

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 954 572**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.09.2019 PCT/EP2019/073520**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.03.2020 WO20049017**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.09.2019 E 19761873 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2023 EP 3846904**

54 Título: **Derivados de 5-morfolin-4-il-pirazolo[4,3-b]piridina**

30 Prioridad:

07.09.2018 EP 18193083

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

23.11.2023

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**BURGDORF, LARS y
TSAKLAKIDIS, CHRISTOS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 954 572 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 5-morfolin-4-il-pirazolo[4,3-b]piridina

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 La invención tiene el objeto de encontrar compuestos nuevos que tengan propiedades valiosas, en particular aquellos que puedan usarse para la preparación de medicamentos. La presente invención se refiere a derivados de 5-morfolin-4-il-pirazolo[4,3-b]piridina que inhiben la ATR (quinasa relacionada con ataxia telangiectasia mutada y Rad3). Los compuestos de esta invención son, por tanto, útiles en el tratamiento de enfermedades como el cáncer. La presente invención también proporciona métodos para preparar estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para tratar enfermedades que utilizan composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

10 Las entidades químicas de la presente invención son inhibidores de la ATR y tienen numerosas aplicaciones terapéuticas, especialmente en el tratamiento del cáncer.

15 Los cánceres son la consecuencia del crecimiento incontrolado de una gran variedad de tejidos diferentes. En muchos casos, las células nuevas penetran en el tejido existente o metastatizan órganos alejados. Los cánceres se producen en una gran variedad de órganos y a menudo progresan de una forma específica del tejido. El término «cáncer» como término genérico describe, por tanto, un grupo grande de enfermedades definidas de diferentes órganos y tipos de tejidos y células.

20 En 2008 se diagnosticó cáncer a más de 12 millones de personas en todo el mundo. En el mismo año, se achacaron aproximadamente 7,5 millones de muertes como consecuencia de estas enfermedades (Globocan 2008 Report). Tan solo en Estados Unidos, en 2012 se predijeron más de 1,6 millones de casos nuevos y más de 500 000 muertes. La mayoría de estos casos nuevos están relacionados con cánceres de colon (aprox. 100 000), pulmón (aprox. 230 000), mama (aprox. 230 000) y próstata (240 000) (American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2012).

25 Muchos tratamientos actuales contra el cáncer, como los fármacos quimioterapéuticos y la radiación ionizante, inducen daños en el ADN y el colapso de las horquillas de replicación, lo que activa las vías de punto de control del ciclo celular que conlleva la parada del ciclo celular. Una serie de estudios han demostrado que esta respuesta es un mecanismo importante que ayuda a las células cancerosas a sobrevivir a los tratamientos. Estos hallazgos han motivado el desarrollo de fármacos dirigidos a las vías de señalización de respuesta al daño en el ADN.

30 ATR es un miembro de la familia de proteínas de la quinasa relacionada con la fosfatidilinositol quinasa (PIKK) y es activada por una gran variedad de procesos de daño en el ADN. En particular, la ATR es esencial para coordinar la respuesta al estrés replicativo, que representa la acumulación patológica de ADN monocatenario (ADNmc). La naturaleza recombinogénica del ADNmc induce reordenamientos cromosómicos que constituyen un rasgo característico del cáncer. En respuesta al estrés replicativo, la ATR desencadena la parada del ciclo celular en las fases S y G2M por medio de la fosforilación de CHK1.

35 La ATR puede prevenir el desarrollo del cáncer, ya que la respuesta de los puntos de control mediada por ATR podría limitar la expansión de las células precancerosas sometidas a estrés replicativo como resultado de la activación de oncogenes. Asimismo, puesto que la vía de punto de control ATR-CHK1 sirve para asegurar la supervivencia celular después del estrés replicativo, un punto de control ATR-CHK1 normal y sólido puede ser un mecanismo de resistencia a la quimioterapia y puede permitir que las células cancerosas sobrevivan con niveles endógenos elevados de estrés replicativo.

40 La inhibición de los componentes de la vía de punto de control ATR-CHK1 podría aumentar potencialmente la eficacia de los inhibidores de la replicación. Además, la inhibición de ATR puede ser especialmente tóxica para las células con niveles elevados de estrés replicativo, como las células que expresan oncogenes o que carecen de supresores tumorales. En estas células, la limitación potente de la actividad de ATR (por ejemplo, mediante el uso de un inhibidor de ATR) generaría cantidades letales de estrés replicativo que conducen a la muerte celular.

45 Una posible ventaja de la sensibilización de las células en esta vía sería la capacidad de reducir las dosis de los inhibidores de la replicación. Esto resultaría en una reducción de la toxicidad para los sistemas hematológico y gastrointestinal, entre otros, si las células normales no están sensibilizadas al mismo grado. La especificidad del inhibidor de la replicación para causar la muerte de las células cancerosas puede verse favorecida por el hecho de que las células no transformadas tienen puntos de control de las fases S y G2 más sólidos que las células tumorales. Por ejemplo, muchos cánceres tienen mutaciones en p53 u otros componentes de la vía de p53, lo que lleva a depender de los puntos de control de las fases S y G2 para detener el ciclo celular y facilitar la reparación y la supervivencia. La inhibición de los puntos de control de las fases S y G2 pueden matar de forma preferente estas células tumorales deficientes en p53.

La inclusión o discusión de un documento aparentemente publicado previamente en esta especificación no debe tomarse necesariamente como un reconocimiento de que el documento es parte del estado de la técnica o es el conocimiento general común.

5 Hay una falta de inhibidores potentes de la ATR. Por consiguiente, existe la necesidad de entidades químicas que inhiban selectivamente la ATR para uso clínico o para el estudio adicional de la respuesta de ATR.

Se ha encontrado que los compuestos según la invención y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas a la vez que se toleran bien.

10 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, especialmente humanos; roedores, como ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son interesantes para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

15 La susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse mediante análisis *in vitro*. Normalmente, se combina un cultivo de la célula con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente para permitir que los agentes activos, como anti-IgM, induzcan una respuesta celular como por ejemplo la expresión de un marcador de superficie, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. El análisis *in vitro* se puede realizar usando células en cultivo procedentes de la sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresado se evalúa mediante citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador.

20 La dosis varía dependiendo del compuesto específico utilizado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica normalmente es suficiente para reducir la población celular no deseada en el tejido diana, a la vez que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento se continúa generalmente hasta conseguir una reducción considerable, por ejemplo, al menos aproximadamente una reducción del 50 % en la carga de células, y puede continuarse esencialmente hasta que no se detecten más células no deseadas en el organismo.

