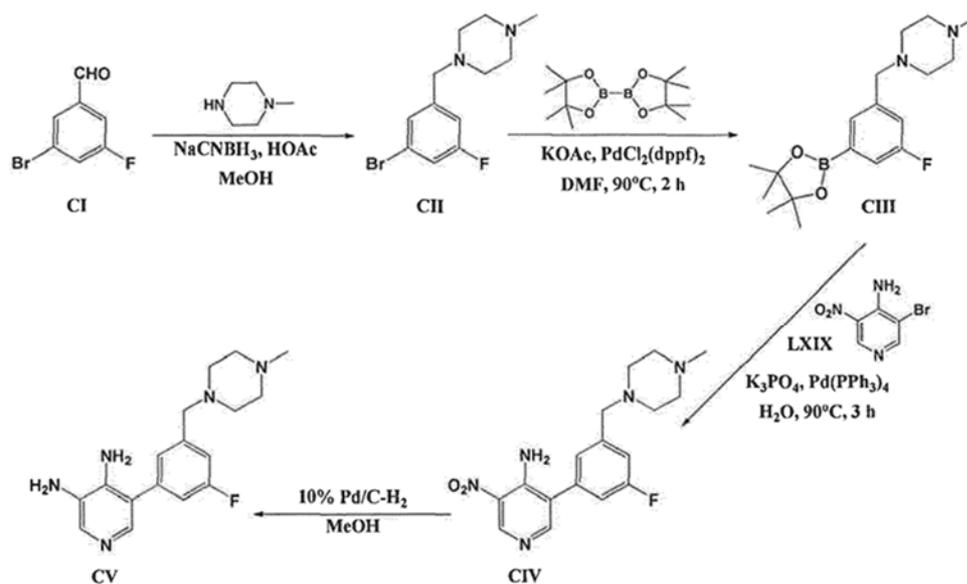
#### Etapa 4

A una solución de 2-nitro-6-(piridin-2-il)anilina (XCIX) (2,4 g, 0,01 mmol, 1 eq) en EtOAc (350 ml) se añadió Pd/C (1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y después se concentró al vacío, para dar 3-(piridin-2-il)benceno-1,2-diamino (1,9 g, 10,3 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un aceite de color amarillo. ESIMS encontrado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub> m/z 186 (M+H).

#### Etapa 5

A una solución de 3-(piridin-2-il)benceno-1,2-diamino (1,86 g, 0,01 mmol) en EtOAc (200 ml) se añadió HCl en EtOAc (40 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 20 min. El precipitado se recogió por filtración para dar 3-(piridin-2-il)benceno-1,2-diamino-3HCl (C) en forma de un sólido de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm 6,89 (t, J=7,6Hz, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,51 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,54-7,66 (m, 2H), 7,97 (d, J=8Hz, 1H), 8,16 (s a, 1H), 8,75 (s a, 1H).

La preparación del intermedio 5-(3-fluoro-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridina-3,4-diamino (CV) se representa a continuación en el Esquema 17.



Esquema 17

Etapa 1

- 5 A una solución de 3-bromo-5-fluorobenzaldehído (CI) (2,12 g, 10,42 mmol) en MeOH (200 ml) se añadió 1-metilpiperazina (2,3 ml, 20,84 ml). El pH se ajustó a 6 usando HOAc y se agitó durante 1 h. Se añadió NaCNBH<sub>3</sub> (917 mg, 14,59 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El MeOH se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre CHCl<sub>3</sub> y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (100 % CHCl<sub>3</sub> → 3:97 MeOH[7N NH<sub>3</sub>]:CHCl<sub>3</sub>) para producir 1-(3-bromo-5-fluorobencil)-4-metilpiperazina (CII) en forma de un aceite de color amarillo (1,52 g, 5,29 mmol, rendimiento del 51 %). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 2,14 (s, 3H), 2,28-2,40 (m, 8H), 3,46 (s, 2H), 7,15-7,17 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,40-7,42 (m, 1H); ESIMS encontrado C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BrFN<sub>2</sub> m/z 287 (M+H).

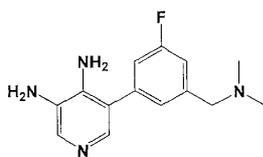
Etapa 2-3

- 15 Una solución de 1-(3-bromo-5-fluorobencil)-4-metilpiperazina (CII) (528 mg, 1,84 mmol), bis(pinacolato)diboro (560 mg, 2,21 mmol), KOAc (541 mg, 5,51 mmol) y DMF seca (26 ml) se purgó con argón. Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (90 mg, 0,11 mmol) a la reacción y se volvió a purgar con argón. La solución se calentó a 90 °C durante 2 h. Una vez que la TLC mostró la desaparición de (CII), la solución se enfrió a temperatura ambiente. A esta solución se añadió K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (588 mg, 2,76 mmol), 3-bromo-5-nitropiridin-4-amina (LXIX) (400 mg, 1,84 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (106 mg, 0,09 mmol) y agua (5 ml). La solución se purgó con argón y se calentó a 90 °C durante 4 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre CHCl<sub>3</sub> y agua. La fase acuosa se separó y se lavó 2x CHCl<sub>3</sub>. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y después se evaporaron al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (100 % CHCl<sub>3</sub> → 2:98 MeOH[7N NH<sub>3</sub>]:CHCl<sub>3</sub>) para dar 3-(3-fluoro-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5-nitropiridin-4-amina (CIV) en forma de un sólido amorfo de color amarillo (419 mg, 1,21 mmol, rendimiento del 42 % para 2 etapas). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 2,14 (s, 3H), 2,27-2,41 (m, 8H), 3,52 (s, 2H), 7,16-7,22 (m, 3H), 7,42 (s a, 2H), 8,11 (s, 1H), 9,04 (s, 1H); ESIMS encontrado para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> m/z 346,0(M+H).

Etapa 4

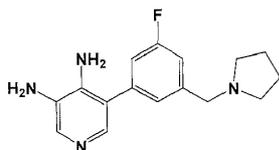
- 30 A una solución de 3-(3-fluoro-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5-nitropiridin-4-amina (CIV) (265 mg, 0,77 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió 10 % Pd/C (40 mg, 15 % en peso). La solución se purgó con hidrógeno y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. La suspensión se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para producir 5-(3-fluoro-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)piridina-3,4-diamino (CV) en forma de un sólido de color castaño (210 mg, 0,66 mmol, rendimiento del 86 %). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 2,14 (s, 3H), 2,32-2,40 (m, 8H), 3,51 (s, 2H), 4,71 (s a, 2H), 5,05 (s a, 2H), 7,06-7,10 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,67 (s, 1H); ESIMS encontrado C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub> m/z 316 (M+H).

- 40 Los intermedios siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el esquema 17 anterior.



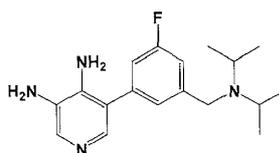
CVI

5-((3-((Dimetilamino)metil)-5-fluorofenil)piridina-3,4-diamino (CVI): Sólido de color pardo claro (551 mg, 2,11 mmol, 71 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 2,18 (s, 6H), 3,44 (s, 2H), 4,71 (s a, 2H), 5,04 (s a, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,67 (s, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FN}_4$   $m/z$  261 (M+H).



CVII

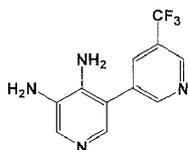
10 5-(3-fluoro-5-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)piridina-3,4-diamino (CVII): Sólido de color pardo claro (551 mg, 2,11 mmol, 71 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,69-1,71 (m, 4H), 2,45-2,48 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 4,71 (s a, 2H), 5,04 (s a, 2H), 7,05-7,07 (m, 1H), 7,09-7,11 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,67 (s, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FN}_4$   $m/z$  287 (M+H).



CVIII

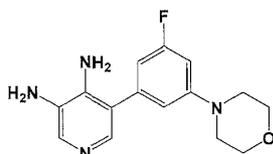
15 5-(3-((diisopropilamino)metil)-5-fluorofenil)piridina-3,4-diamino (CVIII): Sólido de color pardo claro (551 mg, 2,11 mmol, 71 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,00 (d,  $J=6,6\text{Hz}$ , 12H), 2,99 (sep,  $J=6,6\text{Hz}$ , 2H), 3,67 (s, 2H), 4,71 (s a, 2H), 5,03 (s a, 2H), 6,99-7,01 (m, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,67 (s, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{FN}_4$   $m/z$  317 (M+H).

20



CIX

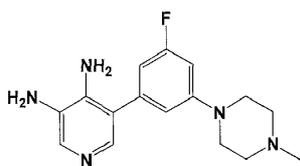
25 La preparación de 5'-(trifluorometil)-3,3'-bipiridina-4,5-diamino (CIX) se llevó a cabo siguiendo el procedimiento representado en el Esquema 11, Etapas 2-4. Sólido de color blanquecino (378 mg, 1,49 mmol, rendimiento del 98 %).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 4,78 (s a, 2H), 5,30 (s a, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,13-8,14 (m, m, 1H), 8,86 (d,  $J=1,7\text{Hz}$ , 1H), 8,95 (d,  $J=1,1\text{Hz}$ , 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4$   $m/z$  255 (M+H).



CX

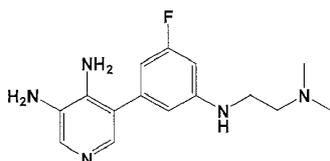
30 La preparación de 5-(3-fluoro-5-morfolinofenil)piridina-3,4-diamino (CX) se llevó a cabo siguiendo el procedimiento representado en el Esquema 11, Etapas 2-4. Sólido de color amarillo (156 mg, 0,54 mmol, 86 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 3,18 (t,  $J=5\text{Hz}$ , 4H), 3,72 (t,  $J=5\text{Hz}$ , 4H), 4,69 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,57 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 6,70 (s, 1H), 6,76 (td,  $J=12\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7,45 (s, 1H), 7,73 (s, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}$   $m/z$  288,6 (M+H).

35



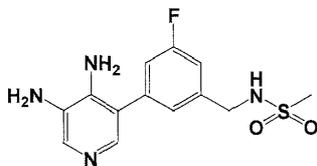
CXI

5 La preparación de 5-(3-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridina-3,4-diamino (CXI) se llevó a cabo siguiendo el procedimiento representado en el Esquema 11, Etapas 2-4. Sólido amorfo (170 mg, 0,56 mmol, 98,4 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 2,22 (s, 3H), 2,44 (t,  $J=5\text{Hz}$ , 4H), 3,21 (t,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 4,90 (s a, 2H), 5,41 (s a, 2H), 6,55 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 6,69 (s, 1H), 6,77 (d,  $J=13\text{Hz}$ , 1H), 7,12 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 1H), 7,60-7,71 (m, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FN}_5$   $m/z$  302,0 (M+H).



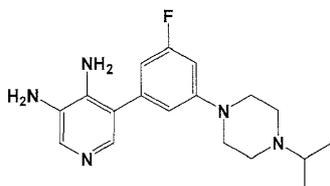
CXII

10 La preparación de 5-(3-(2-(dimetilamino)etilamino)-5-fluorofenil)piridina-3,4-diamino (CXII) se llevó a cabo siguiendo el procedimiento representado en el Esquema 11, Etapas 2-4. Sólido de color pardo (148 mg, 0,51 mmol, 94,9 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 2,20 (s, 6H), 2,46 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 3,12 (c,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 4,79 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,91 (t,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 6,28 (dd,  $J=9\text{Hz}$ ,  $J=1\text{Hz}$ , 1H), 6,36 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 6,37-6,42 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,64 (s, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{FN}_5$   $m/z$  290,0 (M+H).



CXIII

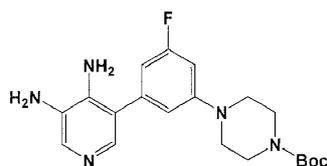
20 La preparación de N-(3-(4,5-Diaminopiridin-3-il)-5-fluorobencil) metanosulfonamida (CXIII) se llevó a cabo siguiendo el procedimiento representado en el Esquema 11, Etapas 2-4. Sólido de color pardo claro (428,4 mg, 1,38 mmol, rendimiento cuantitativo).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 2,92 (s, 3H), 4,24 (d,  $J=6,3\text{Hz}$ , 2H), 4,80 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,11-7,13 (m, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,64 (d,  $J=6,3\text{Hz}$ , 1H), 7,68 (s, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$   $m/z$  311 (M+H).



CXIV

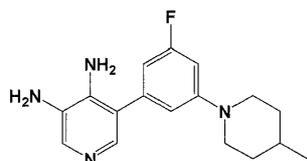
25 La preparación de 5-(3-fluoro-5-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)piridina-3,4-diamino (CXIV) se llevó a cabo siguiendo el procedimiento representado en el Esquema 11, Etapas 2-4. Sólido amorfo de color amarillo claro (100 mg, 0,30 mmol, 99 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 0,99 (d,  $J=6,5\text{Hz}$ , 6H), 2,52-2,58 (m, 4H), 2,67 (sep,  $J=6,5\text{Hz}$ , 1H), 3,14-3,23 (m, 4H), 4,74 (s a, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,53 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 6,67 (s, 1H), 6,74 (d,  $J=13\text{Hz}$ , 1H), 7,45 (s a, 1H), 7,66 (s a, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{FN}_5$   $m/z$  330,0 (M+H).

30



CXV

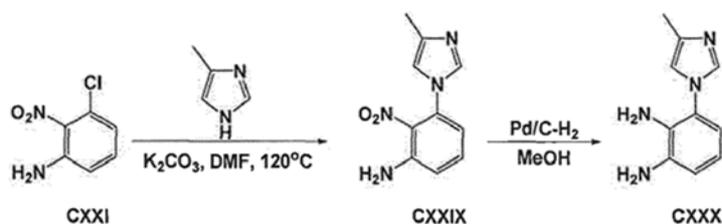
La preparación de 4-(3-(4,5-diaminopiridin-3-il)-5-fluorofenil) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (CXV) se llevó a cabo siguiendo el procedimiento representado en el Esquema 11, Etapas 2-4. Sólido amorfo de color pardo (376 mg, 0,97 mmol, 87,4 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,42 (s, 9H), 3,20 (t,  $J=5\text{Hz}$ , 4H), 3,44 (t,  $J=5\text{Hz}$ , 4H), 4,69 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,56 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 6,71 (s, 1H), 6,77 (td,  $J=13\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7,44 (s, 1H), 7,66 (s, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_2$   $m/z$  388,1 (M+H).



CXVI

La preparación de 5-(3-fluoro-5-(4-metilpiperidin-1-il)fenil)piridina-3,4-diamino (CXVI) se llevó a cabo siguiendo el procedimiento representado en el Esquema 11, Etapas 2-4. Sólido amorfo de color pardo (150 mg, 0,50 mmol, 99 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 0,93 (d,  $J=6,5\text{Hz}$ , 3H), 1,20 (dq,  $J=12\text{Hz}$ ,  $J=4\text{Hz}$ , 2H), 1,46-1,58 (m, 1H), 1,67 (d,  $J=11\text{Hz}$ , 2H), 2,71 (dt,  $J=12\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ , 2H), 3,74 (d,  $J=12,7\text{Hz}$ , 2H), 4,68 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,48 (dd,  $J=8,7\text{Hz}$ ,  $J=1\text{Hz}$ , 1H), 6,66 (s, 1H), 6,72 (td,  $J=13\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7,44 (s, 1H), 7,65 (s, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_4$   $m/z$  301,0 (M+H).

La preparación del intermedio 3-(4-metil-imidazol-1-il)-benceno-1,2-diamino (CXXX) se representa a continuación en el Esquema 21.



Esquema 21

#### Etapa 1

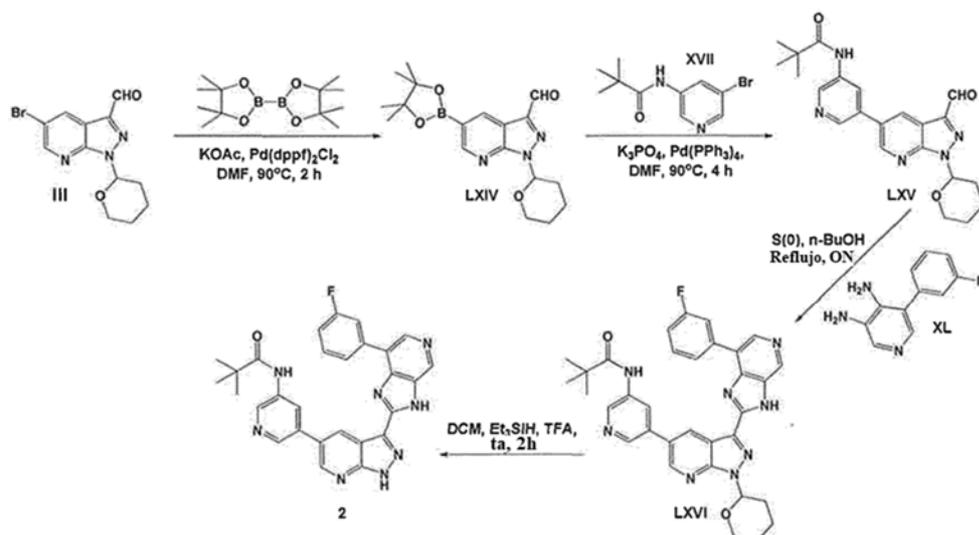
Una solución de 3-cloro-2-nitro-anilina (CXXI) (1,0 g, 5,8 mmol), carbonato potásico (2,4 g, 17,4 mmol), y 4-metilimidazol en DMF seco se calentó durante la noche a  $120^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se suspendió en una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas combinadas se secaron con  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 3-(4-metil-imidazol-1-il)-2-nitro-fenilamina (CXXIX).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm 2,19 (s, 3H), 6,53 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,60 (m, 1H).

#### Etapa 2

A una solución de 3-(4-metil-imidazol-1-il)-2-nitro-fenilamina (CXXIX) en metanol se añadió 5 % Pd/C. La combinación se agitó bajo un globo lleno de nitrógeno a  $40^\circ\text{C}$  durante 6 horas. A continuación, la solución se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró al vacío para dar 3-(4-metil-imidazol-1-il)-benceno-1,2-diamina (CXXX).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm 2,17 (s, 3H), 6,54 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,56 (m, 1H).

#### Ejemplo de referencia 2.

La preparación de N-(5-(3-(7-(3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piridin-3-il)pivalamida (2) se representa a continuación en el Esquema 23.



Esquema 23

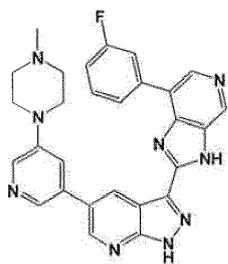
Etapas 1-2

- 5 Una solución de 5-bromo-1-(tetrahydro-piran-2-il)-1H-pirazo[3,4-*b*]piridin-3-il]-carbaldehído (III) (436 mg, 1.4 mmol), bis(pinacolato)diboro (426 mg, 1,6 mmol), y KOAc (412 mg, 4,2 mmol) en DMF seco (20 ml) se purgó con argón. Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (68 mg, 0,08 mmol) a la solución y se volvió a purgar con argón. La solución se calentó a 90°C durante 2 h bajo atmósfera de argón y se enfrió a temperatura ambiente. N-(5-bromopiridin-3-il)pivalamida (XVII) (358 mg, 1.4 mmol), fosfato potásico (446 mg, 2.1 mmol) y agua (2 ml) se añadieron a la solución que se purgó con argón. A continuación se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y la solución se volvió a purgar con argón. La solución se calentó a 90°C durante 4 horas bajo atmósfera de argón. La solución se filtró a través de un lecho de Celite y el disolvente se destiló al vacío. El producto en bruto se suspendió en agua y se sonicó un durante un rato. Los sólidos se filtraron, se secaron al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (100 % DCM → 3:97 MeOH:DCM) para dar N-(5-(3-formil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)pivalamida (LXV) en forma de un sólido de color pardo (390 mg, 0,96 mmol, rendimiento del 68 %). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,27 (s, 9H), 1,58-1,69 (m, 2H), 1,78-1,90 (m, 1H), 2,02-2,14 (m, 2H), 2,49-2,57 (m, 1H), 3,78 (dt, *J*=11Hz, *J*=4Hz, 1H), 3,94-4,03 (d, *J*= 11Hz, 1H), 6,25 (dd, *J*=10Hz, *J*=2Hz, 1H), 8,44 (t, *J*=2Hz, 1H), 8,72 (dd, *J*=4Hz, *J*=2Hz, 2H), 8,98 (d, *J*=2Hz, 1H), 9,09 (d, *J*=2Hz, 1H), 9,60 (s, 1H), 10,21 (s, 1H); ESIMS encontrado C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> *m/z* 408 (M+H).

20 Etapas 3-4

- Una solución de N-(5-(3-formil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)pivalamida (LXV) (75 mg, 0,18 mmol), azufre (64 mg, 0,20 mmol) y 5-(3-fluorofenil)piridina-3,4-diamino (XL) (41 mg, 0,20 mmol) en *n*-butanol (10 ml) se calentó a reflujo durante la noche bajo atmósfera de argón. La solución se enfrió y se filtró y se secó al vacío durante 1 h. El residuo se capturó en DMC seco (5 ml). Trietilsilano (72 µl, 0,45 mmol) seguido de TFA (2,5 ml) se añadieron a la solución que se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío. Se añadió agua al residuo, se sonicó un rato, y se basificó con una solución de NH<sub>4</sub>OH 5 N. Los sólidos formados se filtraron, se lavaron con agua fría y se secaron a temperatura ambiente. Los sólidos se hirvieron en DCM, se enfriaron a temperatura ambiente y se sonicaron un rato. Los sólidos se filtraron, se lavaron con DCM y se secaron al vacío para dar N-(5-(3-(7-(3-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)-1H-pirazo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)pivalamida (2) en forma de un sólido de color pardo (66 mg, 0,13 mmol, rendimiento del 72 %). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,30 (s, 9H), 7,22 (t, 1H), 7,57-7,66 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 13,92 (s a, 1H), 14,63 (s a, 1H); ESIMS encontrado C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>8</sub>O *m/z* 507,5 (M+H).

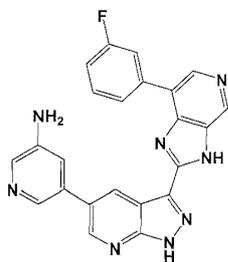
- 35 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 anterior.



4

3-(7-(3-Fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina 4.