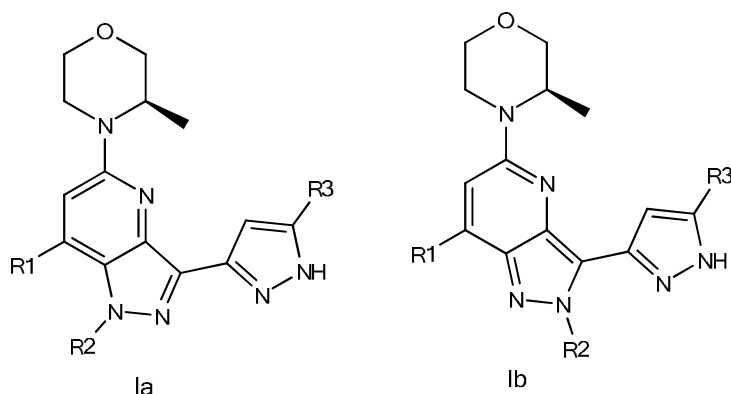
25 TÉCNICA PREVIA

Se han descrito otros compuestos heterocíclicos bicíclicos para el tratamiento del cáncer en los documentos WO 2013/130660 A1 y WO 2017/121684 A1.

RESUMEN DE LA INVENCION

30 La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Las realizaciones preferidas se proporcionan en las reivindicaciones dependientes.

La invención se refiere a compuestos de fórmula Ia y Ib



donde

35 R¹ indica H, Het, Ar, (CH₂)_nOH, 1-metilsulfonil-cicloprop-1-ilo, CONH₂, CONHA, CONA₂, Cic, OA o CH(A)SO₂A,

- R² indica H, A, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nCic o (CH₂)_nHet,
- R³ indica H o A,
- 5 Het indica un heterociclo saturado o insaturado aromático mono o bicíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono, di o trisustituido por NH₂, NHA, NA₂, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, CONHAr, CN, OH, (CH₂)_nAr¹, O(CH₂)_nAr¹, A, SOA, SO₂A, Hal, =NH y/u =O,
- Ar indica fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono, di o trisustituido por NH₂, NHA, NA₂, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, NHCOA, CHO, COA, SO₃H, SO₂NH₂, O(CH₂)_pNH₂, (CH₂)_nHet¹, O(CH₂)_nHet¹, (CH₂)_nAr¹, O(CH₂)_nAr¹, O(CH₂)_pCONH₂, O(CH₂)_pNHCOA, Hal, SOA, S(=O, =NH)A, SO₂A, A, CN y/o (CH₂)_nOH,
- 10 Ar¹ indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, A, OH y/u OA,
- Het¹ indica un heterociclo saturado, insaturado o aromático mono o bicíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono, di o trisustituido por Hal, A, COOA, NH₂, NHA y/o NA₂,
- A indica un alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 6 átomos de C, en el que 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos por OH, F, Cl y/o Br y/o en el que uno o dos grupos CH₂ no adyacentes pueden estar sustituidos por O y/o grupos NH,
- 15 Cic indica alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C,
- Hal indica F, Cl, Br o I,
- n indica 0, 1, 2, 3 o 4,
- p indica 1, 2, 3 o 4,
- 20 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
- La invención también se refiere a las formas óptimamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos.
- Además, la presente memoria descriptiva se refiere a derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula Ia y Ib.
- 25 El término solvatos de los compuestos se refiere a aducciones de moléculas solventes inertes en los compuestos que se forman gracias a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcóxidos.
- Se entiende que la invención también se refiere a los solvatos de las sales.
- 30 El término derivados farmacéuticamente aceptables se considera que significa, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención y también los denominados compuestos profármacos.
- Como se usa en este documento y a menos que se indique otra cosa, el término «profármaco» se refiere a un derivado de un compuesto de fórmula I que se puede hidrolizar, oxidar o hacer reaccionar de alguna otra forma en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo, especialmente un compuesto de fórmula I. Entre los ejemplos de profármacos se incluyen, pero sin limitaciones, derivados y metabolitos de un compuesto de fórmula I que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. En ciertas realizaciones, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres alquilo menores del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente mediante esterificación de cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos se pueden preparar normalmente usando métodos bien conocidos, como los descritos en Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6.^a ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y en Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmff).
- 35 40
- 45 La expresión «cantidad eficaz» indica la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que causa en un tejido, sistema, animal o ser humano la respuesta biológica o médica que busca o desea, por ejemplo, un investigador o un médico.

Además, la expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» indica una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene las siguientes consecuencias:

mejora del tratamiento, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, afección, dolencia, trastorno o efectos secundarios o también reducción de la progresión de una enfermedad, dolencia o trastorno.

- 5 La expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» también abarca las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de fórmula Ia y Ib, por ejemplo, mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Estas son mezclas especialmente preferidas de compuestos estereoisoméricos.

- 10 El término «tautómeros» se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en el que se encuentre el compuesto y puede ser diferente dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa.

Anteriormente y a continuación, los radicales R¹, R² y R³ tienen los significados indicados para la fórmula I, siempre que no se establezca expresamente otra cosa.

- 15 A indica alquilo, sin ramificar (lineal) o ramificado y con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C. A preferiblemente indica metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

- 20 A muy en particular preferiblemente indica alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

Además, A indica preferiblemente CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH o CH₂CH₂OCH₃.

R³ preferiblemente indica H o CH₃, más preferiblemente H.

- 25 Cic indica ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El sustituyente heterocíclico piridilo = piridinilo.

- 30 Independientemente de otras sustituciones, Het indica, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7- bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, pirrolopiridinilo, purinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, azabicyclo[3.2.1]-octilo o dibenzofuranilo.

Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados.

- 40 Independientemente de otras sustituciones, Het puede por tanto indicar también, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2-oxo-2,3-

dihidrobencoxazolilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidroindol o 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazolilo.

Independientemente de otras sustituciones, Het¹ indica, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7- bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, pirrolopiridinilo, purinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, azabicyclo[3.2.1]-octilo o dibenzofuranilo.

Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados.

Independientemente de otras sustituciones, Het¹ puede también indicar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8- 3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilendioxiifenilo, 3,4-metilendioxiifenilo, 2,3-etilendioxiifenilo, 3,4-etilendioxiifenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidrobencoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobencoxazolilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidroindol o 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazolilo.

Ar indica, por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-*tert*-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-(bencilamino)fenilo además preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Het preferiblemente indica 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridinilo, indolilo, bencimidazolilo, imidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, pirazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, pirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, tetrahidropirano, 3,6-dihidro-2H-tiopirano o hexahidro-tiopirano, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono, di o trisustituido por A, SOA, SO₂A, Hal y/u =O.

Ar preferiblemente indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por SOA, S(=O, =NH)A, SO₂A, A, CN y/o (CH₂)_nOH.

A lo largo de la invención, todos los radicales que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir, son independientes entre sí.

Los compuestos de fórmula Ia y Ib pueden tener uno o más centros quirales y pueden, por tanto, darse en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula Ia y Ib abarca todas estas formas.

Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de fórmula Ia y Ib en los que al menos uno de dichos radicales tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos

preferidos de compuestos pueden estar expresados por las subfórmulas laa y lba a lad y lbd siguientes, que conforman la fórmula la y lb y en las que los radicales no designados en mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula la y lb, pero en las que

- 5 en laa y lba Het indica 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridinilo, indolilo, bencimidazolilo, imidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, pirazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, tetrahidropiranilo, 3,6-dihidro-2H-tiopiranilo o hexahidro-tiopiranilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono, di o trisustituido por A, SOA, SO₂A, Hal y/u =O;
- 10 en lab y lbb Ar indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por SOA, S(=O, =NH)A, SO₂A, A, CN y/o (CH₂)_nOH;
- en lac y lbc R³ indica H o metilo;
- en lad y lbd R¹ indica H, Het, Ar, (CH₂)_nOH, 1-metilsulfonil-cicloprop-1-ilo; CONH₂, CONHA, CONA₂, Cic, OA o CH(A)SO₂A;
- 15 R² indica H, A, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nCic o (CH₂)_nHet,
- R³ indica H o A,
- 20 Het indica 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridinilo, indolilo, bencimidazolilo, imidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, pirazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, tetrahidropiranilo, 3,6-dihidro-2H-tiopiranilo o hexahidro-tiopiranilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono, di o trisustituido por A, SOA, SO₂A, Hal y/u =O,
- 25 Ar indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por SOA, S(=O, =NH)A, SO₂A, A, CN y/o (CH₂)_nOH,
- A indica un alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 6 átomos de C, en el que 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos por OH, F, Cl y/o Br y/o en el que uno o dos grupos CH₂ no adyacentes pueden estar sustituidos por O y/o grupos NH,
- Cic indica alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C,
- Hal indica F, Cl, Br o I,
- n indica 0, 1, 2, 3 o 4,
- 30 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Los compuestos más preferidos según la invención son los ejemplos 1, 26, 42 y 61.

- 35 Los compuestos de fórmula la y lb y también los materiales de partida para su preparación se preparan, además, mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la bibliografía (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart), para ser precisos en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes conocidas *per se*, que no se mencionan en este documento con mayor detalle.

Sales farmacéuticas y otras formas

- 40 Los compuestos mencionados según la invención pueden usarse en sus formas finales no salinas. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se pueden obtener a partir de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas salinas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula la y lb se preparan, en su mayor parte, mediante métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula la y lb contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse mediante la reacción del compuesto con una base adecuada para obtener la sal de adición de base correspondiente. Estas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por
- 45

ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de fórmula Ia y Ib también están incluidas. En el caso de determinados compuestos de fórmula Ia y Ib, las sales de adición de ácido pueden formarse tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haluros de hidrógeno, como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluenosulfonato y benzenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales, como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. En consecuencia, entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula Ia y Ib se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, formato, galacterato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, aunque esto no representa restricción alguna.

Adicionalmente, entre las sales de base de los compuestos según la invención se incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y cinc, aunque no se pretende que esto represente una restricción. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a las de amonio, a las sales de metales alcalinos sodio y potasio y a las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de fórmula Ia y Ib que derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliaminas, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), aunque no se pretende que esto represente una restricción.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con nitrógeno pueden cuaternizarse usando agentes como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y *tert*-butilo; sulfatos de dialquilo (C₁-C₄), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril-alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Usando estas sales pueden prepararse tanto compuestos hidrosolubles como liposolubles según la invención.

Entre las sales farmacéuticas preferidas mencionadas anteriormente se incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, aunque no se pretende que esto represente una restricción.

Se da particular preferencia a clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula Ia y Ib se preparan poniendo la forma de base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, lo que provoca la formación de la sal de manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo la forma salina en contacto con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de base libre difieren en un determinado aspecto de sus correspondientes formas salinas con respecto a determinadas propiedades físicas, como solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales por lo demás se corresponden con las respectivas formas de base libre de las mismas.

Como se ha mencionado, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se forman con metales o aminas, como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, provocando la formación de la sal de manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo la forma salina en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en algún aspecto de sus correspondientes

formas salinas con respecto a determinadas propiedades físicas, como solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales por los demás se corresponden con las respectivas formas de ácido libre de las mismas.

5 Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también incluye sales múltiples. Entre las formas salinas múltiples típicas se incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidrocloruro, aunque no se pretende que esto represente una restricción.

10 Con respecto a lo establecido anteriormente, puede observarse que la expresión «sal farmacéuticamente aceptable» en la conexión presente se refiere a un principio activo que comprende un compuesto de fórmula Ia y Ib en forma de una de sus sales, en especial si esta forma salina confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma salina del principio activo utilizada anteriormente. La forma salina farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes y puede incluso tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su
15 eficacia terapéutica en el organismo.

Isótopos

20 Se pretende además que un compuesto de fórmula Ia y Ib incluya sus formas marcadas con isótopo. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de fórmula Ia y Ib es idéntica a este compuesto excepto por el hecho de que uno o más átomos del compuesto se ha sustituido por un átomo o átomos con una masa atómica o un número másico que difiere de la masa atómica o el número másico del átomo natural. Entre los ejemplos de isótopos que se encuentran fácilmente en el mercado y que pueden incorporarse a un compuesto de fórmula Ia y Ib mediante métodos bien conocidos se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Se pretende que sea parte de la presente invención un compuesto de fórmula Ia y Ib una sal farmacéuticamente aceptable que contenga uno o
25 más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos. Se puede usar un compuesto de fórmula Ia y Ib marcado con isótopo de diversas formas beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula Ia y Ib marcado con isótopo dentro del cual se ha incorporado, por ejemplo, un radioisótopo, como ^3H o ^{14}C , es adecuado para ensayos de distribución de medicamento y/o sustrato en tejidos. Estos radioisótopos, es decir, tritio (^3H) y carbono 14 (^{14}C), son especialmente preferidos debido a su sencilla preparación y a la excelente capacidad de detección. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (^2H), a un compuesto de fórmula Ia y Ib tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con el isótopo. Una mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en dosis más bajas o un aumento de la semivida *in vivo*, lo que en la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto de fórmula Ia y Ib marcado con isótopo puede prepararse habitualmente
30 realizando los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación en el presente texto, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