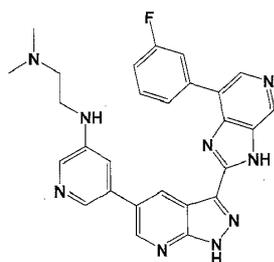
- 5 Sólido de color pardo (72 mg, 0,14 mmol, 53 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 2,29 (s, 3H), 2,52-2,58 (m, 4H), 3,29-3,38 (m, 4H), 7,29 (t, 1H), 7,58 (c, *J*=7Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,17 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,36 (d, *J*=11Hz, 1H), 8,41 (d, *J*=6Hz, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,06 (s, 2H), 13,89 (s a, 1H), 14,59 (s a, 1H); ESIMS encontrado C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>9</sub> *m/z* 506,4 (M+H).



5

5-(3-(7-(3-Fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-amina 5.

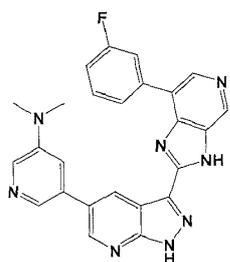
- 15 Sólido de color pardo (68 mg, 0,16 mmol, 85 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 5,51 (s, 2H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,61 (c, *J*=8Hz, 1H), 8,03 (d, *J*=2Hz, 1H), 8,17 (d, *J*=2Hz, 1H), 8,21 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,35 (d, *J*=11Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,93 (d, *J*=2Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 13,89 (s, 1H), 14,57 (s, 1H); ESIMS encontrado C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>8</sub> *m/z* 423,1 (M+H).



6

20 N1-(5-(3-(7-(3-Fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)-N2,N2-dimetiletano-1,2-diamino 6.

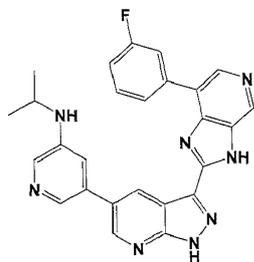
- 25 Sólido de color pardo (68 mg, 0,14 mmol, 53 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 2,26 (s, 6H), 2,53-2,61 (m, 2H), 3,22-3,31 (m, 2H), 5,91 (s a, 1H), 7,24-7,34 (m, 2H), 7,59 (c, *J*=8Hz, 1H), 8,11 (d, *J*=2Hz, 1H), 8,19 (d, *J*=2Hz, 2H), 8,37 (d a, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 13,87 (s a, 1H), 14,56 (s a, 1H); ESIMS encontrado C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>9</sub> *m/z* 494,4 (M+H).



7

5-(3-(7-(3-Fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N,N-dimetilpiridin-3-amina 7.

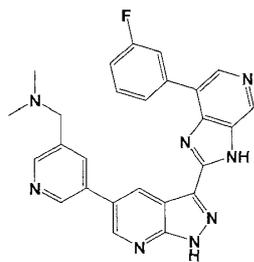
- 5 Sólido de color pardo (68 mg, 0,15 mmol, 63 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 3,05 (s, 6H), 7,30 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 1H), 7,41 (s, 1H), 7,57 (c,  $J=7\text{Hz}$ , 1H), 8,15 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 8,21 (d,  $J=2,5\text{Hz}$ , 1H), 8,30 (s, 1H), 8,35 (d,  $J=11\text{Hz}$ , 1H), 8,74 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,05 (s, 2H), 13,89 (s, 1H), 14,58 (s, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{FN}_8$   $m/z$  451,1 (M+H).



9

5-(3-(7-(3-Fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-il)-N-isopropilpiridin-3-amina 9.

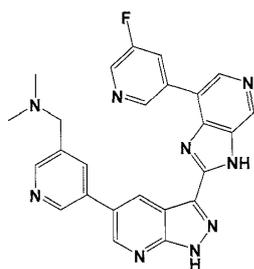
- 15 Sólido de color pardo (79 mg, 0,17 mmol, 68 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,18 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 6H), 3,71 (sep,  $J=7\text{Hz}$ , 1H), 5,91 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7,21 (s, 1H), 7,28 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7,58 (c,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 8,04 (d,  $J=2,5\text{Hz}$ , 1H), 8,14 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 8,17 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 8,32 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H), 8,74 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 13,89 (s, 1H), 14,57 (s, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{FN}_8$   $m/z$  465,3 (M+H).



18

1-(5-(3-(7-(3-Fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina 18.

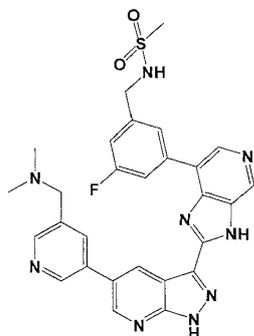
- 25 Sólido de color blanquecino (39 mg, 0,08 mmol, rendimiento del 76,4 %).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 2,25 (s, 6H), 3,58 (s, 2H), 7,31 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7,61 (c,  $J=7\text{Hz}$ , 1H), 8,12 (s, 1H), 8,20 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 8,37 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H), 8,60 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 13,91 (s, 1H), 14,61 (s, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{FN}_8$   $m/z$  465,3 (M+H).



20

1-(5-(3-(7-(5-Fluoropiridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina 20.

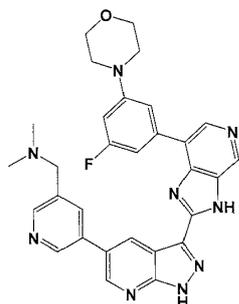
- 5 Sólido de color blanquecino (14 mg, 0,03 mmol, rendimiento del 21,5 %).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 2,22 (s, 6H), 3,58 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,77-8,90 (m, 2H), 8,95 (s, 2H), 9,07 (s, 2H), 9,43 (s a, 1H), 13,99 (s a, 1H), 14,63 (s a, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{FN}_9$   $m/z$  466 (M+H).



22

N-(3-(2-(5-(5-((Dimetilamino)metil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-7-il)-5-fluorobencil)metanosulfonamida 22.

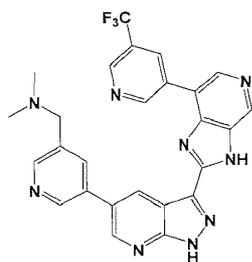
- 15 Sólido de color blanquecino (49 mg, 0,09 mmol, rendimiento del 62,6 %).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 2,23 (s a, 6H), 2,90 (s, 3H), 3,58 (s a, 2H), 4,32 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 7,28 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 7,73 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 8,08 (s, 1H), 8,35 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H), 8,60 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 13,92 (s, 1H), 14,61 (s, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FN}_9\text{O}_2\text{S}$   $m/z$  572,0 (M+H).



24

1-(5-(3-(7-(3-Fluoro-5-morfolinofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina 24.

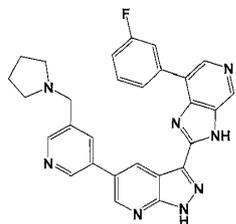
- 25 Sólido de color blanquecino (52 mg, 0,09 mmol, rendimiento del 72,8 %).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 2,22 (s, 6H), 3,14-3,21 (m, 4H), 3,47-3,56 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 6,85 (d,  $J=12\text{Hz}$ , 1H), 7,62 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H), 7,74 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 13,86 (s a, 1H), 14,60 (s a, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{FN}_9\text{O}$   $m/z$  550,5 (M+H).



25

5 N,N-Dimetil-1-(5-(3-(7-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)metanamina 25.

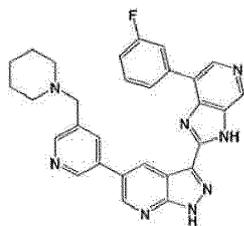
Sólido de color blanquecino (51 mg, 0,10 mmol, rendimiento del 91,6 %). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 2,20 (s, 6H), 3,56 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,60 (d, *J*=1,5Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,91-9,00 (m, 3H), 9,02 (d, *J*=2Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 14,01 (s a, 1H), 14,65 (s a, 1H); ESIMS encontrado C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub> *m/z* 516,3 (M+H).



27

10 3-(7-(3-Fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-5-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina 27.

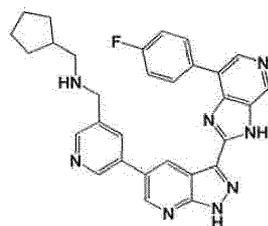
15 Sólido de color beis (13,5 mg, 0,028 mmol, 15,1 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,75 (s a, 4H), 2,62 (s a, 4H), 3,84 (s a, 2H), 7,39 (t, *J*=9Hz, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,41 (s a, 2H), 8,62 (d, *J*=1,5Hz, 1N), 8,65 (s a, 1H), 8,86 (s a, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,09 (s, 2H), 13,84 (s a, 1H), 14,57 (s a, 1H); ESIMS encontrado C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>8</sub> *m/z* 491,2 (M+H).



28

20 3-(7-(3-Fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina 28.

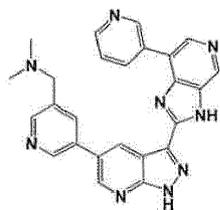
25 Sólido de color amarillo (23 mg, 0,046 mmol, 35,1 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,40 (s a, 2H), 1,50 (s a, 4H), 2,40 (s a, 4H), 3,60 (s, 2H), 7,28 (t, *J*=7Hz, 1H), 7,60 (c, *J*=7Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,17 (s a, 1H), 8,39 (d a, *J*=9Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,75 (s a, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 13,90 (s a, 1H), 14,58 (s a, 1H); ESIMS encontrado C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>8</sub> *m/z* 505,5 (M+H).



142

1-Ciclopentil-N-((5-(3-(7-(4-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piridin-3-il)metil)metanamina 142.

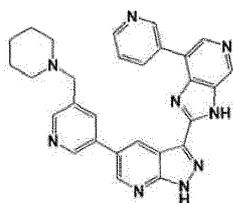
5 Sólido de color castaño (6,4 mg, 0,012 mmol, 7,1 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,13-1,26 (m, 2H), 1,39-1,55 (m, 4H), 1,58-1,76 (m, 2H), 2,56 (d, *J*=5,5Hz, 2H), 2,03 (quin, *J*=7,5Hz, 1H), 3,93 (s a, 2H), 7,40 (t, *J*=9Hz, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,43 (s a, 2H), 8,64 (s, 2H), 8,88 (s a, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,11 (s, 1H); ESIMS encontrado C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>8</sub> *m/z* 519,1 (M+H).



176

10 N,N-Dimetil-1-(5-(3-(7-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piridin-3-il)metanamina 176.

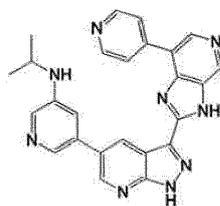
15 Sólido de color oscuro (24,5 mg, 0,055 mmol, 28,7 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 2,26 (s, 6H), 3,60 (s, 2H), 7,59 (dd, *J*=5,5Hz, *J*=8Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,58 (d, *J*=1,5Hz, 1H), 8,66 (d, *J*=3,5Hz, 1H), 8,73 (s a, 2H), 8,91 (s a, 1H), 8,96 (d, *J*= 2Hz, 1H), 9,06 (s a, 2H), 9,49 (s a, 1H), 13,91 (s a, 1H), 14,58 (s a, 1H); ESIMS encontrado C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>9</sub> *m/z* 448,1 (M+H).



178

20 5-(5-(Piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-3-(7-(piridin-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina 178.

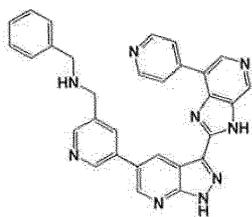
25 Sólido de color pardo (1,2 mg, 0,002 mmol, 0,9 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,36-1,79 (m, 6H), 2,42-2,51 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 7,60 (dd, *J*=7,5Hz, *J*=4,5Hz, 2H), 8,66 (d, *J*=4,5Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,09 (s a, 3H), 9,58 (s a, 1H), 13,94 (s, 1H), 14,64 (s a, 1H); ESIMS encontrado C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>9</sub> *m/z* 488,3 (M+H).



198

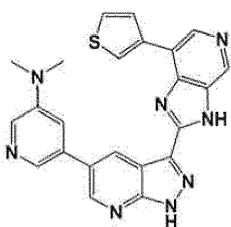
30 N-Isopropil-5-(3-(7-(piridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piridin-3-amina 198.

35 Sólido de color castaño (1,3 mg, 0,003 mmol, 1,5 % de rendimiento). RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 2,04 (d, *J*=6,5Hz, 6H), 3,76 (sep, *J*=6,5Hz, 1H), 6,06 (s a, 1H), 7,34 (s, 1H), 8,06 (d, *J*=2Hz, 1H), 8,21 b(s, 1H), 8,40 (s a, 2H), 8,69 (d, *J*=6Hz, 2H), 8,83 (s a, 1H), 8,97 (s a, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 14,03 (s a, 1H), 14,60 (s, 1H); ESIMS encontrado C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>9</sub> *m/z* 448,0 (M+H).

**209**

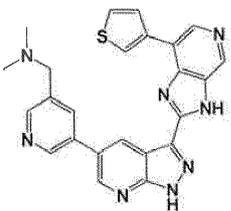
N-Bencil-1-(5-(3-(7-(piridin-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piridin-3-il)metanamina 209.

- 5 Sólido de color beis (17,2 mg, 0,034 mmol, 33,8 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 4,01 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 7,30 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 1H), 7,37 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7,45 (d,  $J=7,5\text{Hz}$ , 2H), 8,31 (s, 1H), 8,33 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 2H), 8,67 (s, 1H), 8,68 (dd,  $J=1,5\text{Hz}$ ,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 8,73 (dd,  $J=1,5\text{Hz}$ ,  $J=4,5\text{Hz}$ , 2H), 8,76 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 9,15 (s, 2H), 14,65 (s a, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_9$   $m/z$  510,2 (M+H).

**346**

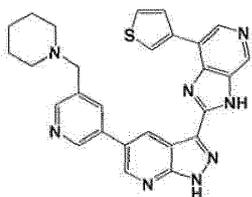
N,N-Dimetil-5-(3-(7-(tiofen-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piridin-3-amina 346.

- 15 Sólido de color castaño (5,8 mg, 0,013 mmol, 6,7 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 3,14 (s, 6H), 7,74 (s, 1H), 7,78 (dd,  $J=3\text{Hz}$ ,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 8,15 (d,  $J=4,5\text{Hz}$ , 1H), 8,25 (d,  $J=3\text{Hz}$ , 1H), 8,46 (d,  $J=1,5\text{Hz}$ , 1H), 8,92 (s, 2H), 9,02 (s, 1H), 9,13 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 9,14 (d,  $J=2,5\text{Hz}$ , 1H), 14,83 (s, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{S}$   $m/z$  439,1 (M+H).

**352**

N,N-Dimetil-1-(5-(3-(7-(tiofen-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piridin-3-il)metanamina 352.

- 25 Sólido de color oscuro (24,4 mg, 0,054 mmol, 28,2 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 2,28 (s, 6H), 3,62 (s a, 2H), 7,74 (dd,  $J=3\text{Hz}$ ,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 8,12-8,18 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,78 (s a, 1H), 8,81 (s, 2H), 9,00 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 13,80 (s a, 1H), 14,59 (s a, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{S}$   $m/z$  453,0 (M+H).

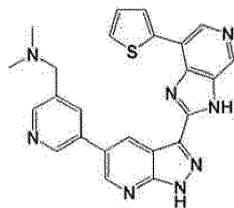
**354**

5-(5-(Piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-3-(7-(tiofen-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina 354.

30

Sólido de color pardo (17,8 mg, 0,04 mmol, 52,4 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,40 (s a, 2H), 1,52 (s a, 4H), 2,43 (s a, 4H), 3,63 (s, 2H), 7,74 (dd, *J*=3Hz, *J*=4,5Hz, 1H), 8,11-8,18 (m, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 13,81 (s a, 1H), 14,59 (s a, 1H); ESIMS encontrado C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>S *m/z* 493,3 (M+H).

5



452

N,N-Dimetil-1-(5-(3-(7-(tiofen-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)metanamina 452.

10

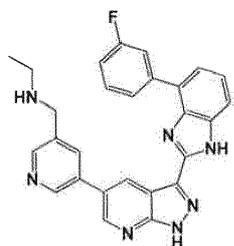
Sólido de color beis (100,3 mg, 0,22 mmol, 29,0 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 2,24 (s, 6H), 3,58 (s, 2H), 7,27 (dd, *J*=3,5Hz, *J*=5Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=5Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,22 (s a, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,00 (d, *J*=2Hz, 1H), 9,10 (d, *J*=2Hz, 1H), 9,24 (s, 1H), 13,87 (s a, 1H), 14,59 (s a, 1H); ESIMS encontrado C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>S *m/z* 453,1 (M+H).

15

1-Ciclopentil-N-((5-(3-(7-(tiofen-2-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)metil)metanamina 463.

20

Sólido de color castaño (15,0 mg, 0,03 mmol, 17,1 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,12-1,21 (m, 2H), 1,40-1,55 (m, 4H), 1,65-1,74 (m, 2H), 2,01 (quin, *J*=7,5Hz, 1H), 2,52 (d, *J*=5,5Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,27 (dd, *J*=3,5Hz, *J*=5Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=5Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,64 (d, *J*=1,5Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,97 (d, *J*=2Hz, 1H), 9,10 (d, *J*=2Hz, 1H), 9,27 (d, *J*=1,5Hz, 1H); ESIMS encontrado C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>8</sub>S *m/z* 507,1 (M+H).



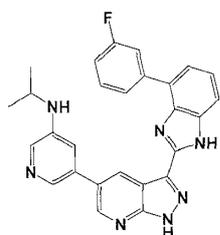
547

25

N-((5-(3-(4-(3-Fluorofenil)-1H-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)metil)etanamina 547.

30

Sólido de color castaño (9,4 mg, 0,02 mmol, 10,6 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,06 (t, *J*=7,5Hz, 3H), 2,60 (c, *J*=7,5Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 7,23 (dt, *J*=2,5Hz, *J*=8,5Hz, 1H), 7,38 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,53-7,65 (m, 3H), 8,14 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,39 (d, *J*=11Hz, 1H), 8,62 (d, *J*=1,5Hz, 1H), 8,92 (d, *J*=2Hz, 1H), 9,06 (d, *J*=2Hz, 1H), 9,13 (s, 1H), 13,43 (s a, 1H); ESIMS encontrado C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>7</sub> *m/z* 464,0 (M+H).



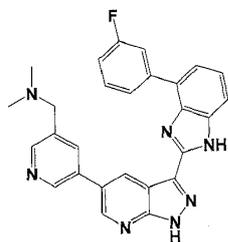
551

35

5-(3-(4-(3-Fluorofenil)-1H-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1H-pirazolo [3,4-*b*]piridin-5-il)-N-isopropilpiridin-3-amina 551.

Sólido de color amarillo oscuro (15,6 mg, 0,03 mmol, 17,6 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,19 (d, *J*=6,5Hz, 6H), 3,72 (sep, *J*=6,5Hz, 1H), 5,87 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,21 (dd, *J*=5Hz, *J*=2,5Hz, 2H), 7,37 (t, *J*=7,5Hz, 1H), 7,54 (c, *J*=8Hz, 1H), 7,55-7,61 (m, 2H), 8,04 (d, *J*=2,5Hz, 1H), 8,12 (d, *J*=8Hz, 1H), 8,14 (d, *J*=2Hz, 1H), 8,32 (dd,

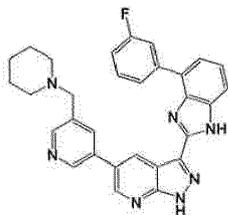
$J=2\text{Hz}$ ,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 8,95 (d,  $J=2,5\text{Hz}$ , 1H), 9,02 (d,  $J=2,5\text{Hz}$ , 1H), 13,41 (s, 1H), 14,35 (s, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{FN}_7$   $m/z$  464,2 (M+H).



552

5 1-(5-(3-(4-(3-Fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-pirazolo [3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina 552.

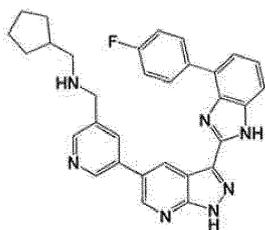
10 Sólido de color pardo (23,6 mg, 0,051 mmol, 26,7 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 2,22 (s, 6H), 3,56 (s, 2H), 7,24 (dt,  $J=2,5\text{Hz}$ ,  $J=8,5\text{Hz}$ , 1H), 7,37 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7,53-7,61 (m, 3H), 8,09 (s, 1H), 8,13 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 8,36 (dd,  $J=2\text{Hz}$ ,  $J=11,5\text{Hz}$ , 1H), 8,58 (d,  $J=1,5\text{Hz}$ , 1H), 8,96 (d,  $J=2,5\text{Hz}$ , 1H), 9,06 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 9,11 (d,  $J=2,5\text{Hz}$ , 1H), 13,43 (s a, 1H), 14,39 (s a, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{FN}_7$   $m/z$  464,3 (M+H).



554

15 3-(4-(3-Fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-(5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina 554.

20 Sólido de color pardo claro (57,4 mg, 0,11 mmol, 43,7 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,39 (s a, 2H), 1,50 (s a, 4H), 2,40 (s a, 4H), 3,60 (s, 2H), 7,22 (dt,  $J=3\text{Hz}$ ,  $J=8,5\text{Hz}$ , 1H), 3,78 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7,51-7,62 (m, 3H), 8,09 (s, 1H), 8,11 (d,  $J=7,5\text{Hz}$ , 1H), 8,40 (d,  $J=11\text{Hz}$ , 1H), 8,59 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,06 (d,  $J=2,5\text{Hz}$ , 1H), 9,11 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 13,44 (s, 1H), 14,40 (s, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{FN}_7$   $m/z$  504,1 (M+H).

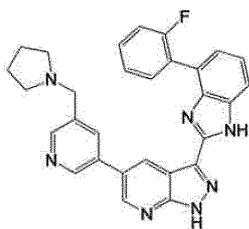


586

25 1-Ciclopentil-N-((5-(3-(4-(4-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)metil)metanamina 586.

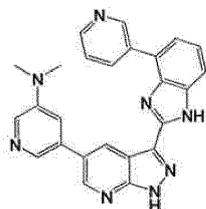
30 Sólido de color castaño (13,8 mg, 0,027 mmol, 15,4 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,11-1,23 (m, 2H), 1,40-1,58 (m, 4H), 1,65-1,74 (m, 2H), 2,04 (quin,  $J=7,5\text{Hz}$ , 1H), 2,58 (d,  $J=6,5\text{Hz}$ , 2H), 3,94 (s, 2H), 7,36 (t,  $J=8,5\text{Hz}$ , 2H), 7,50 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 1H), 7,54 (d,  $J=7,5\text{Hz}$ , 1H), 8,24 (s, 1H), 8,34-8,42 (m, 3H), 8,65 (s, 1H), 8,97 (d,  $J=1,5\text{Hz}$ , 1H), 9,13 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 9,14 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 13,38 (s a, 1H), 14,36 (s a, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{FN}_7$   $m/z$  518,0 (M+H).