35 También se puede incorporar deuterio (^2H) a un compuesto de fórmula Ia y Ib con el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto isotópico cinético primario. El efecto isotópico cinético primario es un cambio de la velocidad de una reacción química que es consecuencia del intercambio de núcleos isotópicos, lo que a su vez está causado por el cambio en las energías del estado fundamental necesarias para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado normalmente tiene como consecuencia una reducción de la energía del estado fundamental para un enlace químico y causa, por tanto, una reducción de la velocidad de rotura de enlaces limitantes de la velocidad.
40 Si la rotura de enlaces se produce en o en las proximidades de una región de punto de silla a lo largo de la coordenada de una reacción multiproducto, los cocientes de distribución de productos se pueden alterar de forma sustancial. Como explicación: si el deuterio se une a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, son típicas las diferencias de velocidad de $k_M/k_D = 2-7$. Si esta diferencia de velocidad se aplica con éxito a un compuesto de fórmula Ia y Ib que es susceptible a la oxidación, el perfil de este compuesto *in vivo* se puede
45 modificar considerablemente y tiene como resultado una mejora de las propiedades farmacocinéticas.

50 Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, la persona experta en la materia intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos, conservando a la vez las propiedades *in vitro* deseables. Es razonable asumir que muchos compuestos con malos perfiles farmacocinéticos son susceptibles del metabolismo oxidativo. Los ensayos de microsomas hepáticos *in vitro* actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de
55 fórmula I con mejor estabilidad a través de la resistencia a dicho metabolismo oxidativo. Se obtienen de este modo mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de compuestos de fórmula I y se pueden expresar cuantitativamente en términos de aumentos en la semivida ($t_{1/2}$) *in vivo*, concentración en el efecto terapéutico

máximo ($C_{\text{máx}}$), área bajo la curva de dosis-respuesta (AUC) y F; y en términos de reducción del aclaramiento, dosis y costes de materiales.

5 La siguiente explicación está destinada a ilustrar lo anterior: un compuesto de fórmula Ia y Ib que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo, átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno se hayan sustituido por átomos de deuterio. Las determinaciones de la semivida permiten la determinación favorable y precisa del grado al cual ha mejorado la resistencia al metabolismo oxidativo. De este modo, se determina que la semivida del compuesto original se puede extender hasta el 100 %
10 como consecuencia de un intercambio de hidrógeno deuterio de este tipo.

15 El intercambio de hidrógeno deuterio en un compuesto de fórmula Ia y Ib también se puede usar para conseguir una modificación favorable del espectro del metabolito del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar los metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si aparece un metabolito tóxico por escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (C-H), puede ser razonable asumir que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran medida la producción de metabolitos no deseados, incluso si la oxidación en particular no es un paso determinante de la velocidad. Se puede encontrar más información sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de hidrógeno-deuterio, por ejemplo, en Hanzlik y cols., *J. Org. Chem.* **55**, 3992-3997, 1990, Reider y cols., *J. Org. Chem.* **52**, 3326-3334, 1987, Foster, *Adv. Drug Res.* **14**, 1-40, 1985, Gillette y cols., *Biochemistry* **33**(10) 2927-2937, 1994, y Jarman y cols. *Carcinogenesis* **16**(4), 683-688, 1993.

20 La invención además se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula Ia y Ib y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

25 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Dicha unidad puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, en especial preferiblemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la enfermedad tratada, el método de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosis que comprendan una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que comprenden una dosis, o parte de la dosis, diaria como se indica anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso que es generalmente conocido en la técnica farmacéutica.
30

35 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, mediante métodos orales (incluyendo bucal o sublingual), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucal, sublingual o transdérmico), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Estas formulaciones pueden prepararse usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica mediante, por ejemplo, combinación del principio activo con excipientes o adyuvantes.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden administrarse como unidades independientes como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en forma de espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

45 Por tanto, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de comprimido o cápsula, el principio activo puede combinarse con un excipiente inerte, oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similar. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de forma similar, como por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes un agente aromatizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

50 Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se describe anteriormente y rellenando el envoltorio de gelatina conformado con la mezcla. Antes de la operación de llenado pueden añadirse a la mezcla en polvo agentes deslizantes y lubricantes, como por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. Asimismo, puede añadirse un desintegrante o solubilizante, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

55 Además, si se desea o es necesario, pueden incorporarse también a la mezcla agentes aglutinantes, lubricantes y desintegrantes, así como colorantes adecuados. Entre los aglutinantes idóneos se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes a base de maíz, caucho natural y

5 sintético, como por ejemplo, de acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Entre los agentes lubricantes utilizados en estas formas farmacéuticas se incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Entre los agentes desintegrantes se incluyen, sin restricciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrante y prensando la mezcla completa para obtener los comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de forma adecuada con un diluyente o una base, como se describe anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, como por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, como por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, como por ejemplo, bentonita, caolina o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante, como por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y haciéndola pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de comprimidos, dando lugar a trozos de forma no uniforme que se rompen para formar los gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para evitar que se peguen a los moldes de vaciado de comprimidos. La mezcla con lubricante se prensa a continuación para obtener los comprimidos. Los compuestos según la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y, a continuación, prensarse directamente para obtener los comprimidos sin llevar a cabo los pasos de granulación o prensado en seco. Puede presentarse una capa protectora transparente u opaca compuesta por una capa de sellado de laca shellac, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para diferenciar entre distintas unidades de dosis.

25 Pueden prepararse líquidos orales, como por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad determinada comprenda una cantidad previamente especificada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un aromatizante adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Pueden, asimismo, añadirse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes de isostearilo etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes, como por ejemplo, aceite de menta, edulcorantes naturales o sacarina, u otro aromatizante artificial y similares.

Las formulaciones de unidad de dosis para administración oral pueden, si se desea, estar encapsuladas en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de manera que se prolongue o retrase la liberación, por ejemplo, recubriendo o incluyendo el material particulado en polímeros, cera y similares.

35 Los compuestos de fórmula Ia y Ib y sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, como por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

40 Los compuestos de fórmula Ia y Ib y sus sales, tautómeros y estereoisómeros también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que están acopladas las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como vehículos que dirigen el medicamento. Estos polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilspartamidofenol o poli-(óxido de etileno)polilisina, sustituidos con radicales palmítico. Los compuestos pueden además acoplarse con una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles entrecruzados o anfipáticos.