35

**599**

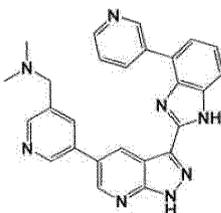
3-(4-(2-Fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina 599.

- 5 Sólido de color beis (6,2 mg, 0,013 mmol, 7,0 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,73 (s a, 4H), 2,54 (s a, 4H), 3,75 (s, 2H), 7,30-7,41 (m, 4H), 7,43-7,52 (m, 1H), 7,60 (dd, *J*=2,5Hz, *J*=7Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,08 (t, *J*=7,5Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,89 (d, *J*=1,5Hz, 1H), 9,00 (d, *J*=2Hz, 1H), 9,03 (d, *J*=2Hz, 1H), 13,35 (s, 1H), 14,59 (s a, 1H); ESIMS encontrado C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>7</sub> *m/z* 490,0 (M+H).

10 **616**

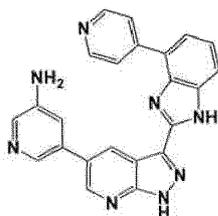
N,N-Dimetil-5-(3-(4-(piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piridin-3-amina 616.

- 15 Sólido de color castaño (11,4 mg, 0,026 mmol, 13,4 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 3,09 (s, 6H), 7,59 (d, *J*=4,58Hz, 2H), 7,72 (dd, *J*=3Hz, *J*=5Hz, 2H), 8,03 (s a, 2H), 8,32 (s, 2H), 8,48 (s, 2H), 8,81 (s a, 2H), 13,79 (s a, 1H), 14,56 (s a, 1H); ESIMS encontrado C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub> *m/z* 433,0 (M+H).

**621**

- 20 N,N-Dimetil-1-(5-(3-(4-(piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piridin-3-il)metanamina 621.

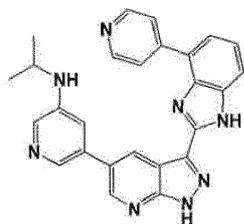
- 25 Sólido de color oscuro (19,6 mg, 0,044 mmol, 23,0 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 2,24 (s, 6H), 3,57 (s, 2H), 7,36 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,41 (t, *J*=7,5Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=7Hz, 1H), 7,55 (t, *J*=7,5Hz, 2H), 8,11 (d, *J*=2Hz, 1H), 8,32 (d, *J*=7,5Hz, 2H), 8,58 (d, 1,5Hz, 1H), 8,98 (d, *J*=2,5Hz, 1H), 9,07 (d, *J*=2,5Hz, 1H), 9,14 (d, *J*=2Hz, 1H), 13,36 (s a, 1H), 14,33 (s a, 1H); ESIMS encontrado C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub> *m/z* 447,2 (M+H).

**635**

- 30 5-(3-(4-(Piridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)piridin-3-amina 635.

Sólido de color pardo (3,3 mg, 0,008 mmol, 4,0 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 5,65 (s a, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,42 (t,  $J=7,5\text{Hz}$ , 1H), 7,66 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7,71 (d,  $J=7,5\text{Hz}$ , 1H), 8,05 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,41 (d,  $J=5,5\text{Hz}$ , 2H), 8,73 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 2H), 8,93 (d,  $J=1,5\text{Hz}$ , 1H), 9,07 (s, 1H), 13,51 (s, 1H), 14,39 (s, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_8$   $m/z$  405,1 (M+H).

5

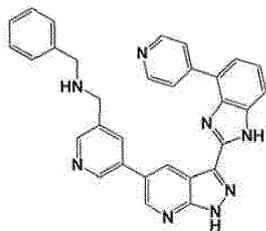


643

N-Isopropil-5-(3-(4-(piridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-amina 643.

10 Sólido de color pardo (2,9 mg, 0,06 mmol, 3,4 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 1,20 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 6H), 3,74 (sep,  $J=6,5\text{Hz}$ , 1H), 5,93 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7,26 (s, 1H), 7,41 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7,63,74 (sep,  $J=6,5\text{Hz}$ , 1H), 5,93 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7,26 (s, 1H), 7,41 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7,6 (dd,  $J=15\text{Hz}$ ,  $J=7,5\text{Hz}$ , 2H), 8,05 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 8,17 (d,  $J=1,5\text{Hz}$ , 1H), 8,36 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 8,68 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 8,97 (d,  $J=2,5\text{Hz}$ , 1H), 9,06 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 13,49 (s, 1H), 14,38 (s, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_8$   $m/z$  447,0 (M+H).

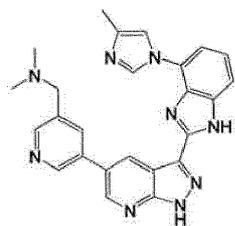
15



654

N-Bencil-1-(5-(3-(4-(piridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)metanamina 654.

20 Sólido de color beis (26,1 mg, 0,051 mmol, 51,3 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 3,77 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 7,23 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 1H), 7,32 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7,37-7,46 (m, 3H), 7,65 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7,69 (d,  $J=7,5\text{Hz}$ , 1H), 8,28 (s, 1H), 8,39 (dd,  $J=1,5\text{Hz}$ ,  $J=4,5\text{Hz}$ , 2H), 8,64 (s, 1H), 8,73 (dd,  $J=1,5\text{Hz}$ ,  $J=4,5\text{Hz}$ , 2H), 8,99 (s, 1H), 9,08 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 9,18 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 13,51 (s, 1H), 14,42 (s a, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{N}_8$   $m/z$  509,6 (M+H).

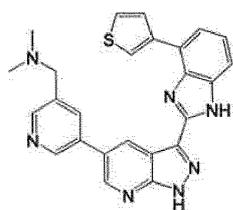


719

25

N,N-Dimetil-1-(5-(3-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)metanamina 719.

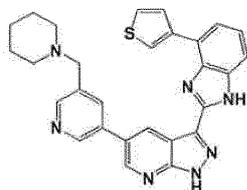
30 Sólido de color pardo claro (12,3 mg, 0,027 mmol, 14,3 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 2,24 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 7,35 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7,48 (t,  $J=8,5\text{Hz}$ , 2H), 7,96 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,59 (d,  $J=1,5\text{Hz}$ , 1H), 8,74 (s, 1H), 8,96 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 9,04 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 9,07 (d,  $J=2,5\text{Hz}$ , 1H), 13,58 (s a, 1H), 14,44 (s a, 1H); ESIMS encontrado  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_9$   $m/z$  450,2 (M+H).



797

N,N-Dimetil-1-(5-(3-(4-(tiofen-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il)piridin-3-il)metanamina 797.

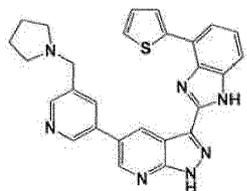
- 5 Sólido de color pardo (26,7 mg, 0,059 mmol, 31,0 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 2,25 (s, 6H), 3,59 (s, 2H), 7,32 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=7,5Hz, 1H), 7,68 (dd, *J*=3Hz, *J*=5Hz, 1H), 8,11 (dd, *J*=1Hz, *J*=5Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,59 (d, *J*=1,5Hz, 1H), 8,74 (dd, *J*=1,5Hz, *J*=3Hz, 1H), 9,00 (d, *J*=2Hz, 1H), 9,08 (d, *J*=2Hz, 1H), 9,16 (d, *J*=2,5Hz, 1H), 13,35 (s a, 1H), 14,38 (s a, 1H); ESIMS encontrado C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>S *m/z* 452,1 (M+H).



799

5-(5-(Piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-3-(4-(tiofen-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-pirazol[3,4-*b*]piridina 799.

- 15 Sólido de color beis (55,8 mg, 0,11 mmol, 43,5 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,40 (s a, 2H), 1,47-1,56 (m, 4H), 2,42 (s a, 1H), 3,63 (s, 2H), 7,32 (t, *J*=7,5Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=7Hz, 1H), 7,68 (dd, *J*=5Hz, *J*=3Hz, 1H), 8,11 (dd, *J*=1Hz, *J*=5,5Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,59 (d, *J*=1Hz, 1H), 8,74 (dd, *J*=1Hz, *J*=3Hz, 1H), 8,98 (d, *J*=2Hz, 1H), 9,07 (d, *J*=2Hz, 1H), 9,16 (d, *J*=2Hz, 1H), 13,35 (s, 1H), 14,38 (s, 1H) ESIMS encontrado C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>S *m/z* 492,2 (M+H).



898

5-(5-(Pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il)-3-(4-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-pirazol[3,4-*b*]piridina 898.

- 25 Sólido de color beis (15,4 mg, 0,032 mmol, 17,7 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ ppm 1,74 (s a, 4H), 2,52 (s a, 4H), 3,80 (s a, 2H), 7,23 (dd, *J*=3,5Hz, *J*=5Hz, 1H), 7,31 (t, *J*=8Hz, 1H), 7,48 (d, *J*=7,5Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*=1Hz, *J*=5Hz, 1H), 7,66 (d, *J*=7,5Hz, 1H), 8,18 (dd, *J*=1Hz, *J*=3,5Hz, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,63 (s a, 1H), 9,01 (s a, 1H), 9,09 (d, *J*=2Hz, 1H), 9,32 (d, *J*=2Hz, 1H), 13,42 (s, 1H), 14,40 (s, 1H); ESIMS encontrado C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>S *m/z* 478,0 (M+H).

### Ejemplo 3.

- 30 Los compuestos anteriormente sintetizados se cribaron usando el procedimiento para determinar la actividad de Wnt descrito a continuación.

- 35 Se pueden generar líneas celulares indicadoras mediante la transducción de forma estable de líneas celulares cancerosas (por ejemplo, de cáncer de colon) con una construcción lentivírica que incluye un promotor sensible a wnt que dirige la expresión del gen de la luciferasa de luciérnaga.

- 40 Se pueden fabricar construcciones lentivíricas en las que el promotor SP5, un promotor que tiene ocho sitios de unión de TCF/IEF procedentes del promotor SP5, esté unido cadena arriba del gen de luciferasa de luciérnaga. Las construcciones lentivíricas también pueden incluir un gen de resistencia a higromicina como un marcador de selección. La construcción con el promotor SP5 se puede usar para transducir células SW480, una línea celular de cáncer de colon que tiene un gen de APC mutado que genera una proteína APC truncada, lo que conduce a una acumulación

desregulada de  $\beta$ -catenina. Se puede generar una línea celular de control usando otra construcción lentivírica que contiene el gen de la luciferasa bajo el control del promotor del SV40, que no precisa  $\beta$ -catenina para la activación.

5 Las células SW480 cultivadas que portan una construcción informadora pueden distribuirse a aproximadamente 10.000 células por pocillo en placas de 96 pocillos o 384 pocillos. Se pueden añadir a los pocillos compuestos de una biblioteca de compuestos de molécula pequeña, en diluciones semilogarítmicas usando una concentración máxima de diez micromolar. Una serie de pocillos de control para cada tipo de célula recibe solo tampón y disolvente con compuesto. Veinticuatro a cuarenta horas después de la adición del compuesto, se puede analizar la actividad  
10 indicadora para la luciferasa, por ejemplo, mediante la adición del reactivo de luminiscencia BrightGlo (Promega) y el lector de placas Victor3 (Perkin Elmer). Las lecturas se pueden normalizar con respecto a las células tratadas solo con DMSO y las actividades normalizadas se pueden usar después en los cálculos de  $CI_{50}$ . La Tabla 2 muestra la actividad de compuestos seleccionados de la invención.

Tabla 2.

Compuesto	Inhibición de Wnt ( $\mu$ m)	Compuesto	Inhibición de Wnt ( $\mu$ M)	Compuesto	Inhibición de Wnt ( $\mu$ M)
		198	1,13		1,13
		209	9,8	599	0,22
4	0,333				
5	0,0039				
6	0,55			616	1,41
7	0,006			621	0,036
				635	0,034
9	0,0012			637	0,11
				643	0,03
				654	1,5
		346	0,056		
		352	0,057		
		354	0,293		
18	0,013			719	0,2
20	10				
22	0,032	452	0,048		
24	0,021	463	0,098		
25	10	547	0,097		
27	1,78	551	0,033		
28	0,72	552	0,022		
		554	0,2		
				797	0,032
142	0,645			799	0,082
176	1,55				
178	0,392				
		586	0,42		
				898	0,12

15

Ejemplo 3.

Preparación de una suspensión parental con un compuesto de Fórmulas (I) o (II) para el tratamiento de las enfermedades del hueso/cartílago.

20

Tabla 3. Solubilidad aproximada de un compuesto de Fórmulas (I) o (II)

Muestra	mg/ml	pH
agua	0,12	
HCl 1 mM	0,72	5,8
HCl 2 mM	1,38	5,5
HCl 3 mM	1,84	5,4
EtOH	0,56	
Propilenglicol	2,17	

5 La preparación de una suspensión de 220 µg/ml en CMC al 0,5 % en tween 80 al 0,05 % comienza por dispensar 597 g ± 1 g de Gibco 1X PBS en un frasco de vidrio de 1 l. Usando una jeringuilla estéril de 1 ml, medir 0,3 ml de Tween 80. En una placa tarada, pesar 3 g ± 0,1 g de carboximetilcelulosa 7LXF PH (CMC). Mezclar con la solución de Tween80/PBS y verter lentamente la CMC en el frasco de 1 l que contiene la mezcla PBS/Tween (aumentar la velocidad de mezclado según necesidad). Una vez que está visualmente disperso y el polímero está hidratado, iniciar el calentamiento del recipiente sobre una placa calefactora para fomentar la inversión de fase (turbidez). Una vez que la solución está fría al tacto, filtrar NLT 120 ml en el frasco de vidrio de 250 ml. Pesar 27 mg de un compuesto de Fórmulas (I) o (II) y suspender por mezclado con ayuda de 120 g de la solución de CMC/tween mezclada estéril. Llenar viales de vidrio schott de 2 ml y colocar tapones recubiertos Flurotec de 13 mm (West Pharma) y autoclavar los viales a 260°F (127 °C) durante NLT 25 minutos.

#### Ejemplo 4.

15 Preparación de una preparación parenteral con un compuesto de Fórmulas (I) o (II).

10 mg de un compuesto de Fórmulas (I) o (II) (o su sal) se disuelve con ayuda de 10 ml de propilenglicol (calidad USP), usando técnicas asépticas, esterilizar por filtración la solución con un filtro con jeringuilla millex GP a un recipiente estéril de vidrio (tipo II). Antes de la administración semanal, añadir 10 ml de la solución anterior en propilenglicol a un vial que contenga 90 ml de agua estéril, mezclar bien.

#### Ejemplo 5.

25 Preparación de una suspensión para inyección intravítrea con un compuesto de Fórmulas (I) o (II).

30 Pesar 10 mg de un compuesto de Fórmulas (I) o (II) micronizado (tamaño de mediana de partícula de 5 µm) y añadir lentamente con agitación a 100 ml de solución de carboximetilcelulosa al 0,5 % (Aqualon 7LXF) y tween 80 HP-LQ-MH al 0,05 % (Croda) disuelto en PBS (Gibco, pH 7,4). La suspensión final se introdujo en viales de vidrio de 2 ml y se finalizaron por autoclavado.

También se contempla esterilizar térmicamente un compuesto de Fórmulas (I) o (II) micronizado y mezclar de forma aséptica con la solución esterilizada por filtración de carboximetilcelulosa al 0,5 % (Aqualon 7LXF) y tween 80 HP-LQ-MH al 0,05 % (Croda) disuelto en PBS (Gibco, pH 7,4).

35 La administración se realiza con una aguja 30G y un volumen de aproximadamente 50 µl para inyección intravítrea en conejos.

#### Ejemplo 6.

40 Composición para inyección intratimpánica con un compuesto de Fórmulas (I) o (II).

45 10 mg de un compuesto de Fórmulas (I) o (II) se disuelve con ayuda de 100 ml de propilenglicol (calidad USP), usando técnicas asépticas, esterilizar por filtración la solución con un filtro con jeringuilla millex GP a un recipiente estéril de vidrio (tipo II). Antes de la administración semanal, añadir 10 ml de la solución anterior en propilenglicol a un vial que contenga 90 ml de agua estéril, mezclar bien.

La administración se realiza con una aguja 25G y un volumen de aproximadamente 200 µl para inyección intratimpánica alrededor de la membrana de la ventana redonda.

#### Ejemplo 7.

Ensayo de cribado primario para la fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

55 Los compuestos de Fórmulas (I) o (II) se cribaron en un ensayo indicador basado en β-catenina en una línea de células epiteliales bronquiales humanas transformadas (NL-20). Los resultados que se muestran en la Tabla 4 demuestran

que los compuestos de Fórmulas (I) o (II) son capaces de inhibir la actividad de la  $\beta$ -catenina en estas células, respaldando el mecanismo de acción del fármaco para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (IPF). Los compuestos de Fórmulas (I) o (II) son significativamente más potentes que ICG-001, un inhibidor de la  $\beta$ -catenina de molécula pequeña [Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A (2010), 107(32), 14309-14314].

5

Tabla 4.

Compuesto	Ensayo indicador de en $\beta$ -catenina NL-20 ( $CI_{50}$ , $\mu M$ )	Compuesto	Ensayo indicador de en $\beta$ -catenina NL-20 ( $CI_{50}$ , $\mu M$ )
ICG-001 (inhibidor de la $\beta$ -catenina)	7	11	0,21
5	0,175	12	0,31
7	1,9	14	2,03
9	0,067	18	0,44
10	0,247	452	1,09

Ejemplo 8.

10 Preparación de una composición para administración pulmonar con un compuesto de Fórmulas (I) o (II) para el tratamiento de la fibrosis pulmonar.

15 Pesar 100 mg de un compuesto de Fórmulas (I) o (II) (o su sal) y añadir lentamente con agitación a 100 ml de una solución de 1,5 % de dextrosa (o lactosa) + 0,05 % de tiloxapol. La solución final se esteriliza por filtración de la solución con una jeringuilla millex GP.

La administración se realiza usando un nebulizador de chorro (Pari LC plus) o un nebulizador de aerodosis.

20 Ratones C57B1/6 recibieron dosis durante 30 minutos mediante una cámara de exposición nasal (CH Technology) a un caudal de 15 LPM, la distribución del tamaño de partícula y la dosis se midieron mediante un impactador de 7 etapas (1 LPM) situado en uno de los puertos. Se obtuvo una mediana del tamaño de partículas del aerosol de 1,2  $\mu m$  con una GSD de 1,8  $\mu m$  a una velocidad de dosificación de 1,5  $\mu m/min/ratón$ .

Tabla 5.

Concentraciones de un compuesto de Fórmulas (I) o (II) en ratones (C57B1/6)			
Inhalación	Conc. (ng/ml)		
Punto temporal (h)	Plasma	Pulmón	Relación
0,25	21,9	467,2	21,3
2	0,8	400,1	500,1
6	8,8	392,5	44,6
23	0,03	260,7	8690

25 Una formulación diluida de 0,5 mg/ml de compuesto de Fórmulas (I) o (II) se nebulizó durante 10 y 30 minutos a ratones C57B1/6 con fibrosis pulmonar inducida por bleomicina. La bleomicina es un agente quimioterapéutico para cuyo uso se ha comprobado que produce fibrosis pulmonar en seres humanos. Como resultado, se ha utilizado ampliamente como herramienta de investigación para inducir y estudiar la fibrosis pulmonar en animales [Walters, D.M. y Kleeberger, S.R., "Mouse models of bleomycin-induced pulmonary fibrosis" Current Protocols in Pharmacology (2008) Capítulo 5: Unidad 5.46, 1-17]. Ratones C57B1/6 macho se anestesiaron y se administraron 2U/kg de bleomicina (Henry Schien) por vía orofaríngea. Después de 7 días, los compuestos de Fórmulas (I) o (II) se administraron mediante una cámara de exposición nasal (CH Technology) a un caudal de 20 LPM diariamente durante 30 minutos y 13 días. Después de la última dosis, 13 días, los animales se sacrificaron, y sus pulmones se perfundieron con formalina tamponada al 10 % y se procesaron para histología tisular. Se obtuvo el plasma, y los biomarcadores publicados de la enfermedad, MMP-7, TIMP-1 y TGF- $\beta$ , 1 se evaluaron mediante ELISA [British Journal of Pharmacology (2010), 160(7), 1699-1713; American journal of respiratory and critical care medicine (2012), 185(1), 67-76]. Las secciones H&E de los pulmones se puntuaron de forma enmascarada de acuerdo con el sistema Ashcroft para evaluar la fibrosis pulmonar [Biotechniques (2008), 44(4), 507-517]. Se demostró una reducción en la fibrosis pulmonar y los biomarcadores plasmáticos para los animales tratados con Compuesto (Tabla 6).

40

Tabla 6.

Tratamiento	Grado de fibrosis- Puntuación de Ashcroft	Niveles MMP- 7 (ng/ml)	Niveles TIMP- 1 (ng/ml)	Niveles TGF- β (ng/ml)
PBS/sin dosis	0,25	10,0	1203	10,0
Bleomicina/vehículo	3,04	13,6	2763	14,5
Bleomicina/10 min aerosol de un compuesto de Fórmulas (I) o (II)	3,52	10,7	2023	14,2
Bleomicina/30 min aerosol de un compuesto de Fórmulas (I) o (II)	2,08*	9,4**	1958	9,7
*p<0,05 vs Bleo/Vehículo, **p=0,035 vs Bleo/Vehículo				

Ejemplo 9.

Preparación de una suspensión de material que eluye fármaco con un compuesto de Fórmulas (I) o (II).

5 Solución 1 (sustancia activa que contiene PLGA): Pesar 425 mg de PLGA 50:50 (PLGA 0,55-0,75, Lactel B6010-2P) + 4,5 mg de un compuesto de Fórmulas (I) o (II) + 4 ml de diclorometano, mezclar bien para disolver.

10 Solución 2 (solución de PVA al 1 %): Añadir 40 ml de agua DI, después añadir 413 mg de poli(alcohol vinílico) (Sigma 87-89 % hidrolizado, PN 363170-25), mezclar para disolver después esterilizar por filtración a través de un filtro con jeringa de 0,22 μ PES (Millipore Millex GP).

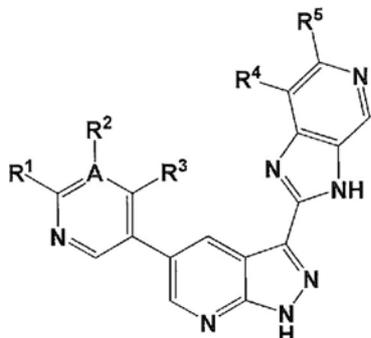
15 Formación de micropartículas de PLGA: Añadir 20 ml de la solución 2 a un recipiente limpio y estéril, con mezclado (mezclado de alta velocidad) añadir lentamente los 4 ml de la solución 1 en la solución 2.