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como yesos independientes para un contacto próximo y prolongado con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el principio activo puede administrarse a partir del yeso mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

55 Para el tratamiento de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica. En el caso de la formulación para obtener una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de crema parafínica o miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para obtener una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en los ojos incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o resuspende en un vehículo adecuado, en particular, un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca incluyen pastillas para chupar, pastillas y colutorios.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

- 10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia vehículo es un sólido comprenden un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, que se administra de manera que se aspira, es decir, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como aerosol nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo incluyen soluciones de principios activos en agua o aceite.

- 15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración mediante inhalación incluyen vapores o polvos finamente particulados, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosol.

- 20 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral se incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante las cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar, y suspensiones acuosas y no acuosas estériles, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis única o multidosis, por ejemplo, en ampollas y viales sellados, y conservarse liofilizadas, de modo que solo sea necesaria la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de que sea necesario su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas según la fórmula pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

- 25 Resulta evidente que, además de los constituyentes especialmente mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes normales en la técnica con respecto al tipo de formulación en particular; por tanto, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender aromatizantes.

- 30 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula Ia y Ib depende de varios factores, como por ejemplo, la edad y peso del animal, la enfermedad precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración y es determinada finalmente por el doctor o veterinario responsable del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto según la invención está generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y, en particular, típicamente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg normalmente está entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una dosis única al día o normalmente en una serie de dosis divididas (como por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis total diaria sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato, o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto según la invención *per se*. Puede asumirse que son adecuadas dosis similares para el tratamiento de otras afecciones mencionadas anteriormente.

- 40 Un tratamiento combinado de este tipo se puede conseguir con la ayuda de una dispensación simultánea, consecutiva o independiente de los componentes individuales del tratamiento. Los productos combinados de este tipo emplean los compuestos según la invención.

- 45 La invención además se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula Ia y Ib y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos un principio activo de medicamento adicional.

La invención también se refiere a un set (kit) compuesto de envases independientes de

- 50 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula Ia y Ib y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

y

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

El set comprende recipientes adecuados, como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El set puede, por ejemplo, comprender ampollas independientes, cada una con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,

y una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

«Tratar» como se usa en este documento, significa un alivio, total o parcial, de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o la ralentización o cese de la progresión adicional o empeoramiento de estos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

El término «cantidad eficaz» en conexión con un compuesto de fórmula Ia y Ib puede significar una cantidad capaz de aliviar, totalmente o en parte, los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentizar o detener la progresión adicional o empeoramiento de estos síntomas, o prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en este documento, como afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, cáncer o afecciones metabólicas.

En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula Ia y Ib es una cantidad que inhibe la ATR en una célula, como por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) inhibe la tanquirasa en una célula en un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 99 %, en comparación con la actividad de la ATR en una célula no tratada. La cantidad eficaz del compuesto de fórmula Ia y Ib, por ejemplo en una composición farmacéutica, puede estar a un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente de 0,005 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de un sujeto en dosis unitaria tanto para administración oral como parenteral.

USO

Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, en especial para humanos, en el tratamiento del cáncer.

La presente invención abarca el uso de los compuestos de fórmula Ia y Ib y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención del cáncer.

Asimismo, la presente invención abarca compuestos para el uso de la fórmula Ia y Ib y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o prevención del cáncer.

Además abarca el uso de los compuestos de fórmula Ia y Ib y/o las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad inducida por ATR o una afección inducida por ATR en un mamífero, en el cual en este método se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención a un mamífero enfermo que necesita dicho tratamiento. La cantidad terapéutica varía según la enfermedad específica y puede ser determinada por la persona experta en la materia sin excesivo esfuerzo.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula Ia y Ib y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición, regulación y/o inhibición de la modulación de ATR tiene una función.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula Ia y Ib y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso para la inhibición de ATR.

Los cánceres representativos para los que son útiles los compuestos de fórmula Ia y Ib para su tratamiento o prevención incluyen, pero sin limitaciones, cáncer de cabeza, cuello, ojos, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, tórax, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores en la sangre.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a un método en el que la enfermedad es un cáncer.

En especial preferiblemente la presente invención se refiere a un método en el que la enfermedad es un cáncer, en el que la administración es simultánea, secuencial o alternada con la administración de al menos un principio activo distinto.

- 5 Los compuestos descritos de fórmula Ia y Ib se pueden administrar en combinación con otros fármacos conocidos, incluidos fármacos antineoplásicos. Como se usa aquí, el término «fármaco antineoplásico» se refiere a cualquier agente que se administre a un paciente con cáncer para los fines de tratamiento del cáncer.

- 10 El tratamiento antineoplásico definido anteriormente se puede aplicar como monoterapia o puede implicar, además de los compuestos de fórmula I descritos en este documento, cirugía convencional o radioterapia o tratamiento farmacológico. Dicho tratamiento farmacológico, por ejemplo, una quimioterapia o una terapia dirigida, puede incluir uno o más, pero preferiblemente uno, de los siguientes agentes antitumorales:

Agentes alquilantes

como altretamina, bendamustina, busulfán, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfán, tosilato, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, mecloretamina, carbocouina;

- 15 apazicuona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobromán, trofosfamida, uramustina, TH-302⁴, VAL-083⁴.

Compuestos de platino

como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, hidrato de miriplatino, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino.

- 20 Agentes que alteran el ADN

como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina;

amsacrina, brostalicina, pixantrona, larmustina^{1,3}.

Inhibidores de la topoisomerasa

como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán;

- 25 amonafida, belotecán, acetato de eliptinio, voreloxina.

Modificadores de microtúbulos

como cabazitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina;

fosbretabulina, tesetaxel.

- 30 Antimetabolitos

como asparaginasa³, azacitidina, levofolinato de calcio, capecitabina, cladribina, citarabina, encitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, pralatrexato, azatioprina, tioguanina, carmofur;

doxifluridina, elacitarabina, raltitrexed, sapacitabina, tegafur^{2,3}, trimetrexato.

- 35 Antibióticos antineoplásicos

como bleomicina, dactinomomicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorubicina, daunorubicina, plicamicina;

aclarubicina, peplomicina, pirarubicina.

Hormonas/antagonistas

como abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clortrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, flucortolona;

5 fluoximesterona, flutamida, fulvestrant, goserelina, histrelina, leuprorelina, megestrol, mitotano, nafarelina, nandrolona, nilutamida, octreotida, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tirotropina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilestilbestrol;

acolbifeno, danazol, deslorelina, epitiostanol, orteronel, enzalutamida^{1,3}.

Inhibidores de la aromatasa

como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolactona;

10 formestano.

Moléculas pequeñas inhibidoras de quinasas

como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib;

15 afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurina, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurina, motesanib, neratinib, orantinib, perifosina, ponatinib, radotinib, rigosertib, tepotinib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasertib, alaninato de brivanib, cediranib, apatinib⁴, S-malato de cabozantinib^{1,3}, ibrutinib^{1,3}, icotinib⁴, buparlisib², cipatinib⁴, cobimetinib^{1,3}, idelalisib^{1,3}, fedratinib¹, XL-647⁴.

Fotosensibilizadores

como metoxsaleno³;

20 porfímero de sodio, talaporfina, temoporfina.

Anticuerpos

como alemtuzumab, besilesomab, brentuximab vedotina, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, bevacizumab, pertuzumab^{2,3};

25 catumaxomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, necitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, oregovomab, ramucirumab, rilotumumab, siltuximab, tocilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab^{1,2,3}, onartuzumab^{1,3}, racotumomab¹;

tabalumab^{1,3}, EMD-525797⁴, avelumab, nivolumab^{1,3}.

Citoquinas

como aldesleuquina, interferón alfa², interferón alfa2a³, interferón alfa2b^{2,3};

30 celmoleuquina, tasonermina, teceleuquina, oprelvequina^{1,3}, interferón beta-1a recombinante⁴.

Fármacos conjugados

como denileuquina diftotox, ibritumomab tiuxetán, iobenguano ¹²³I, prednimustina, trastuzumab emtansina, estramustina, gemtuzumab, ozogamicina, aflibercept;

35 cintredequina besudotox, edotreotida, inotuzumab ozogamicina, naptumomab estafenatox, oportuzumab monatox, tecnecio (99mTc) arcitumomab^{1,3};

vintafolide^{1,3}.

Vacunas

como sipuleucel³, vitespen³, emepepimut-S³, oncoVAX⁴, rindopepimut³, troVax⁴, MGN-1601⁴, MGN-1703⁴.

Varios

alitretinoína, bexaroteno, bortezomib, everolímús, ácido ibandrónico, imiquimod, lenalidomida, lentinano, metirosina, mifamurtida, ácido pamidrónico, pegaspargasa, pentostatina, sipuleuce³, sizofirano, tamibaroteno, temsirolímús, talidomida, tretinoína, vismodegib, ácido zoledrónico, vorinostat;

- 5 celecoxib, cilengtida, entinostat, etanidazol, ganetespi, idronoxilo, iniparib, ixazomib, lonidamina, nimorazol, panobinostat, peretinoína, plitidepsina, pomalidomida, procodazol, ridaforolímús, tasquinimod, telotristat, timalfasina, tirapazamina, tosedostat, trabedersen, ubenimex, valsopodar, gencicina⁴;

picibanilo⁴, reolisina⁴, clorhidrato de retaspimicina^{1,3}, trebananib^{2,3}, virulizina⁴, carfilzomib^{1,3}, endostatina⁴, immucothel⁴, belinostat³, MGN-1703⁴.

10 Inhibidores de PARP

Olaparib, veliparib.

¹ **DCI Prop.** (Denominación Común Internacional Propuesta)

² **DCI Rec.** (Denominación Común Internacional Recomendada)

³ **USAN** (United States Adopted Name [Nombre adoptado en Estados Unidos])

15 ⁴ **no DCI.**

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones que aparecen a continuación:

- ac (acuoso), h (hora), g (gramo), l (litro), mg (miligramo), MHz (megahercio), min (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq (equivalente), ml (mililitro), l (microlitro), ACN (acetonitrilo), AcOH (ácido acético), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CD₃OD (metanol deuterado), CH₃CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexil carbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropil carbodiimida), DIEA (diisopropiletil-amina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electropulverización), EtOAc (etil acetato), Et₂O (diel éter), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetil-amonio), HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), i-PrOH (2-propanol), K₂CO₃ (carbonato de potasio), CL (cromatografía líquida), MeOH (metanol), MgSO₄ (sulfato de magnesio), EM (espectrometría de masas), MTBE (éter metil *terc*-butílico), NaHCO₃ (bicarbonato de sodio), NaBH₄ (borohidruro de sodio), NMM (N-metil morfolina), RMN (resonancia magnética nuclear), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidino-fosfonio), TA (temperatura ambiente), tR (tiempo de retención), SPE (extracción en fase sólida), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (trietilamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

- 35 Anteriormente y a continuación, todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, «proceso convencional» significa que: se añade agua si es necesario, se ajusta el pH, si es necesario, a valores de entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores de R_f en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

- 40 La RMN ¹H se registró en un espectrómetro Bruker DPX-300, DRX-400, AVII-400 o en un espectrómetro de 500 MHz, usando la señal residual de solvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se documentan en ppm con respecto a la señal residual de solvente (δ = 2,49 ppm para RMN ¹H en DMSO). Los datos de RMN ¹H se documentan como sigue: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y número de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia como sigue: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete), a (ancho).

45 CL-EM

Los datos de CL-EM proporcionados en los ejemplos se dan con el tiempo de retención, la pureza y/o la masa en m/z. Los resultados se obtuvieron como sigue: Espectro de masas: CL/EM Waters ZMD (ESI) o sistema Hewlett Packard de la serie HP 1100 (fuente de iones: electropulverización (modo positivo) o Waters Acquity H Class SQD;

ES 2 954 572 T3

barrido: 100-1000 m/z; voltaje de fragmentación: 60 V; Temperatura del gas: 300°C, DAD: 220 nm. Caudal: 2,4 ml/min. El divisor utilizado reducía el caudal después de la DAD para la EM a 0,75 ml/min; columna: Chromolith Speed ROD RP-18e 50-4.6; solvente: LiChrosolv-quality de Merck KGaA o como se menciona en el método.