La expresión "que comprende" tal como se usa en el presente documento es sinónimo de "que incluye", "que contiene" o "caracterizado porque" y es inclusivo o abierto y no excluye elementos o etapas adicionales, elementos o etapas de métodos adicionales que no se hayan mencionado.

20

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene la estructura de Fórmula I:



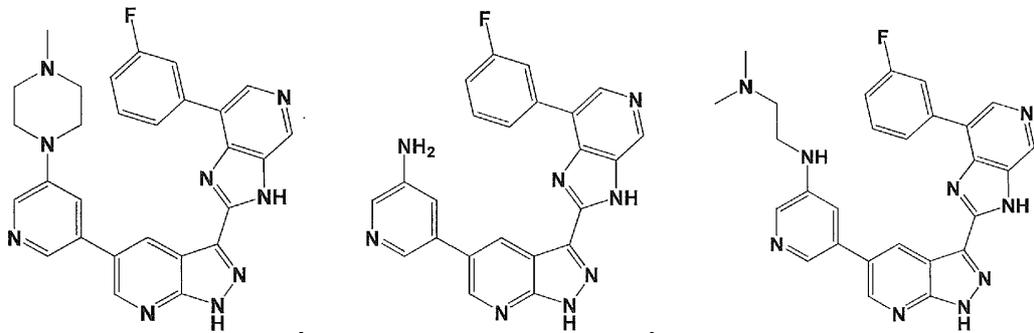
5

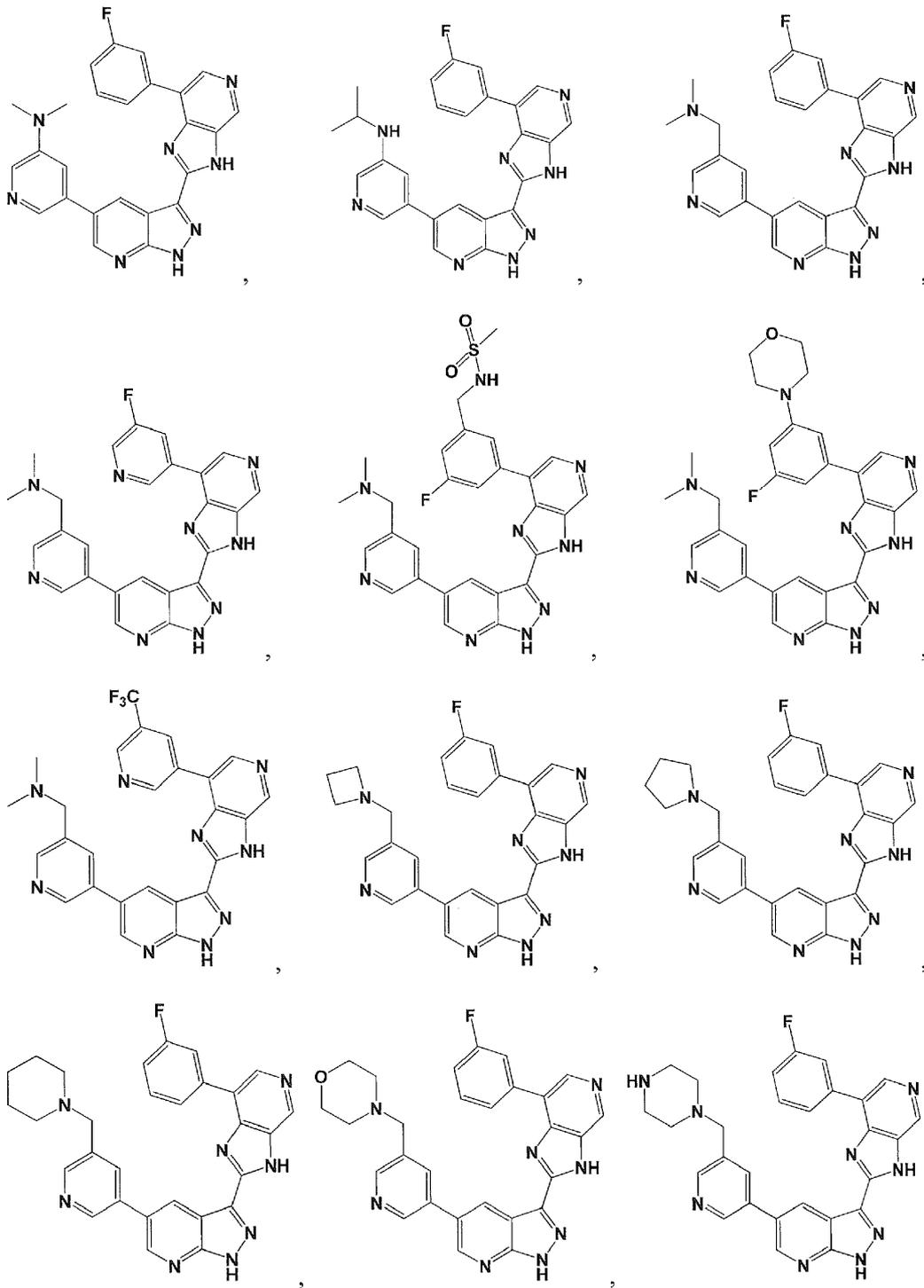
en donde:

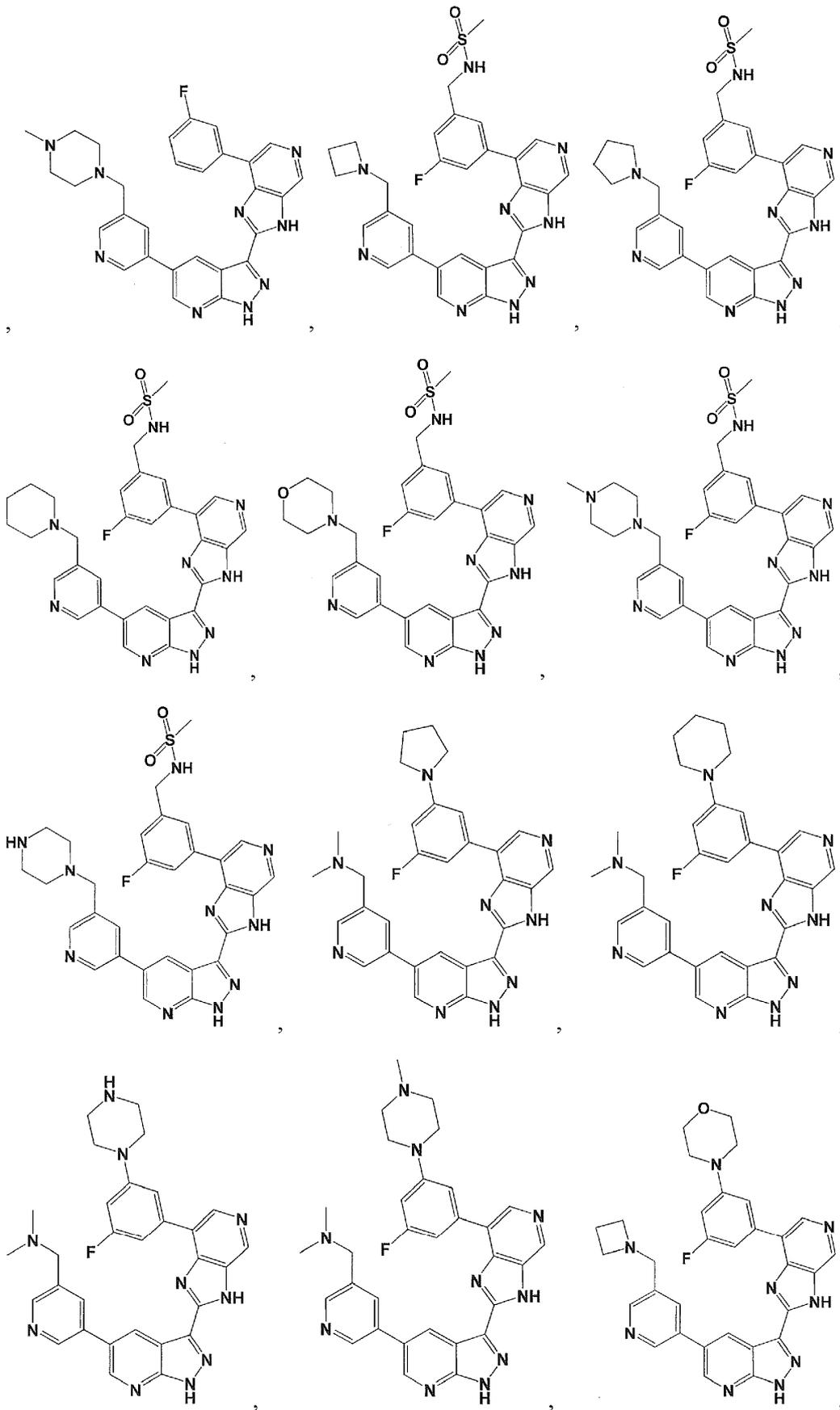
- 10  $R^2$  es  $-CH_2N(R^9)_2$  o  $-N(R^9)_2$ ;  
 $R^1$  y  $R^3$  son H;  
 $R^4$  es  $-fenil(R^{13})_q$ , o  $-heteroaril(R^{15})_q$ ;  
 $R^5$  es H;  
 cada  $R^6$  es un sustituyente unido al anillo de arilo e independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H,  $-alquilo C_{1-9}$ , haluro,  $CF_3$  y  $CN$ ;  
 15 cada  $R^8$  es un sustituyente unido al anillo de heterociclilo e independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H, haluro,  $-(alquil C_{1-3})_n arilo(R^6)_q$ , y  $-alquilo C_{1-4}$ ;  
 cada  $R^9$  está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H,  $-alquilo C_{1-9}$ ,  $-(alquilo C_{1-3})_n arilo(R^6)_q$ ,  $-(alquil C_{1-3})_n carbociclilo$ , y  $-(alquil C_{1-9})N(R^{16})_2$ ;  
 20 alternativamente, dos  $R^9$  adyacentes se pueden tomar conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo  $(R^{17})_q$ ;  
 cada  $R^{13}$  es un sustituyente unido al anillo de arilo y seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H, haluro,  $-CF_3$ ,  $CN$ ,  $-(alquil C_{1-3})_n heterociclilo(R^8)_q$ ,  $-(alquil C_{1-9})_n N(R^9)_2$  y  $-(alquil C_{1-9})_n NHSO_2R^{18}$ ;  
 cada  $R^{15}$  es un sustituyente unido al anillo de heteroarilo y seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H,  $alquilo C_{1-3}$ , haluro,  $-CF_3$ ,  $CN$ ,  $-C(=O)(alquilo C_{1-3})$ ,  $-(alquil C_{1-9})_n N(R^9)_2$  y  $-(alquil C_{1-9})_n NHSO_2R^{18}$ ;  
 25 cada  $R^{16}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y  $alquilo C_{1-3}$ ;  
 cada  $R^{17}$  es un sustituyente unido al anillo de heterociclilo y seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H,  $-(alquil C_{1-9})_n arilo(R^6)_q$ , y  $-alquilo C_{1-9}$ ;  
 cada  $R^{18}$  es un  $alquilo C_{1-3}$ ;  
 A es N o C;  
 30 con la condición de que si A es N, entonces  $R^2$  es nulo;  
 cada q es un número entero de 1 a 5; y  
 cada n es un número entero de 0 o 1.

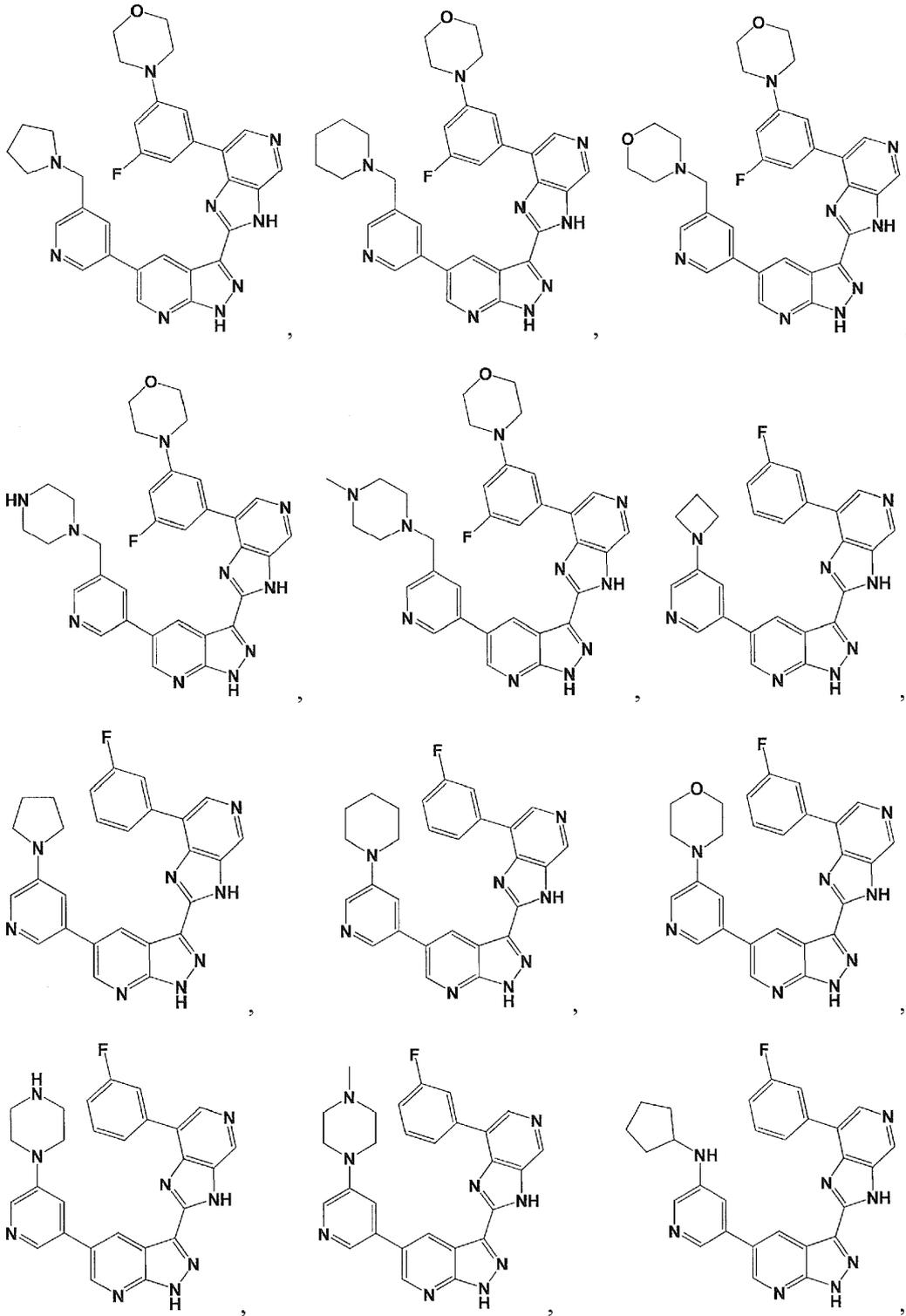
2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:

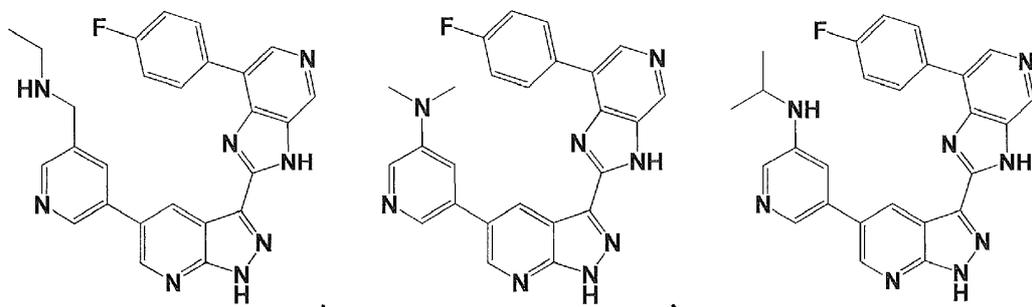
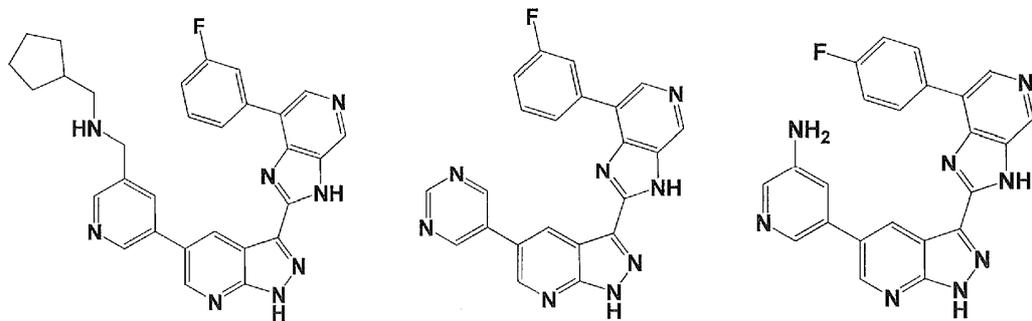
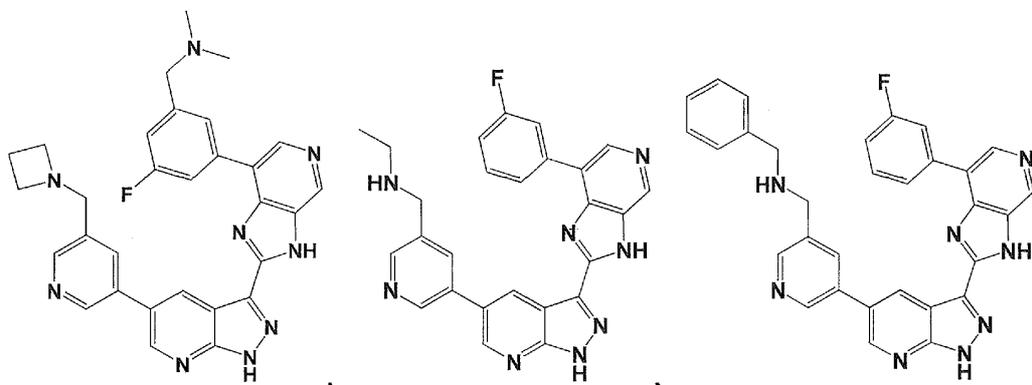
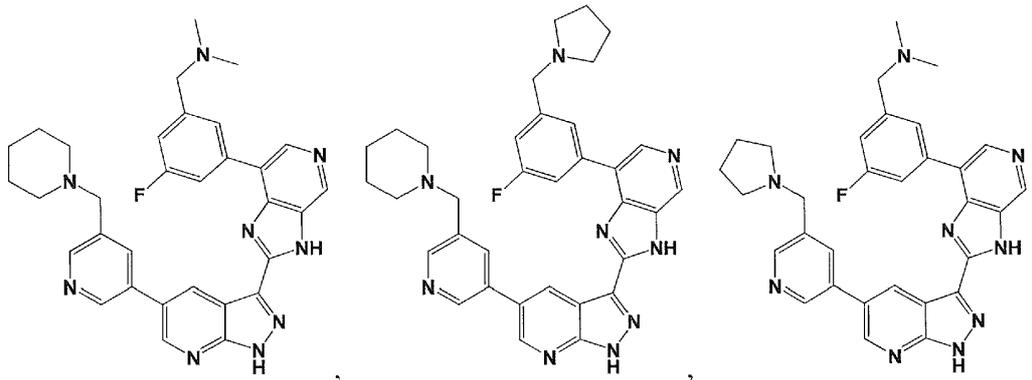
35

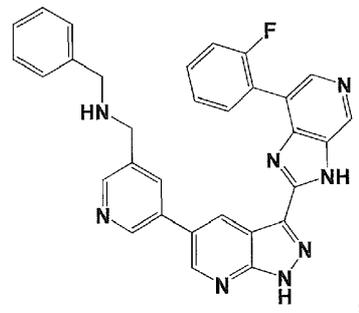
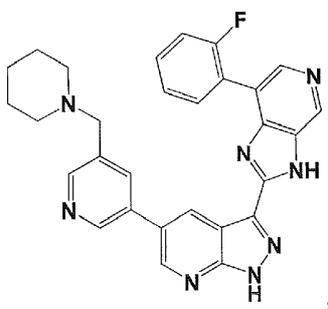
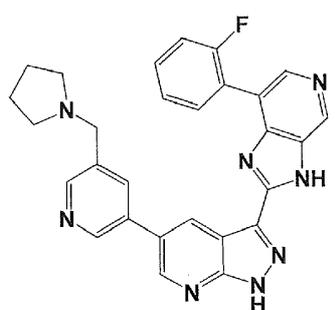
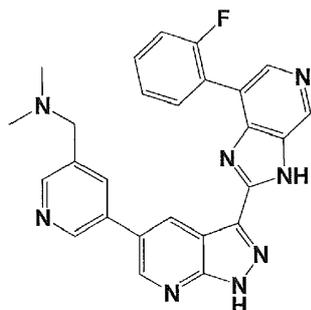
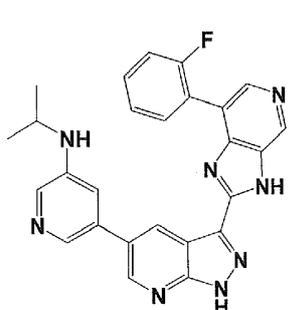
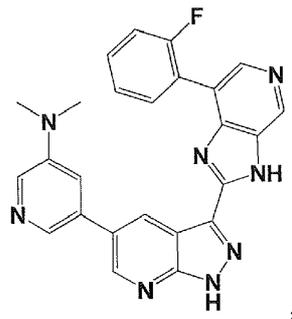
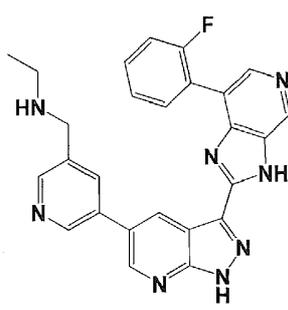
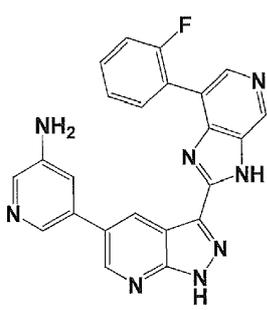
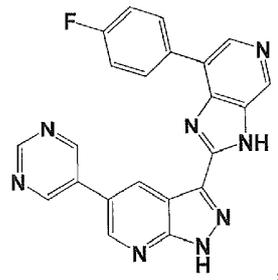
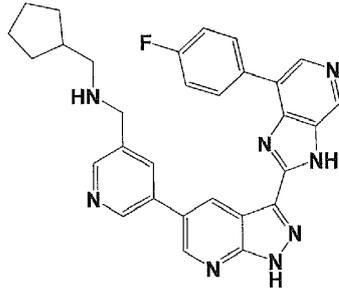
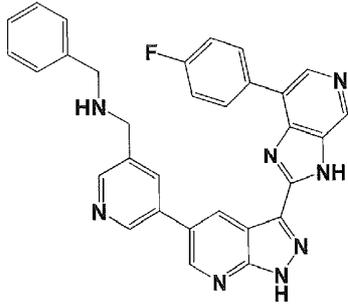
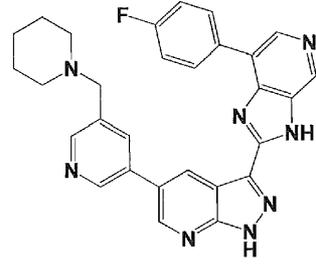
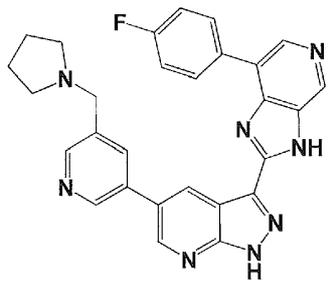
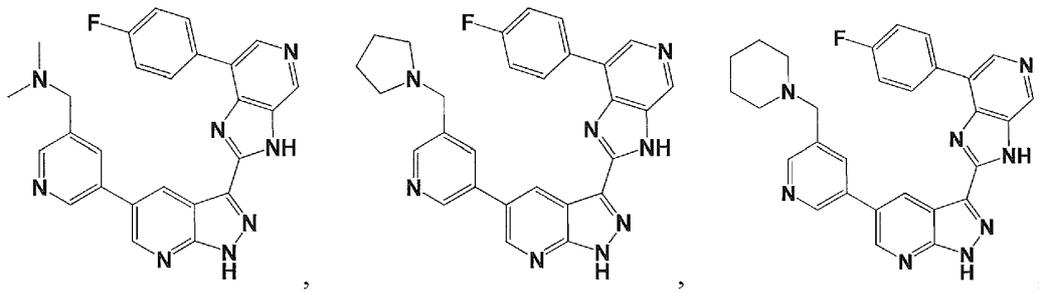


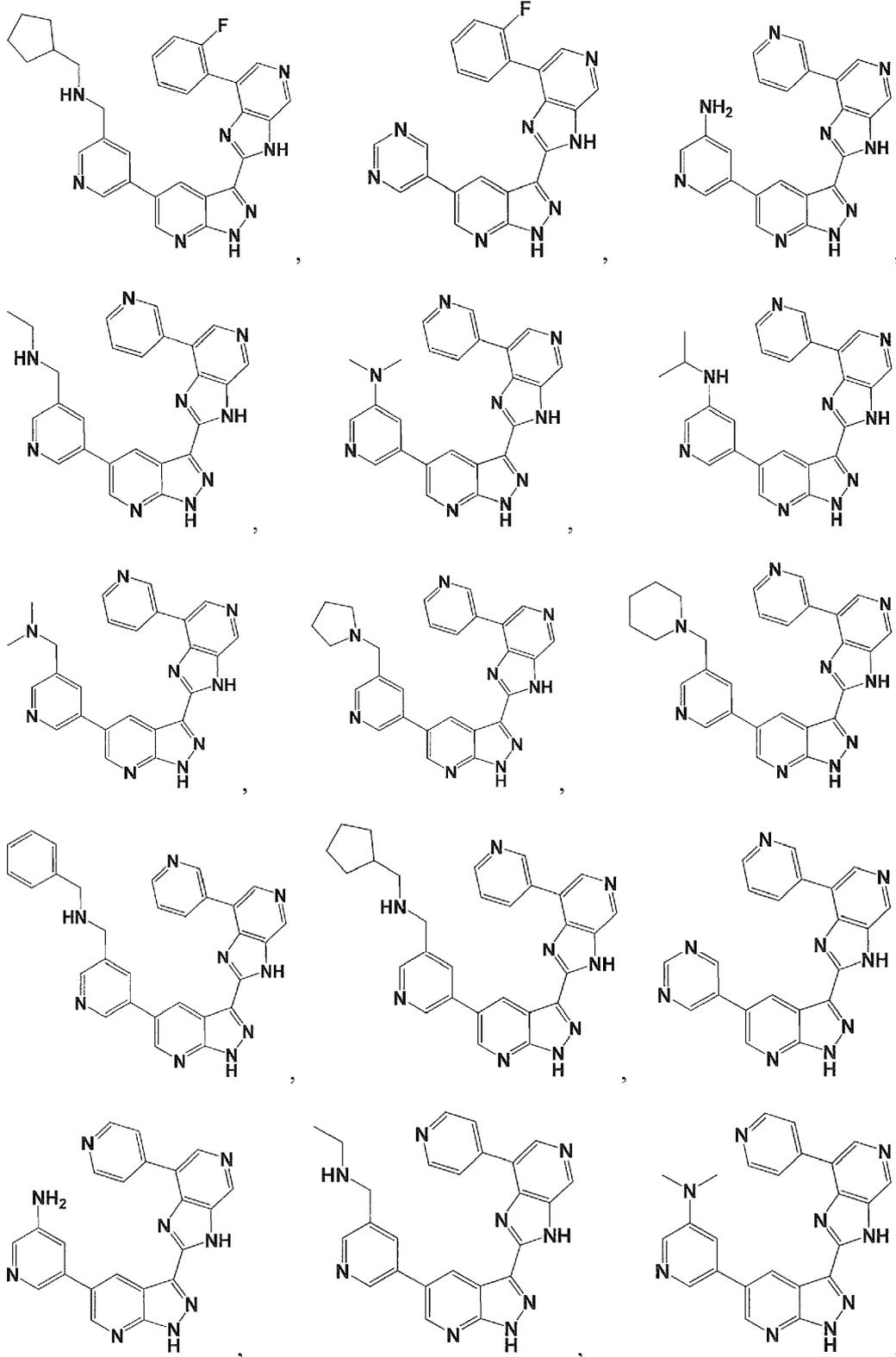


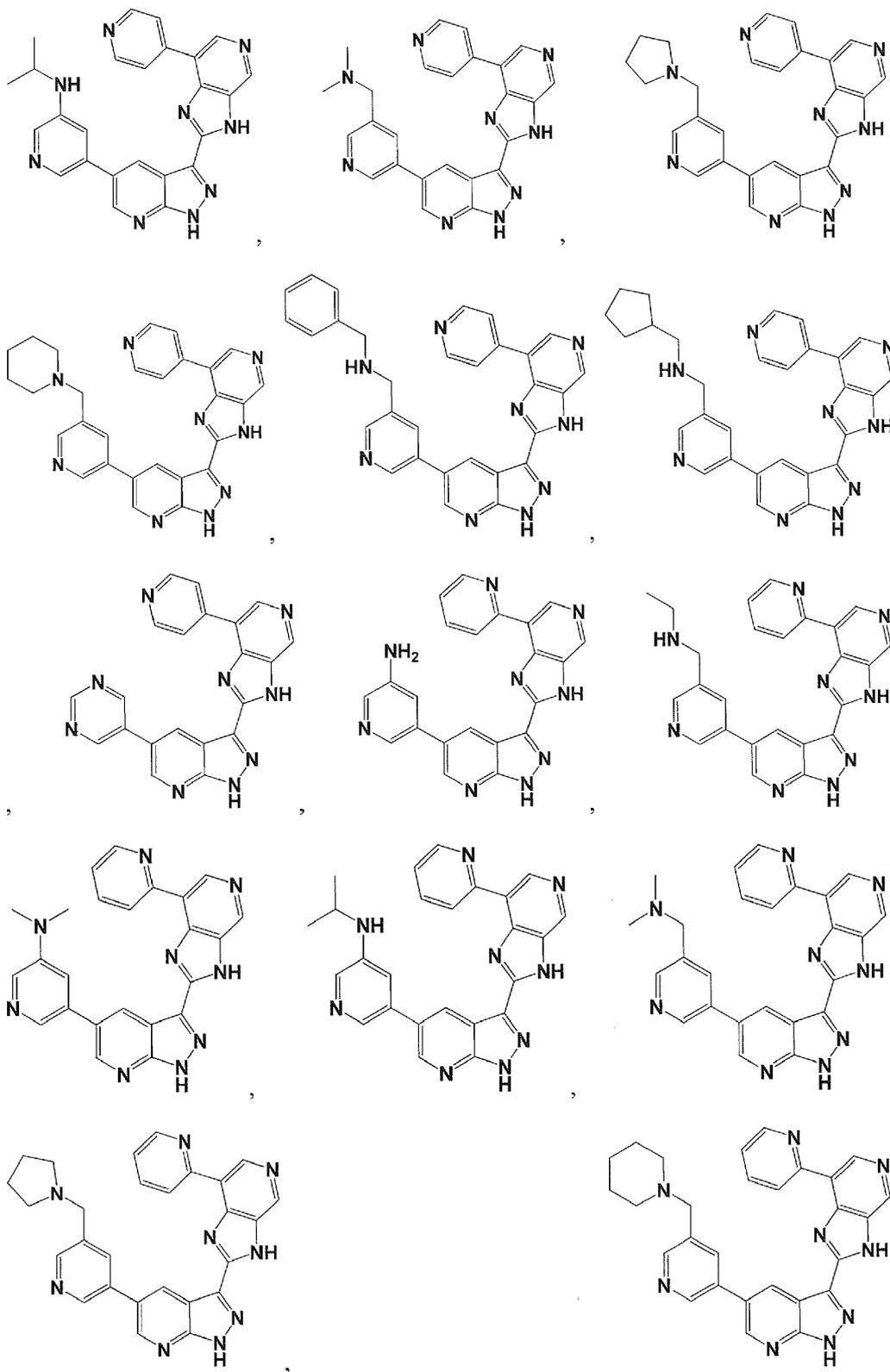


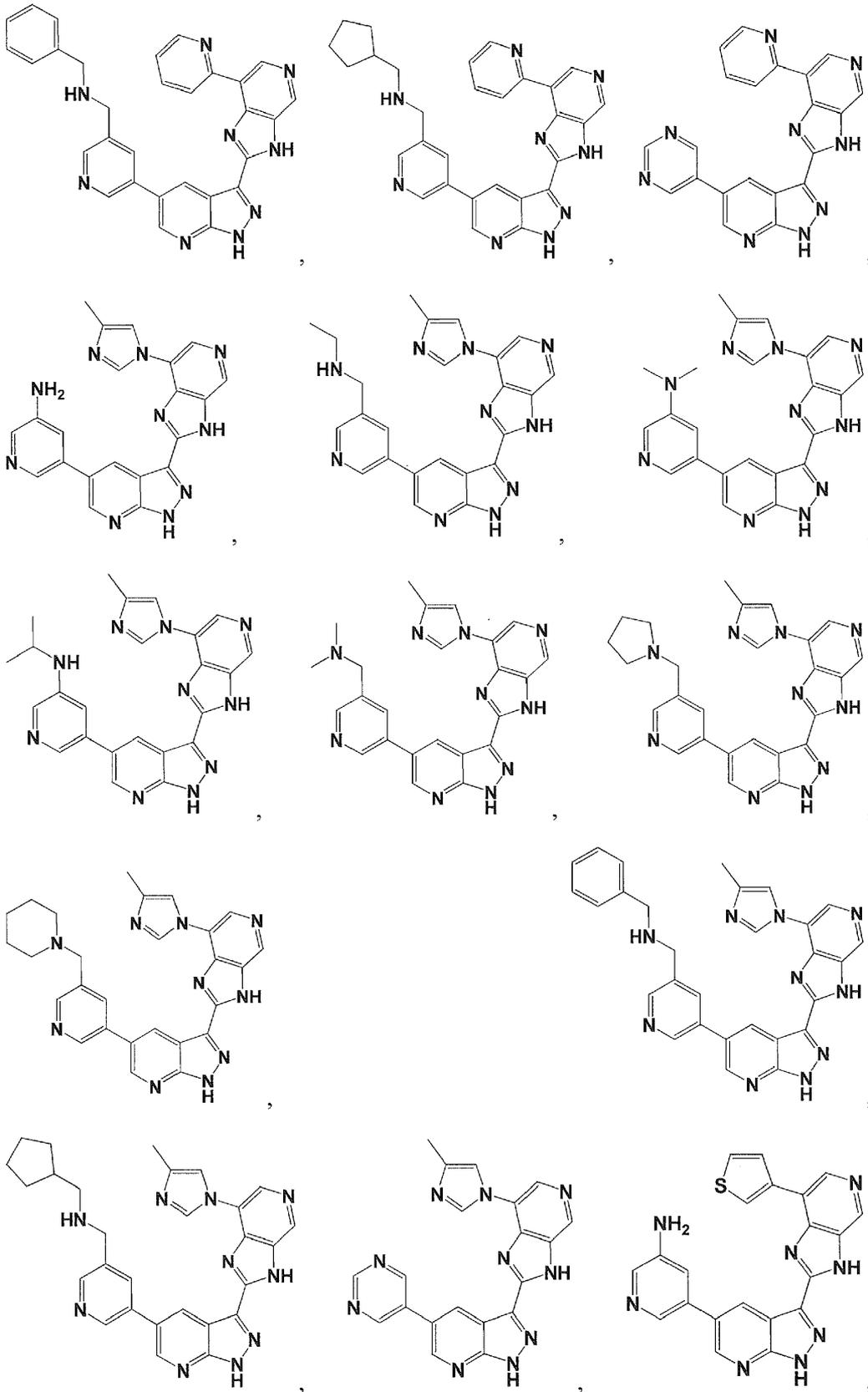


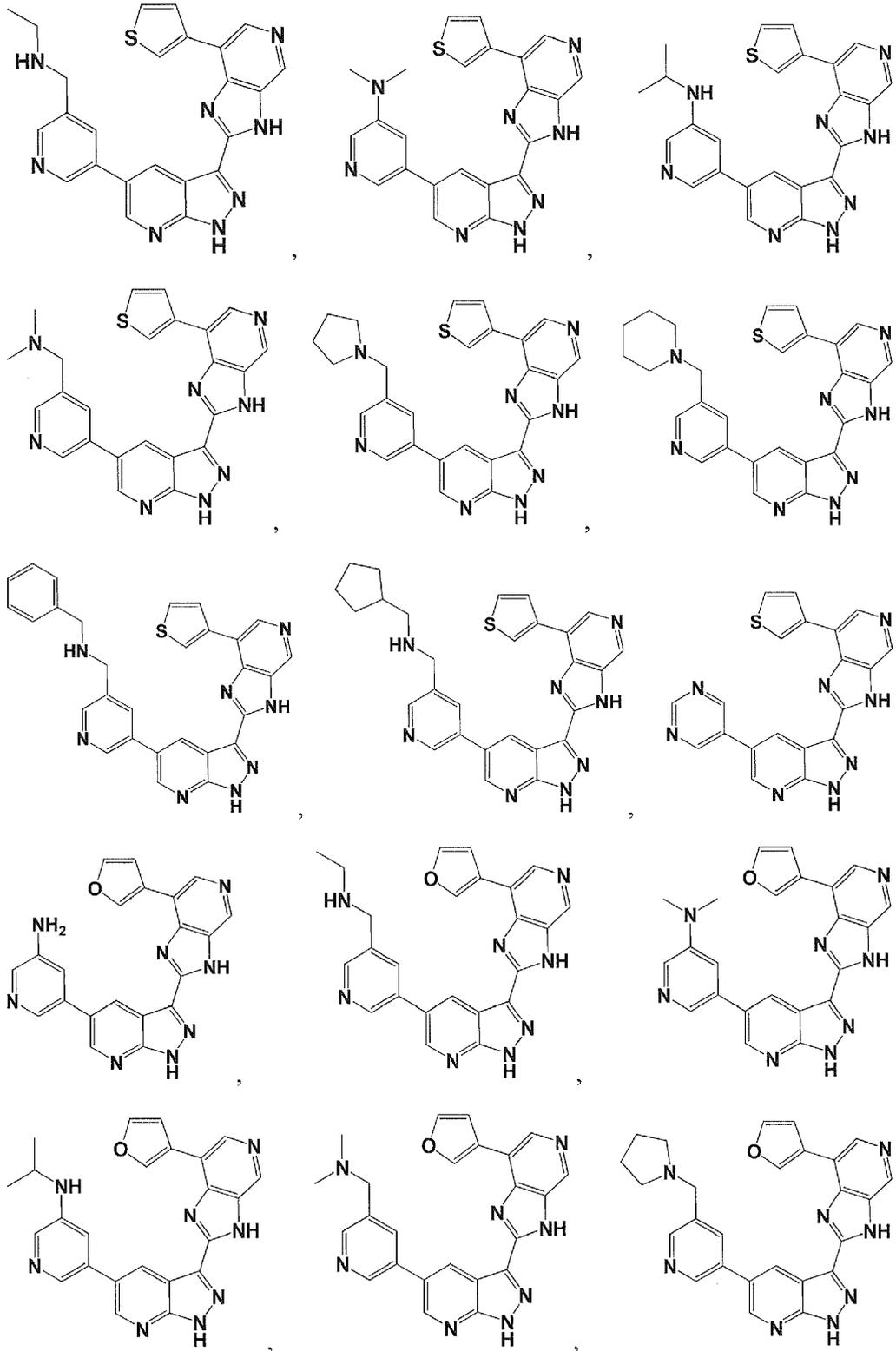


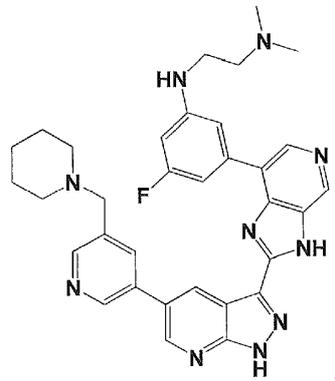
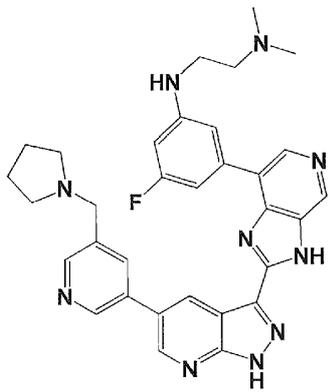
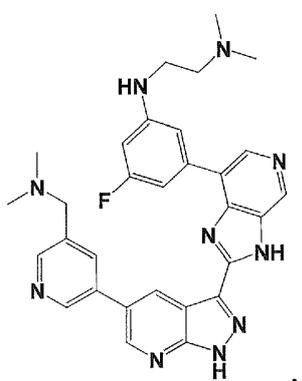
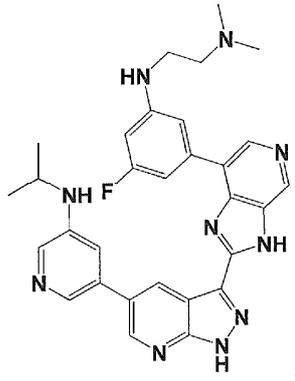
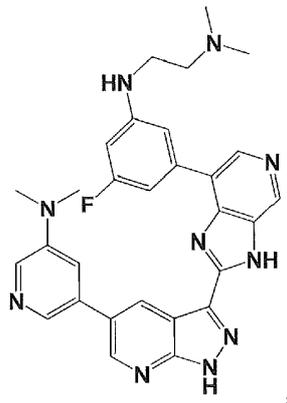
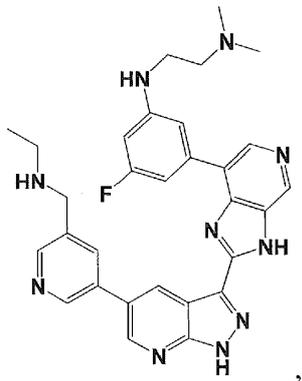
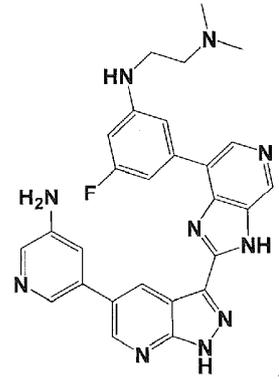
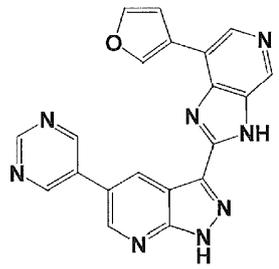
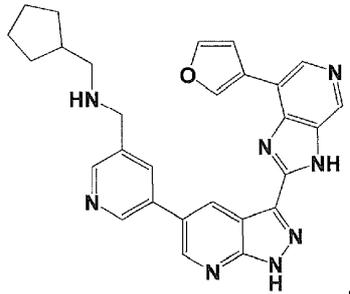
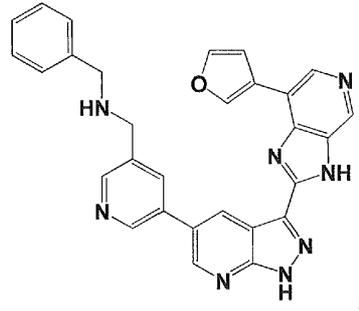
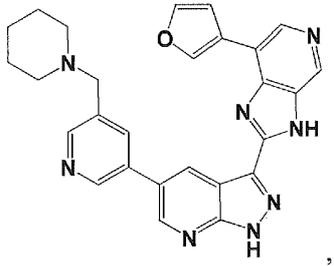