- 5 Método A: Shimadzu LCMS-2020; columna: Poroshell HPH-C18, 3,0*50 mm, 2,7 µm; fase móvil A: agua/NH₄HCO₃ 5 mM, fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 1,2 ml/min; gradiente: del 10 % de B al 95 % de B en 2,1 min, mantenido 0,6 min; 254 nm
- Método B: Shimadzu LCMS-2020; columna: Shim-pack XR-ODS, 3,0*50 mm, 2,2 µm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; caudal: 1,2 ml/min; gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 3,8 min, mantenido 1,0 min; 254 nm
- 10 Método C: Waters Acquity H-Class-SQD; columna: BEH C-18 2,1-50 1,7 µm; temp. de la columna: 40 °C; detección: 220 nm; eluyente A: agua+HCOOH al 0,1 %; eluyente B: acetonitrilo+HCOOH al 0,08 %; flujo: 0,9 ml/min; gradiente: 0 min a 4 % de B, en 1 min hasta 100 % de B, hasta 1,3 min a 100 % de B, hasta 1,4 min a 4 % de B, hasta 2 min a 4 % de B
- Método D: Shimadzu LCMS-2020; columna: Ascentis Express C18, 3,0*50 mm, 2,7 µm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; caudal: 1,5 ml/min; gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 2,1 min, mantenido 0,7 min; 254 nm
- Método E: Shimadzu LCMS-2020; columna: Shim-pack XR-ODS, 3,0*50 mm, 2,2 µm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; caudal: 1,2 ml/min; gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 2,0 min, mantenido 0,7 min; 254 nm
- 20 Método F: Agilent 1200-6120B; Chromolith Performance RP18e, 100 mm de longitud, diámetro interior 3 mm; longitud de onda 220 nm; gradiente: 4,2 min; flujo: 2 ml/min de 99:01 a 0:100; agua + TFA al 0,1 % (vol): acetonitrilo + TFA al 0,1 % (vol); de 0,0 a 0,2 min: 99:01; de 0,2 a 3,8 min: de 99:01 a 0:100; de 3,8 a 4,2 min: 0:100
- Método G: Shimadzu LCMS-2020, LC20ADXR; columna: Kinetex EVO C18, 3,0*50 mm, 2,6 µm; fase móvil A: agua/NH₄HCO₃ 5 mM, fase móvil B: ACN; caudal: 1,3 ml/min; gradiente: del 10 % de B al 95 % de B en 2,1 min, mantenido 0,6 min; 254 nm
- Método H: Shimadzu LCMS-2020; columna: Poroshell HPH-C18, 3,0*50 mm, 2,7 µm; fase móvil A: agua/NH₄HCO₃ 5 mM, fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 1,3 ml/min; gradiente: del 10 % de B al 95 % de B en 2,1 min, mantenido 0,6 min; 254 nm
- 30 Método I: Shimadzu LCMS-2020; columna: Poroshell HPH-C18, 3,0*50 mm, 2,7 µm; fase móvil A: agua/NH₄HCO₃ 5 mM, fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 1,3 ml/min; gradiente: del 10 % de B al 95 % de B en 4,0 min, mantenido 0,8 min; 254 nm
- Método J: Shimadzu LCMS-2020; columna: Shim-pack XR-ODS, 3,0*50 mm, 2,2 µm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; caudal: 1,2 ml/min; gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 1,1 min, mantenido 0,6 min; 254 nm
- 35 Método K: Waters Acquity H-Class-SQD; columna: kinetex EVO C18 2,1-50 1,7 µm; temp. de la columna: 40 °C; detección: 220 nm; eluyente A: agua+HCOOH al 0,1 %; eluyente B: acetonitrilo+HCOOH al 0,08 %; flujo: 0,9 ml/min; gradiente: 0 min a 4 % de B, en 1 min hasta 100 % de B, hasta 1,3 min a 100 % de B, hasta 1,4 min a 4 % de B, hasta 2 min a 4 % de B
- 40 Método L: Shimadzu LCMS-2020; columna: CORTECS C18+ 100A, 2,1*50 mm, 2,7 µm; fase móvil A: agua/FA al 0,1 %, fase móvil B: acetonitrilo/FA al 0,1 %; caudal: 1,0 ml/min, gradiente: del 10 % de B al 100 % de B en 1,1 min, mantenido 0,5 min; 254 nm
- Método M: Shimadzu LCMS-2020; columna: Ascentis Express C18, 3,0*50 mm, 2,7 µm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; caudal: 1,5 ml/min; gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 2,0 min, mantenido 0,7 min; 254 nm
- 45 Método N: Shimadzu LCMS-2020; columna: Shim-pack XR-ODS, 3,0*50 mm, 2,2 µm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: MeOH; caudal: 0,82 ml/min; gradiente: del 30 % de B al 100 % de B en 6,2 min, mantenido 1,1 min; 254 nm

ES 2 954 572 T3

- Método O: Shimadzu LCMS-2020; columna: kinetex EVO C18 3,0-50 2,6 µm; fase móvil A: agua/NH₄HCO₃ 5 mM, fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 1,2 ml/min; gradiente: del 10 % de B al 95 % de B en 2,1 min, mantenido 0,6 min; 254 nm
- 5 Método P: Shimadzu LCMS-2020; columna: Ascentis Express C18, 3,0*50 mm, 2,7 µm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil: ACN/TFA al 0,05 %; caudal: 1,5 ml/min; gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 1,2 min, mantenido 0,5 min; 254 nm
- Método Q: Waters Acquity H-Class-SQD; columna: CORTECS C18 2,1-50 1,6 µm; temp. de la columna: 30 °C; detección: 220 nm; eluyente A: agua+HCOOH al +0,05 %; eluyente B: acetonitrilo+HCOOH al +0,04 %; flujo: 0,9 ml/min; gradiente: del 2 % de B al 100 % de B en 1,0 min, mantenido 0,3 min
- 10 Método R: Waters Acquity H-Class-SQD; columna: kinetex EVO C18 2,1-50 1,7 µm; temp. de la columna: 30 °C; detección: 220 nm; eluyente A: agua+HCOOH al +0,05 %; eluyente B: acetonitrilo+HCOOH al +0,04 %; flujo: 0,9 ml/min; gradiente: del 1 % de B al 99 % de B en 1,0 min, mantenido 0,3 min
- Método S: Shimadzu LCMS-2020; columna: kinetex EVO C18 3,0-50 2,6 µm; fase móvil A: agua/NH₄OH al 0,04 %; fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 1,2 ml/min; gradiente: del 10 % de B al 95 % de B en 2,1 min, mantenido 0,6 min; 254 nm
- 15 Método T: Shimadzu LCMS-2020; columna: kinetex EVO C18 3,0-50 2,6 µm; fase móvil A: agua/NH₄OH al 0,04 %; fase móvil B: acetonitrilo; caudal: 1,2 ml/min; gradiente: del 10 % de B al 95 % de B en 1,2 min, mantenido 0,5 min; 254 nm
- Método U: Shimadzu LCMS-2020; columna: Shim-pack XR-ODS, 3,0*50 mm, 2,2 µm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil B: ACN/TFA al 0,05 %; caudal: 1,2 ml/min; gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 4,2 min, mantenido 0,8 min; 254 nm
- 20 Método V: Agilent 1200-6120B; columna: Waters Sunfire C18, 3*100 mm, 5 µm; gradiente: 4,3 min; flujo: 1,3 ml/min de 99:01 a 0:100; agua + TFA al 0,1 % (vol); acetonitrilo + TFA al 0,1 % (vol); de 0,0 a 0,2 min: 99:01; de 0,2 a 3,8 min: de 99:01 a 0:100; de 3,8 a 4,3 min: 0:100
- 25 Método W: Shimadzu LCMS-2020; columna: CORTECS C18+ 100A, 2,1*50 mm, 2,7 µm; fase móvil A: agua/FA al 0,1 %, fase móvil B: acetonitrilo/FA al 0,1 %; caudal: 1,0 ml/min, gradiente: del 10 % de B al 100 % de B en 2,0 min, mantenido 0,6 min; 254 nm
- Método X: Shimadzu LCMS-2020; columna: Ascentis Express C18, 3,0*50 mm, 2,7 µm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05 %, fase móvil: ACN/TFA al 0,05 %; caudal: 1,5 ml/min; gradiente: del 5 % de B al 100 % de B en 3,0 min, mantenido 1,5 min; 254 nm
- 30