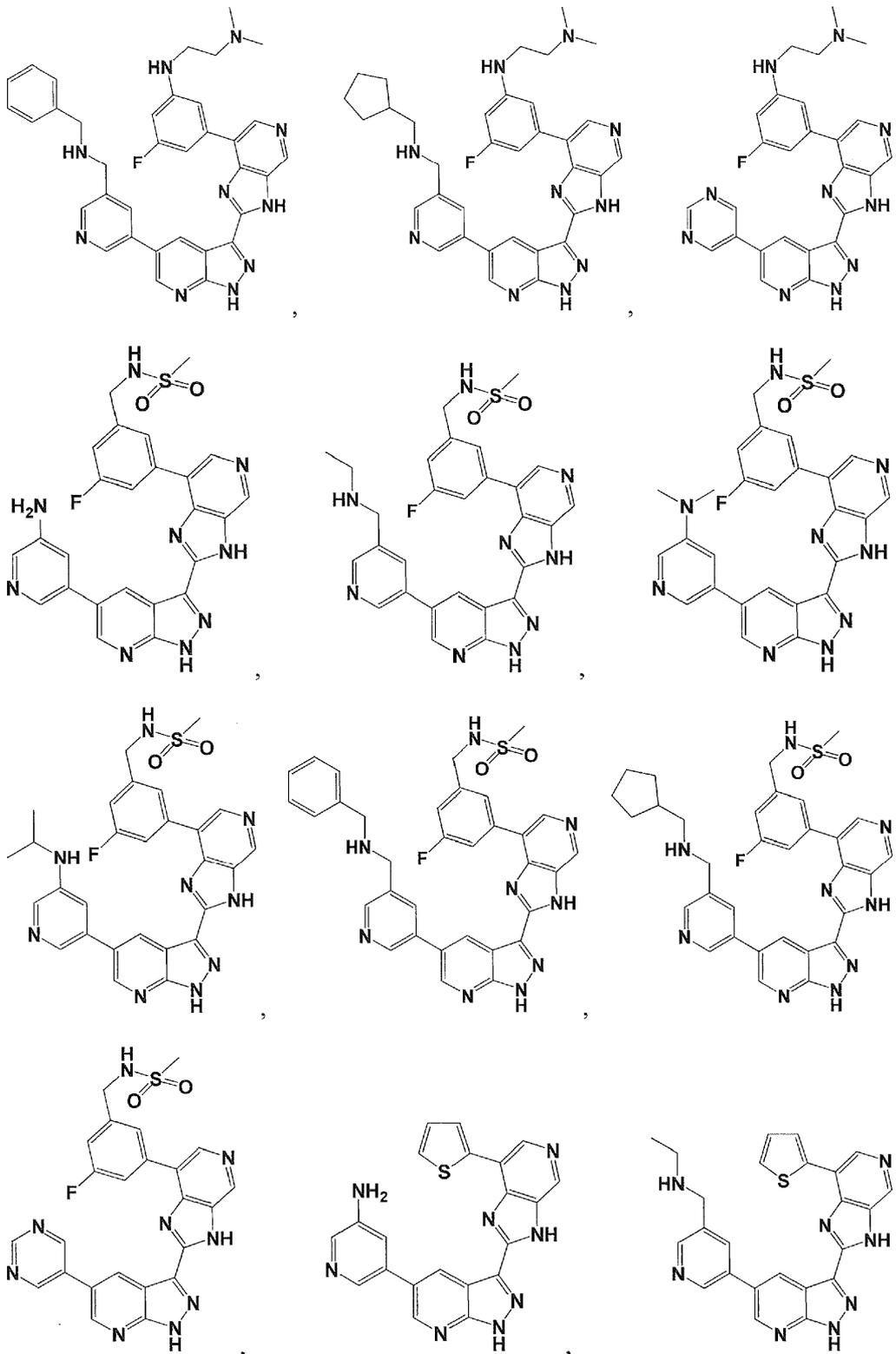


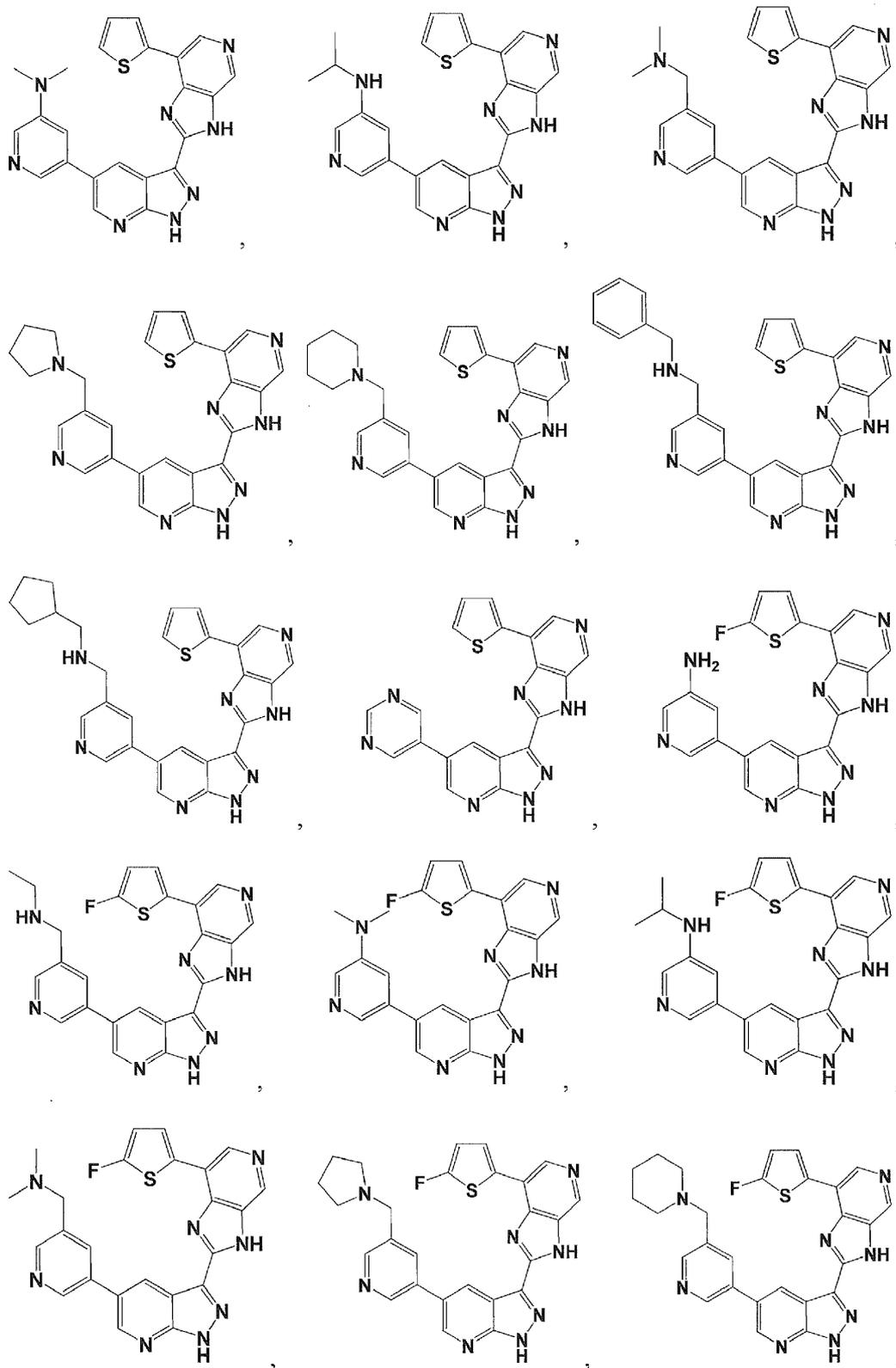


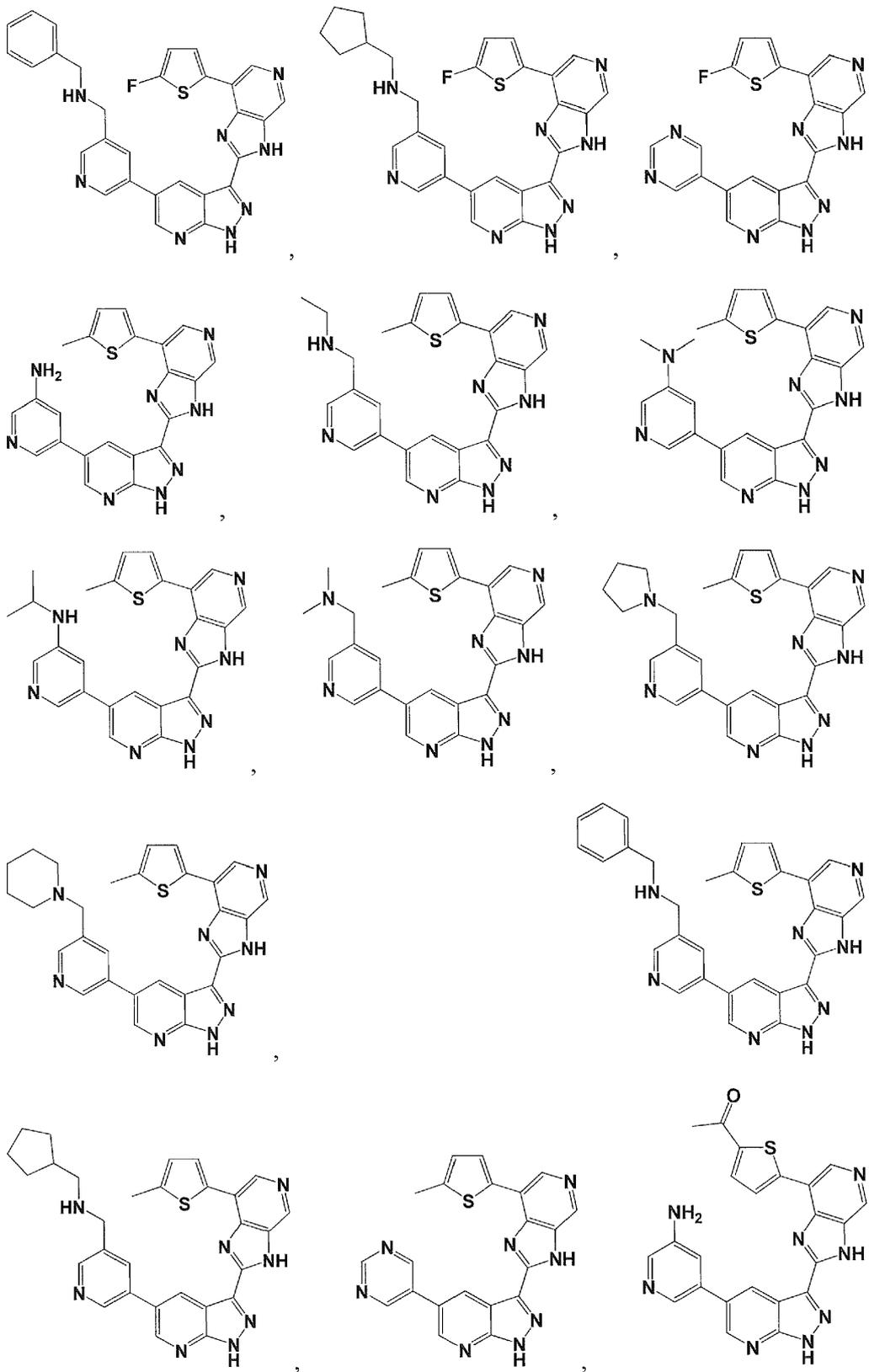


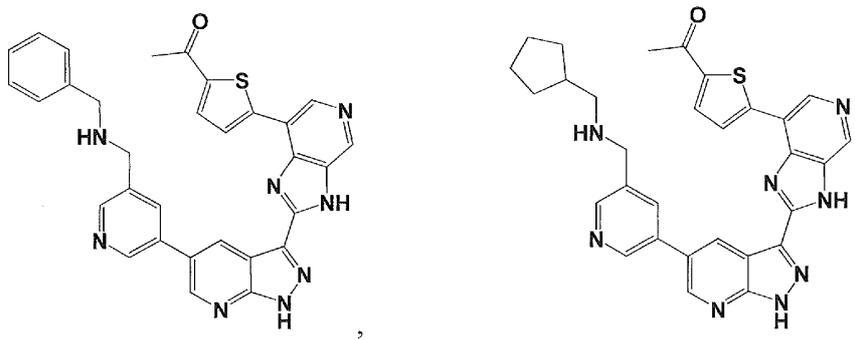
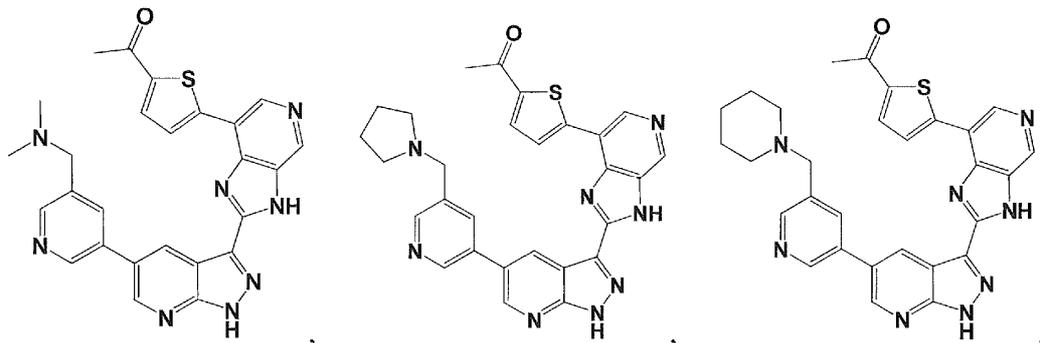
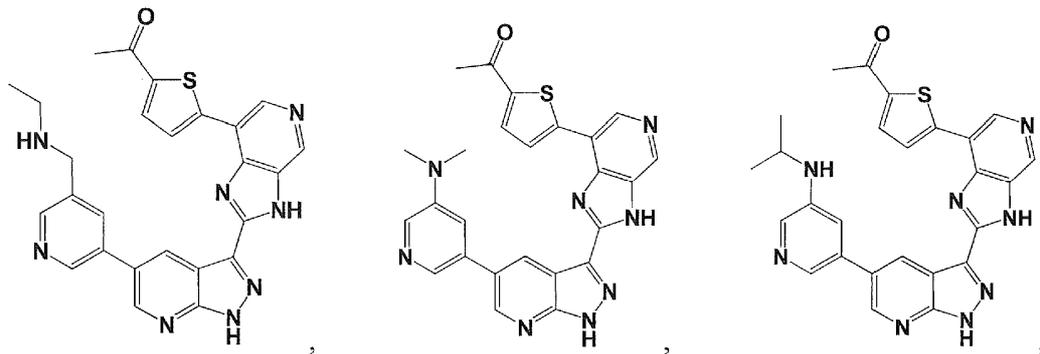




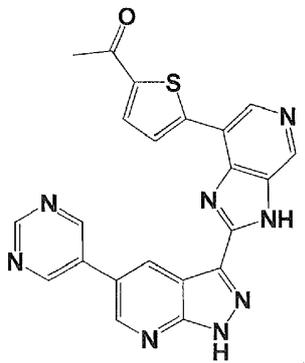




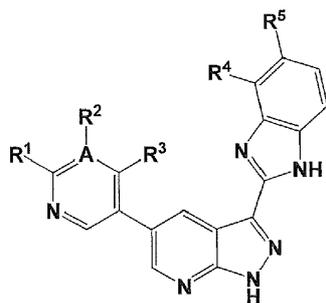




y



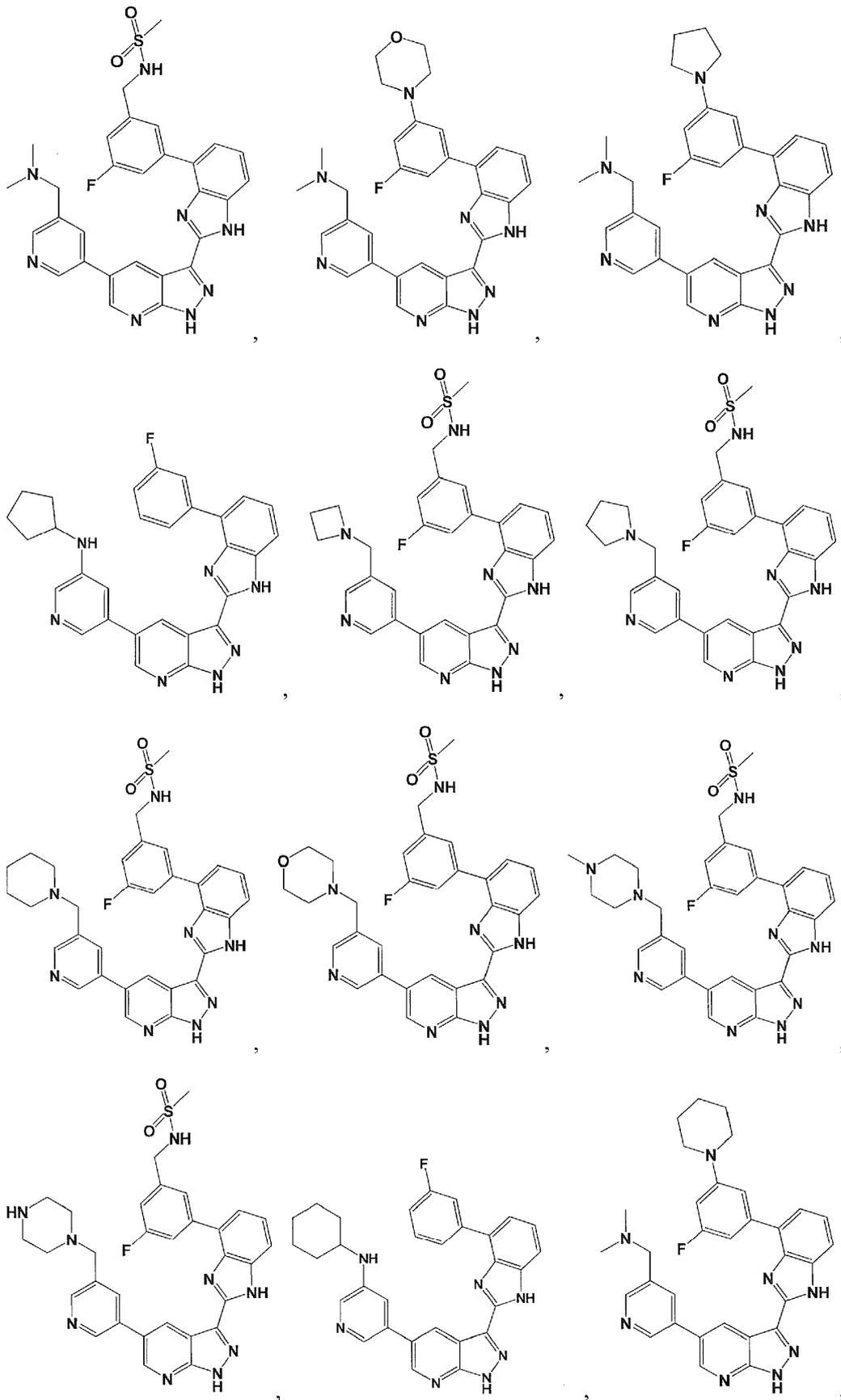
3. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene la estructura de Fórmula II:

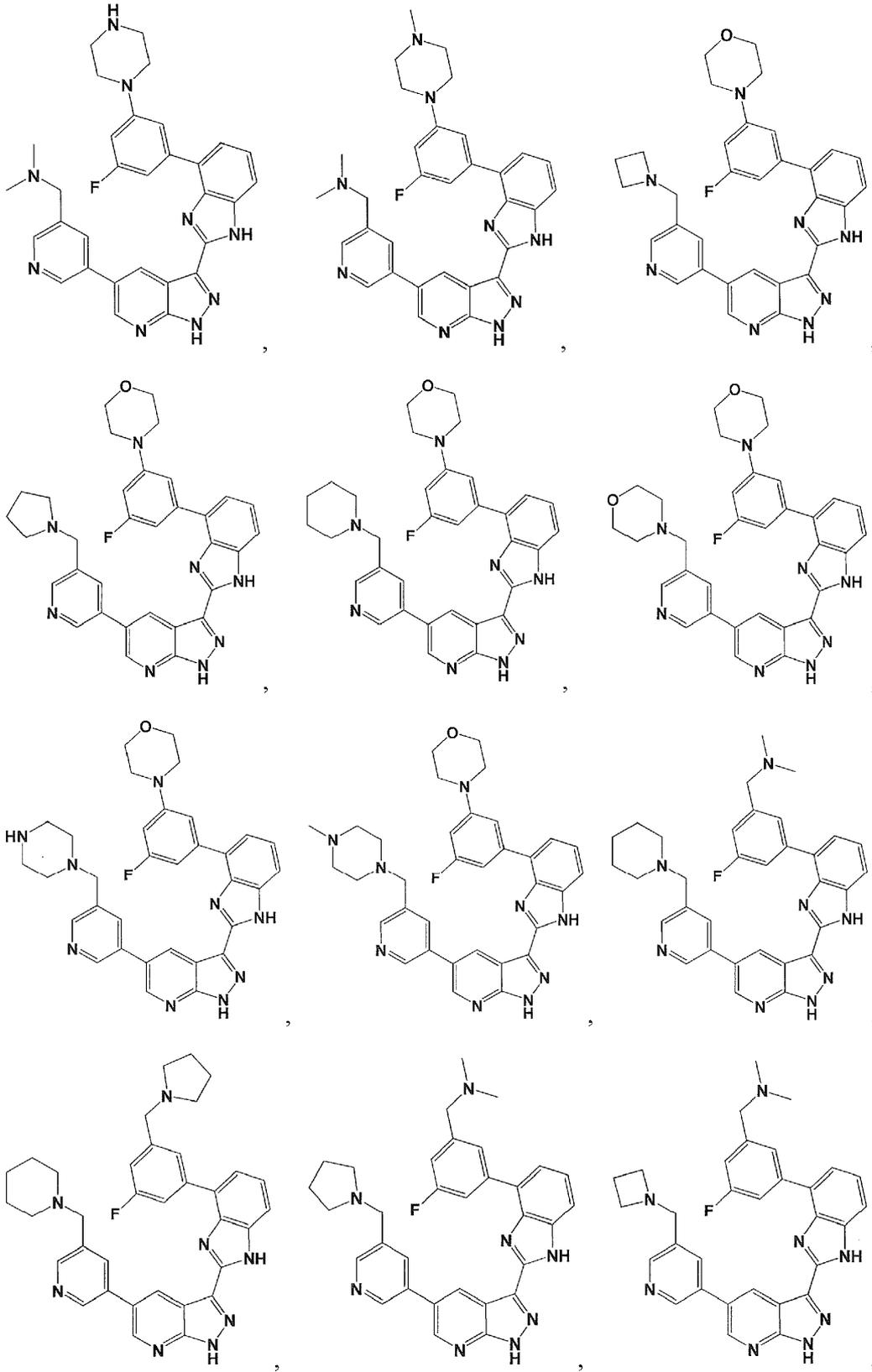


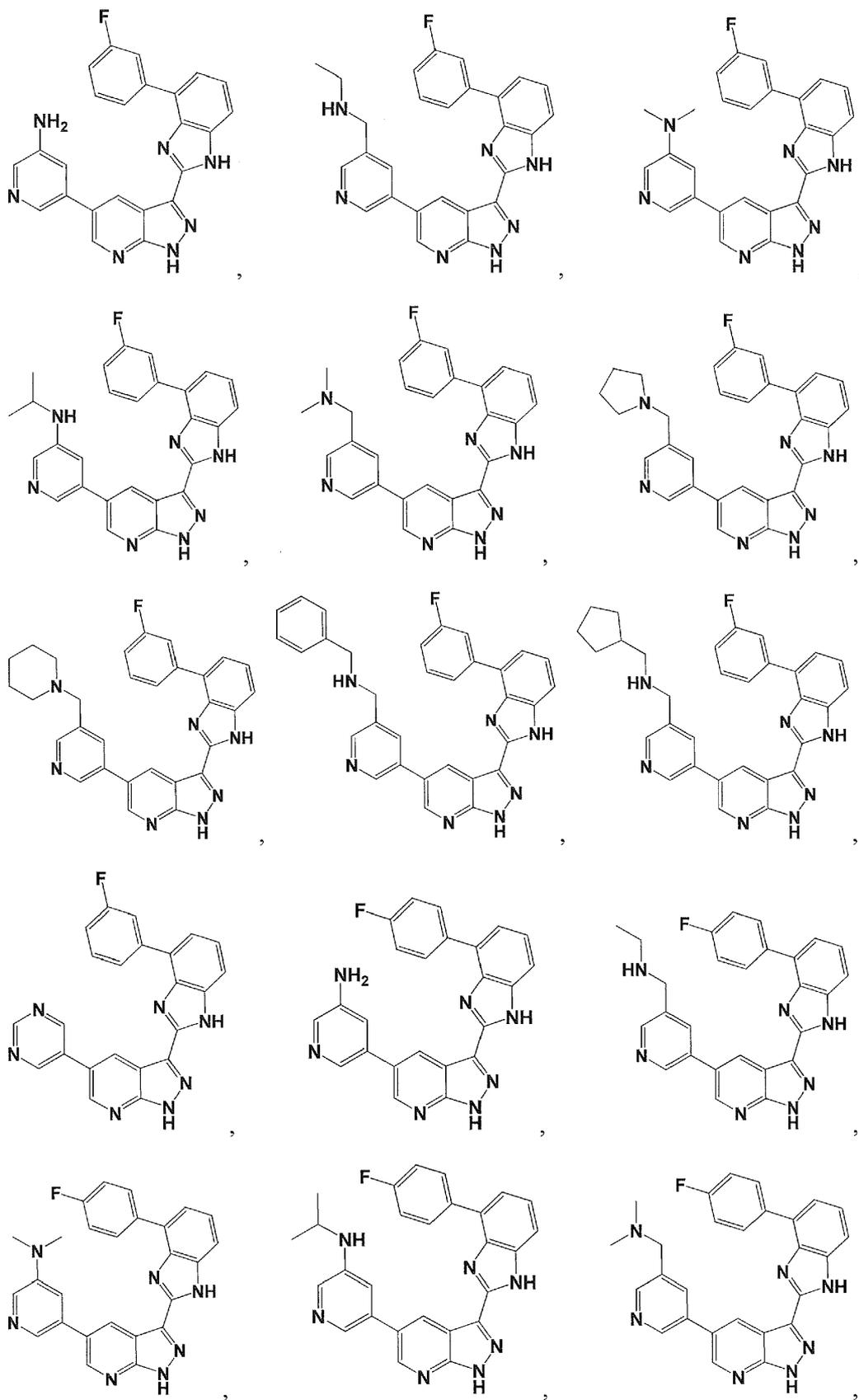
II

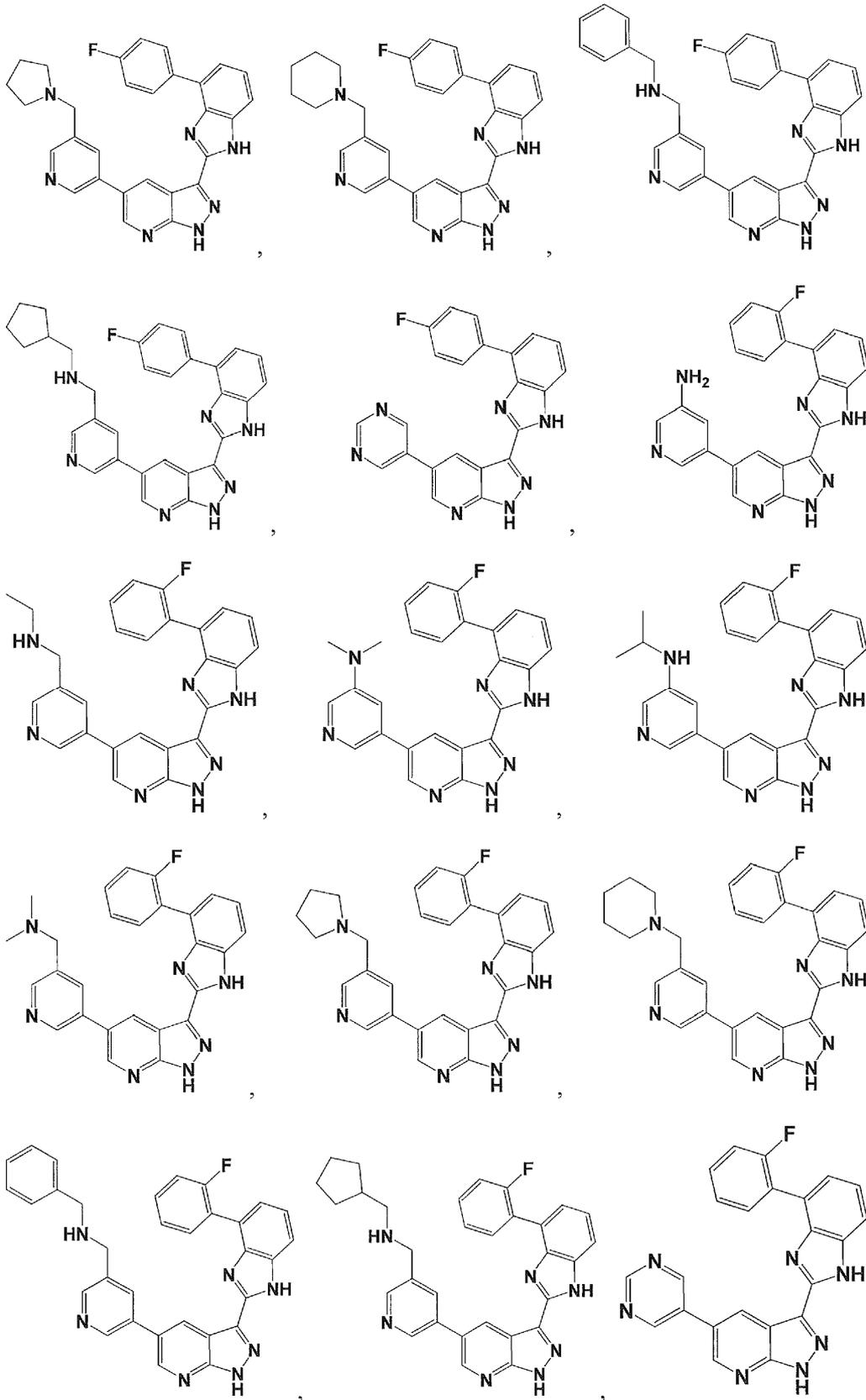
en donde:

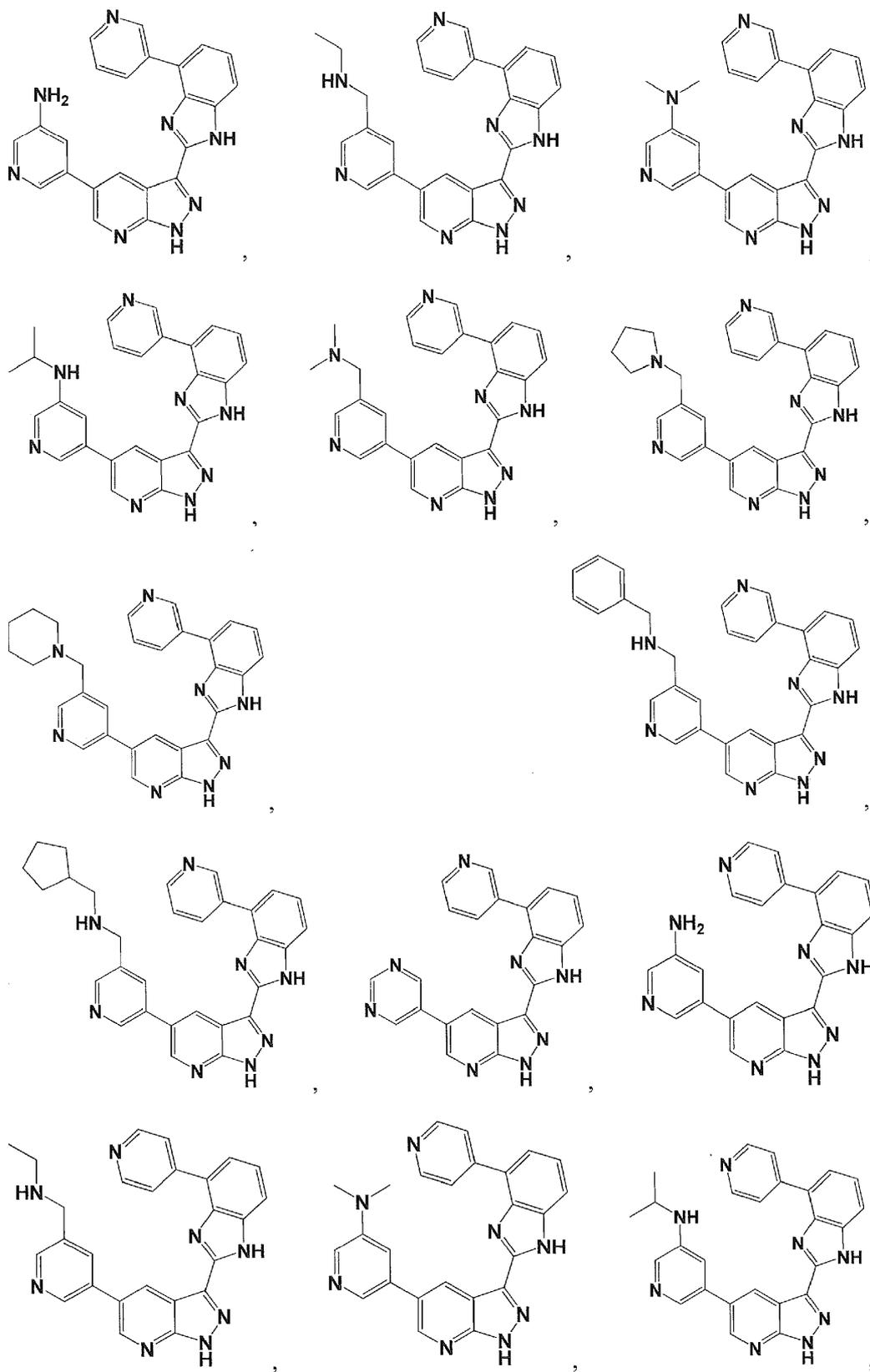
- 5         $R^2$  es  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$  o  $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ ;  
 $R^1$  y  $R^3$  son H;  
 $R^4$  es  $-\text{fenil}(\text{R}^{13})_q$ , o  $-\text{heteroaril}(\text{R}^{15})_q$ ;  
 $R^5$  es H;  
cada  $R^6$  es un sustituyente unido al anillo de arilo e independientemente seleccionado entre el grupo que consiste  
10        en H,  $-\text{alquilo C}_{1-9}$ , haluro,  $\text{CF}_3$  y CN;  
cada  $R^8$  es un sustituyente unido al anillo de heterociclilo e independientemente seleccionado entre el grupo que  
consiste en H, haluro,  $-(\text{alquil C}_{1-3})_n\text{arilo}(\text{R}^6)_q$ , y  $-\text{alquilo C}_{1-4}$ ;  
cada  $R^9$  está independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en H,  $-\text{alquilo C}_{1-9}$ ,  $-(\text{alquilo C}_{1-3})_n$   
15         $\text{arilo}(\text{R}^6)_q$ ,  $-(\text{alquil C}_{1-3})_n\text{carbociclilo}$ , y  $-(\text{alquil C}_{1-9})\text{N}(\text{R}^{16})_2$ ;  
alternativamente, dos  $R^9$  adyacentes se pueden tomar conjuntamente con los átomos a los que están unidos para  
formar un heterociclilo  $(\text{R}^{17})_q$ ;  
cada  $R^{13}$  es un sustituyente unido al anillo de arilo y seleccionado independientemente entre el grupo que consiste  
20        en H, haluro,  $-\text{CF}_3$ , CN,  $-(\text{alquil C}_{1-3})_n\text{heterociclilo}(\text{R}^8)_q$ ,  $-(\text{alquil C}_{1-9})_n\text{N}(\text{R}^9)_2$  y  $-(\text{alquil C}_{1-9})_n\text{NHSO}_2\text{R}^{18}$ ;  
cada  $R^{15}$  es un sustituyente unido al anillo de heteroarilo y seleccionado independientemente entre el grupo que  
consiste en H,  $\text{alquilo C}_{1-3}$ , haluro,  $-\text{CF}_3$ , CN,  $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo C}_{1-3})$ ,  $-(\text{alquil C}_{1-9})_n\text{N}(\text{R}^9)_2$  y  $-(\text{alquil C}_{1-9})_n\text{NHSO}_2\text{R}^{18}$ ;  
25        cada  $R^{16}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y  $\text{alquilo C}_{1-3}$ ;  
cada  $R^{17}$  es un sustituyente unido al anillo de heterociclilo y seleccionado independientemente entre el grupo que  
consiste en H,  $-(\text{alquil C}_{1-9})_n\text{arilo}(\text{R}^6)_q$ , y  $-\text{alquilo C}_{1-9}$ ;  
cada  $R^{18}$  es un  $\text{alquilo C}_{1-3}$ ;  
30        A es N o C;  
con la condición de que si A es N, entonces  $R^2$  es nulo;  
cada q es un número entero de 1 a 5; y  
cada n es un número entero de 0 o 1.
- 30        4. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que heteroarilo es piridinilo.
5. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que heterociclilo se selecciona entre el grupo que  
consiste en azetidínilo, pirrolidínilo, morfolínilo, piperazínilo y piperidínilo.
- 35        6. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que  $R^9$  se selecciona independientemente entre el  
grupo que consiste en H, Me, Et,  $-\text{CH}_2\text{fenilo}$  y  $-\text{CH}_2\text{carbociclilo}$ .
7. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que  $R^{13}$  es un sustituyente unido al fenilo que  
40        comprende un átomo de flúor.
8. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que  $R^{13}$  es dos sustituyentes cada uno de ellos unido  
al fenilo que comprende un átomo de flúor y cualquiera de un  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^9)_2$  o un  $-(\text{CH}_2)_n\text{NHSO}_2\text{R}^{18}$ .
9. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que el heteroarilo se selecciona entre el grupo que  
45        consiste en piridinilo, furilo, tiofenilo e imidazolilo; y  $R^{15}$  es  $\text{alquilo C}_{1-3}$  o haluro.
10. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en:

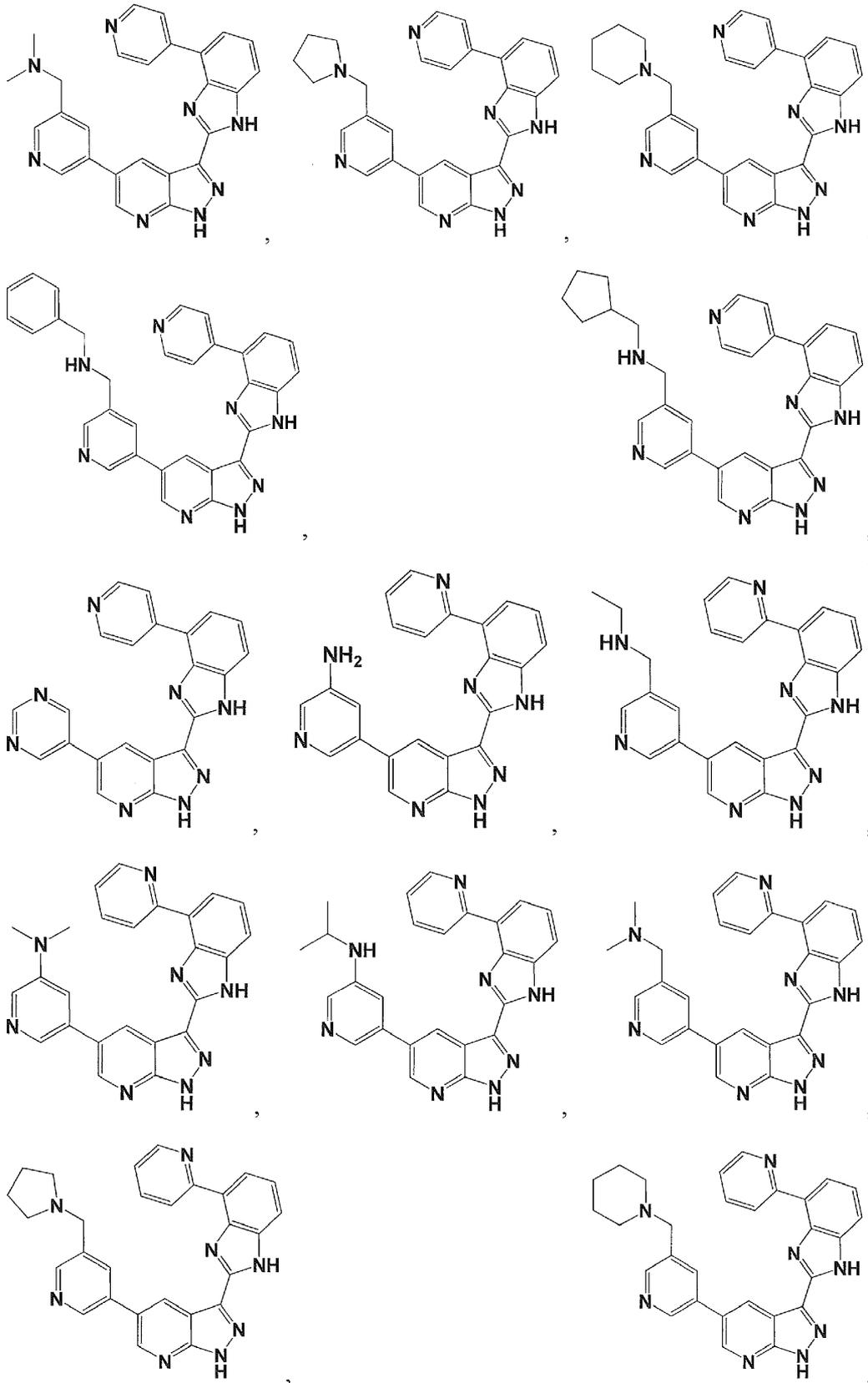


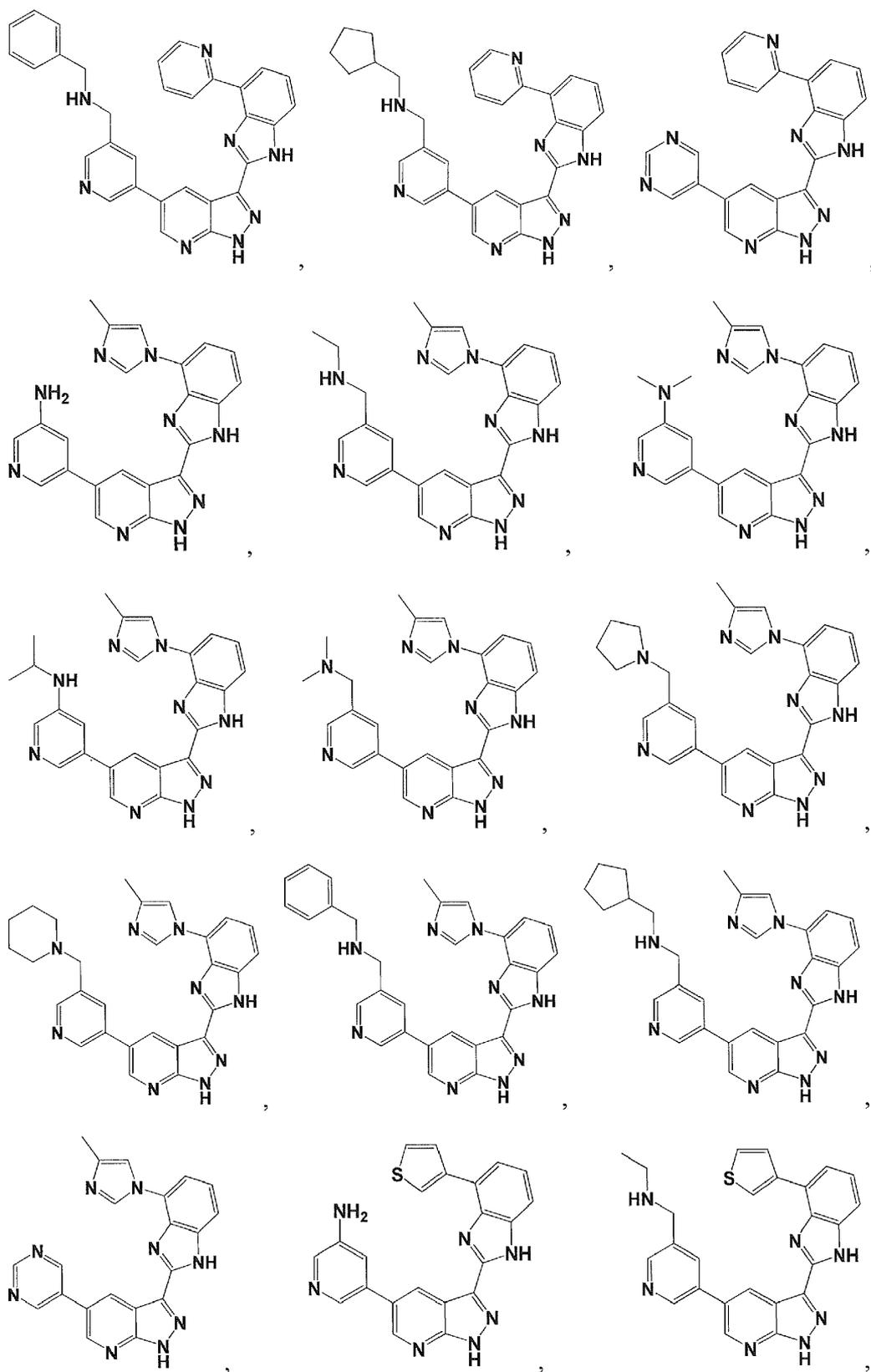


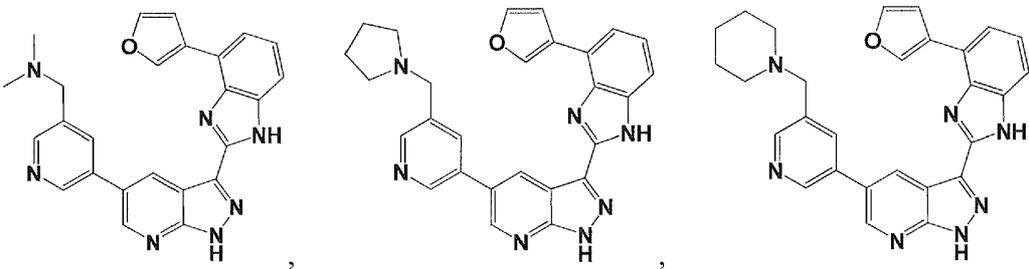
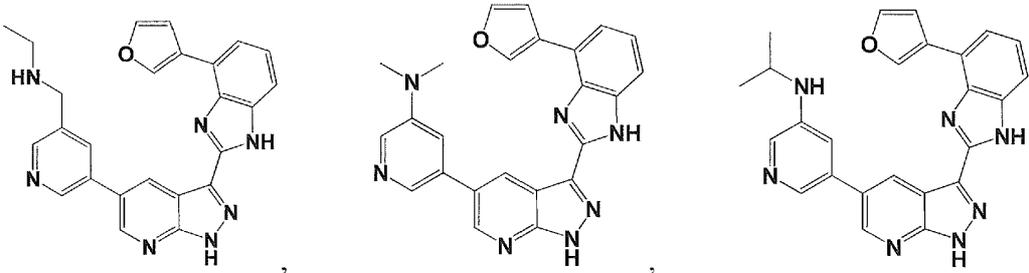
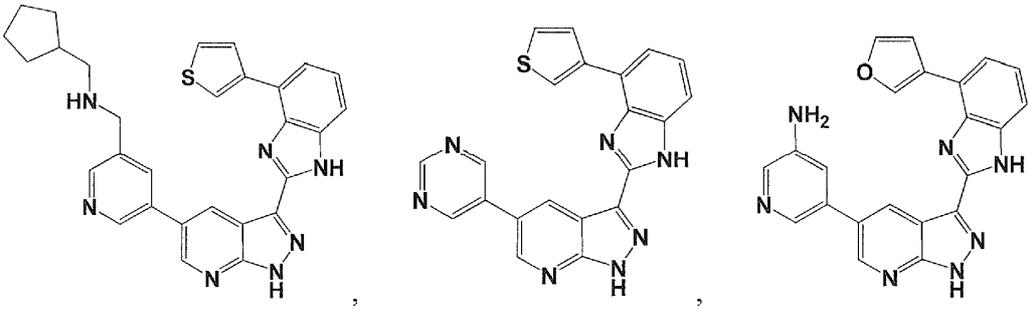
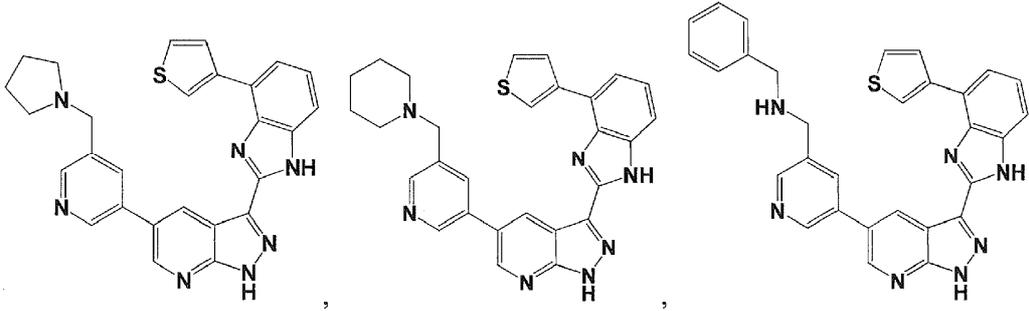
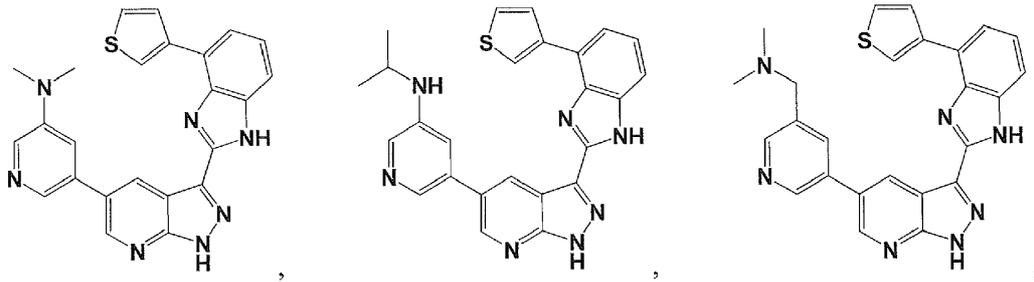


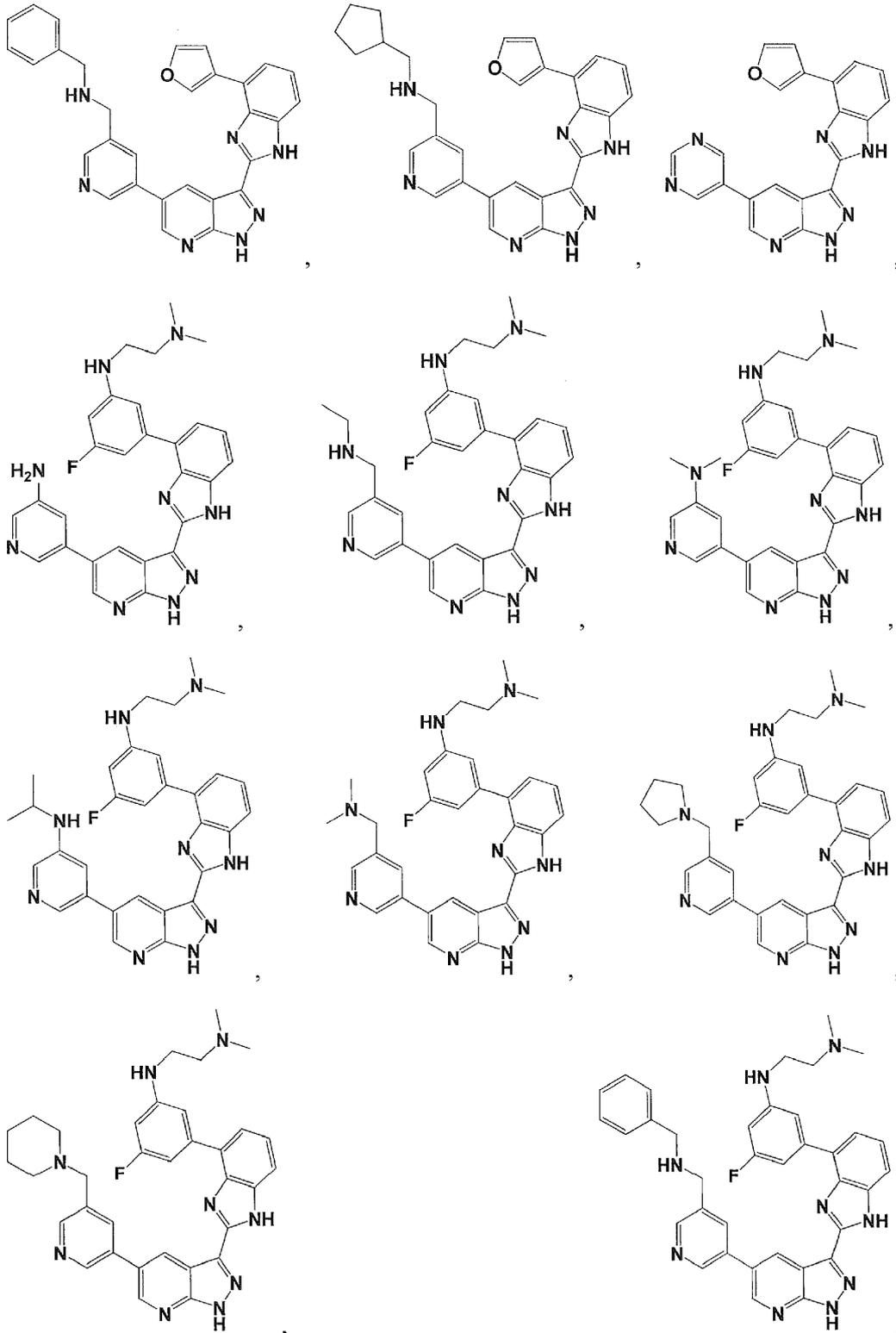


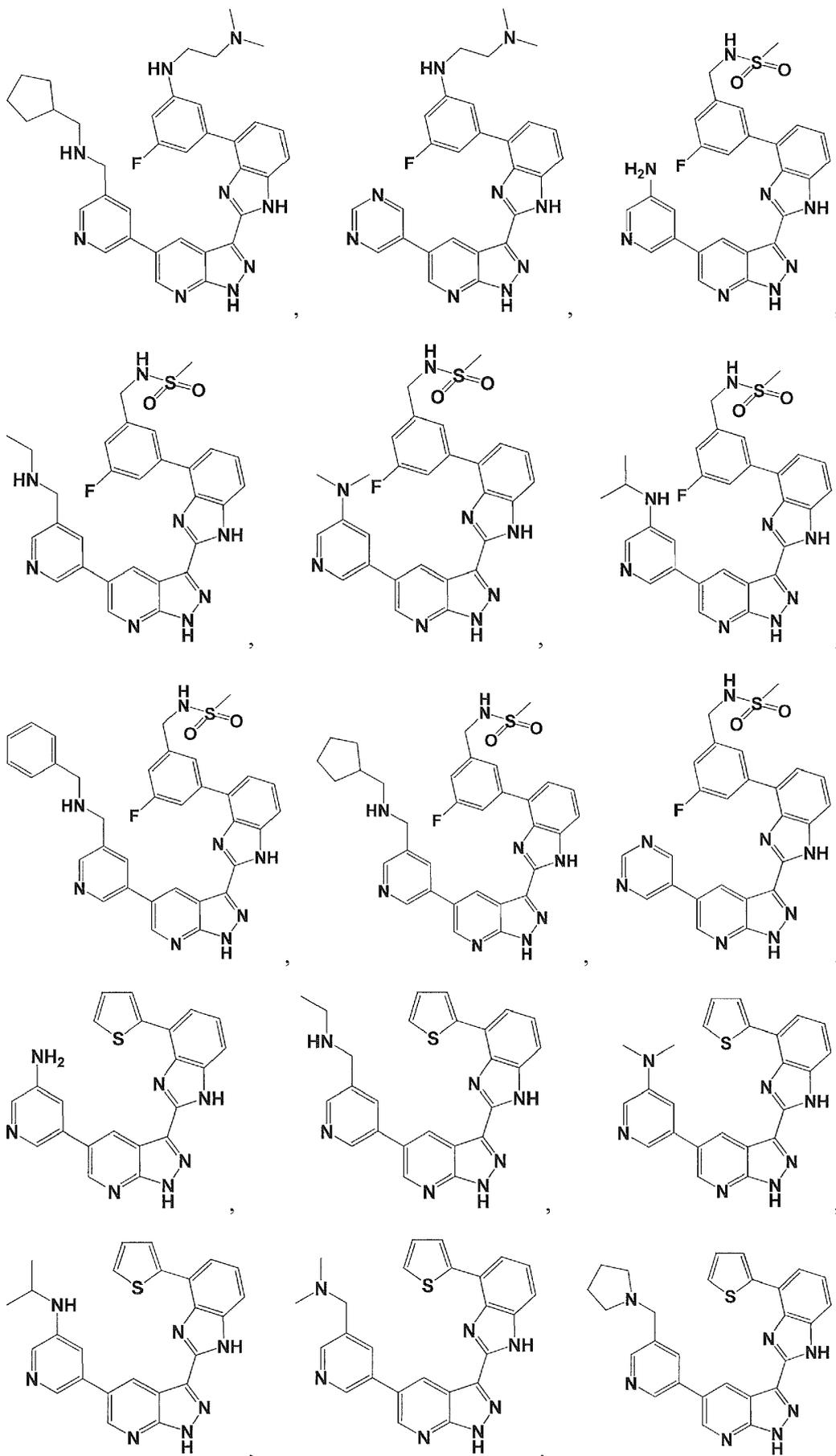


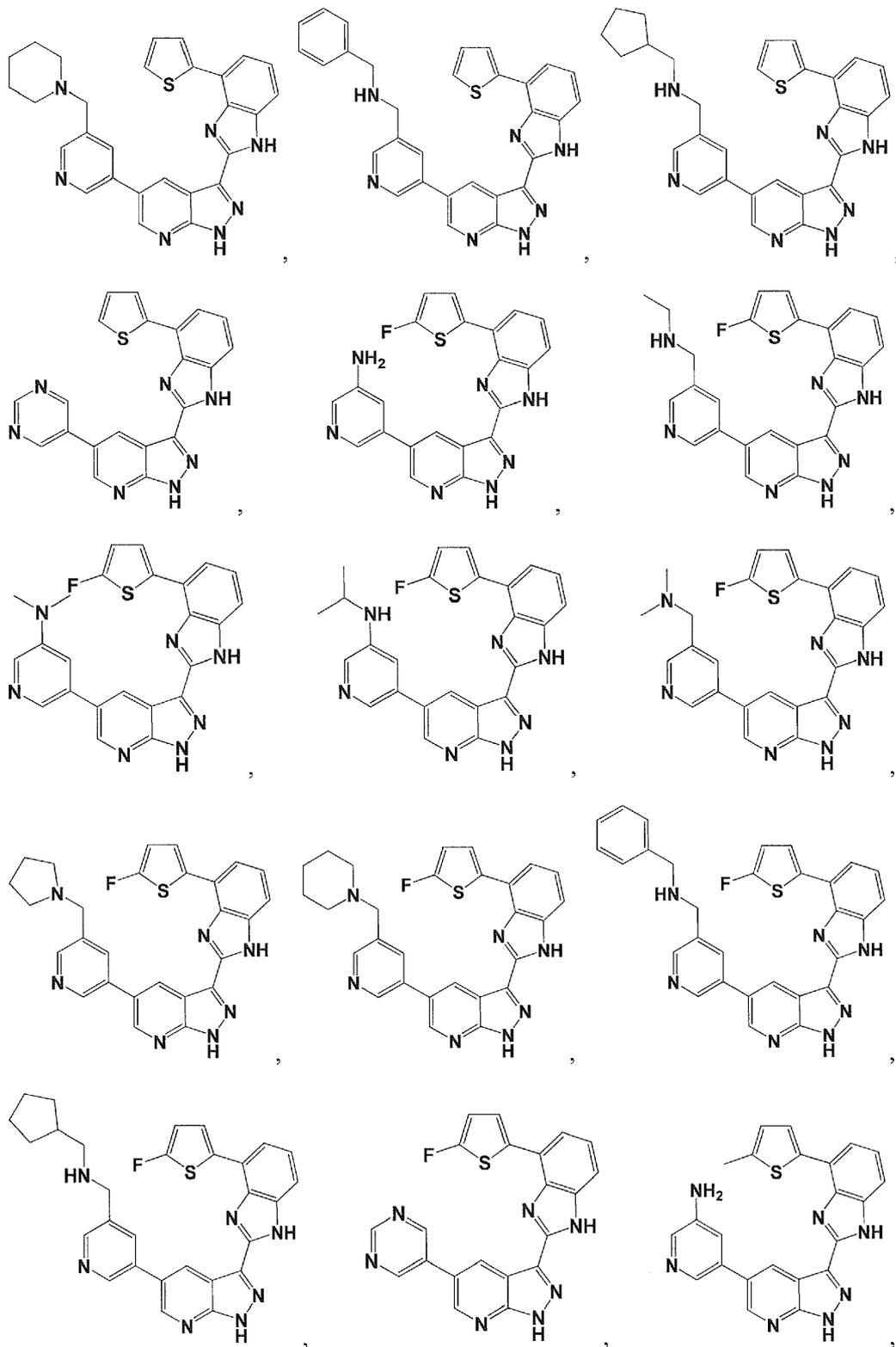


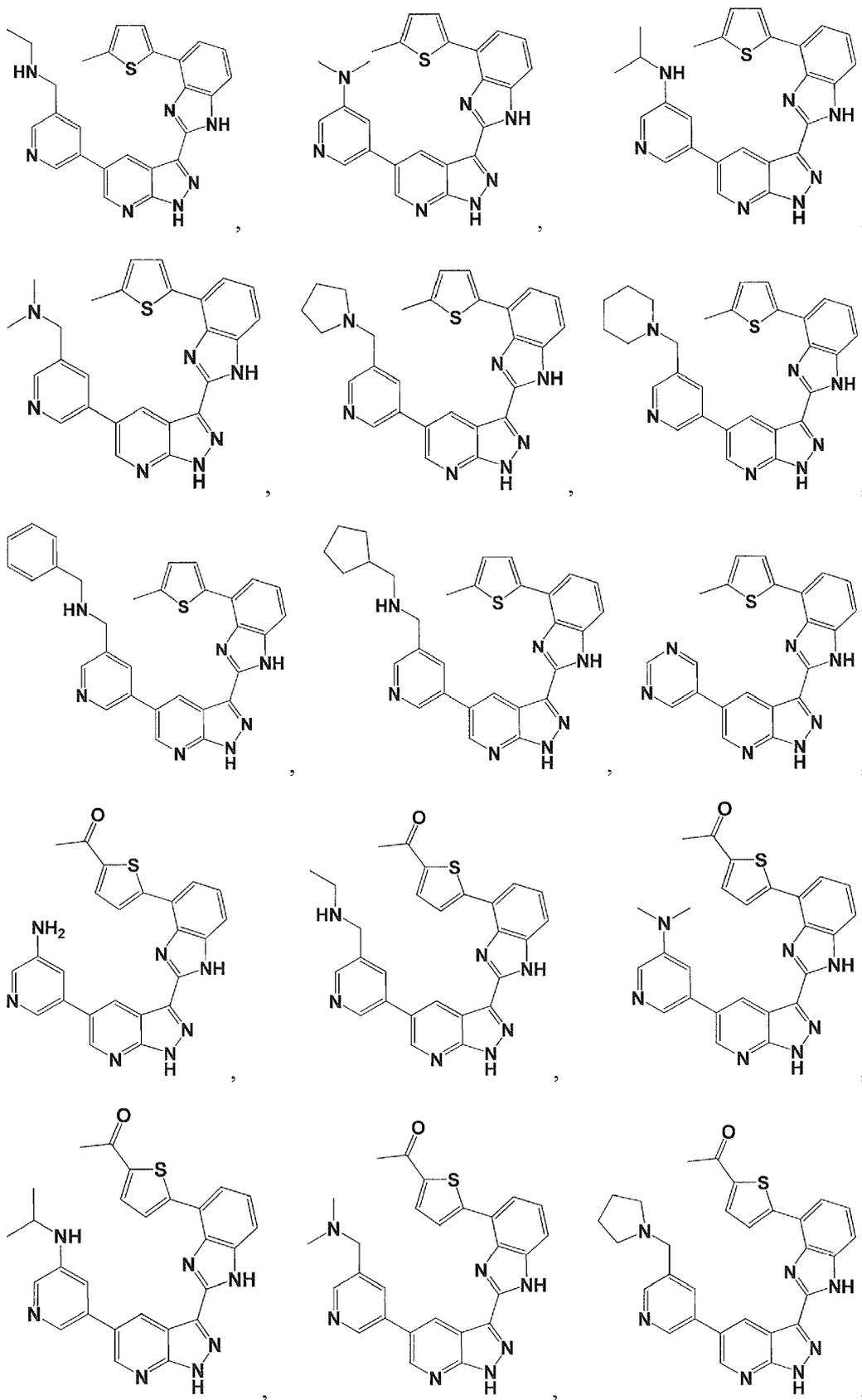


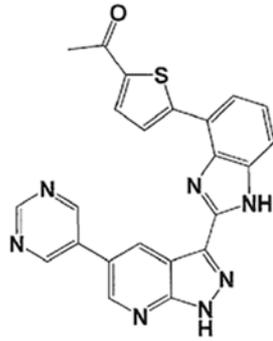
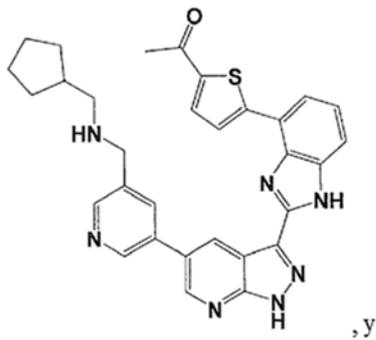
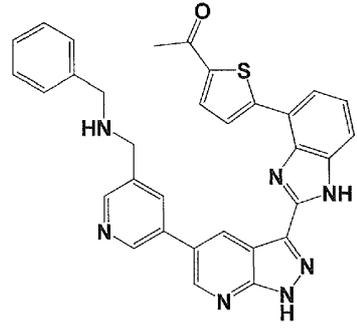
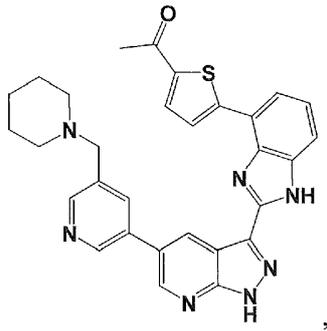












- 5 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a -10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un paciente, en el que el paciente es un ser humano, y en el que el trastorno o enfermedad se selecciona entre: retinopatía diabética, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), artritis reumatoide, escleroderma, una infección micótica o vírica, una enfermedad del hueso o cartílago, enfermedad de Alzheimer, demencia, enfermedad de Parkinson, osteoartritis, enfermedad pulmonar y cáncer, en el que el cáncer se selecciona de: carcinoma hepatocelular, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer pancreático, leucemia, linfoma, sarcoma, y cáncer de ovario.
- 15 13. El compuesto para el uso de la reivindicación 12, en el que el trastorno o enfermedad es fibrosis pulmonar.
- 20 14. El compuesto para el uso de la reivindicación 12, en el que el trastorno o enfermedad es fibrosis pulmonar idiopática (IPF).
15. El compuesto para el uso de la reivindicación 12, en el que el trastorno o enfermedad es escleroderma.