La cromatografía preparativa en columna se llevó a cabo en un cartucho de gel de sílice Combi Flash Rf de Teledyne Isco con uno de los siguientes sistemas de solventes.

- Método A: diclorometano/metanol 10:1
- 35 Método B: acetato de etilo/éter de petróleo 2:3
- Método C: (acetato de etilo/éter de petróleo 3:7)
- Método D: (n-heptano/EtOAc)
- Método E: acetato de etilo/éter de petróleo 1:1
- Método F: acetato de etilo/EP 1:10
- 40 Método G: acetato de etilo/éter de petróleo 1:5
- Método H: diclorometano/metanol 2:3
- Método I: acetato de etilo/EP 4:1
- Método J: AE/EP 10:1
- Método K: CH₃CN/H₂O 3:7
- 45 Método L: gradiente de DCM-MeOH
- Método M: gradiente de n-heptano/EtOAc
- Método N: gradiente de n-heptano/EtOAc/MeOH
- Método O: gradiente de DCM/MeOH
- Método P: gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo
- 50 La HPLC preparativa se llevó a cabo en un sistema Agilent 1200. Columna: Chromolith prep RP 18e Merck KGaA. Fase móvil: ácido fórmico al 0,1% en agua / ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo. Los métodos alternativos fueron:

ES 2 954 572 T3

- Método A: 1 min de A al 99 %. En 2,5 min de A al 99 % a B al 100 %. Seguido de 1,5 min de B al 100 % y 1 min de A al 99 %. Columna Chromolith SpeedRod RP-18e; 50-4,6 mm; detección 220 nM (solvente A: H₂O (TFA al 0,1 %), solvente B: ACN (TFA al 0,1 %))
- 5 Método B: 2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10): Columna, columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil, agua (NH₃.H₂O al 0,05 %) y ACN (ACN al 20 % hasta el 39 % en 8 min); Detector: UV a 254 nm
- Método C: 2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10): Columna, columna XBridge Prep C18 OBD, 19*150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (10 mmol/l de NH₄HCO₃ + NH₃.H₂O al 0,1 %) y ACN (ACN al 25,0 % hasta el 46,0 % en 8 min); Detector: UV a 254 nm
- 10 Método D: 2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10): Columna, columna XBridge Prep C18 OBD, 19*150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (10 mmol/l de NH₄HCO₃ + NH₃.H₂O al 0,1 %) y ACN (ACN al 31 % hasta el 53 % en 8 min); Detector: UV a 254/220 nm
- Método E: 2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10): Columna, columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/l de NH₄HCO₃ + NH₃.H₂O al 0,1 %) y ACN (ACN al 22 % hasta el 58 % en 9 min); Detector: UV a 254 nm
- 15 Método F: 2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10): Columna, columna XBridge Prep C18 OBD, 19*150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (10 mmol/l de NH₄HCO₃ + NH₃.H₂O al 0,1 %) y ACN (ACN al 45,0 % hasta el 65,0 % en 8 min); Detector: UV a 254 nm
- Método G: 2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10): Columna, columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/l de NH₄HCO₃ + NH₃.H₂O al 0,1 %) y ACN (ACN al 20,0 % hasta el 35,0 % en 10 min); Detector: UV a 254 nm
- 20 Método H: 2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10): Columna: columna XBridge Prep C18 OBD, 19*150 mm, 5 µm; fase móvil, y (al 60 % hasta el 62 % en 10 min); Detector: UV a 254 nm
- Método I: HPLC prep quiral (): Columna, fase móvil, detector, se obtuvieron 20 mg de producto con alfa grado C
- 25 Método J: 2#SHIMADZU(HPLC-01): Columna, columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/l de NH₄HCO₃ + NH₃.H₂O al 0,1 %) y ACN (ACN al 10 % hasta el 33 % en 7 min); Detector: UV a 254 nm
- Método K: 2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10): Columna, columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/l de NH₄HCO₃ + NH₃.H₂O al 0,1 %) y ACN (ACN al 10 % hasta el 35 % en 8 min); Detector: UV a 254 nm
- 30 Método L: 2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10): Columna, columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/l de NH₄HCO₃ + NH₃.H₂O al 0,1 %) y ACN (ACN al 18,0 % hasta el 53,0 % en 8 min); Detector: UV a 254 nm
- Método M: 2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10): Columna, columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/l de NH₄HCO₃ + NH₃.H₂O al 0,1 %) y ACN (ACN al 18,0 % hasta el 60,0 % en 9 min); Detector: UV a 254 nm.
- 35 Método N: 2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10): Columna, columna XBridge Prep C18 OBD, 19*150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (10 mmol/l de NH₄HCO₃ + NH₃.H₂O al 0,1 %) y ACN (ACN al 25 % hasta el 41 % en 8 min); Detector: UV a 254 nm
- Método O: 2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10): Columna, columna XBridge Prep OBD C18, 19*250 mm, 5 µm; fase móvil, agua (10 mmol/l de NH₄HCO₃ + NH₃.H₂O al 0,1 %) y ACN (ACN al 18 % hasta el 41 % en 8 min); Detector: UV a 254 nm
- 40 Método P: 2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10): Columna, columna XBridge Prep C18 OBD, 19*150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (10 mmol/l de NH₄HCO₃ + NH₃.H₂O al 0,1 %) y ACN (ACN al 18 % hasta el 38 % en 8 min); Detector: UV a 254 nm
- 45 Método Q: 2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10): Columna, columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19*150 mm; fase móvil, agua (10 mmol/l de NH₄HCO₃ + NH₃.H₂O al 0,1 %) y ACN (ACN al 20 % hasta el 60 % en 9 min); Detector: UV a 254 nm.

Método R: Waters Acquity H-Class-SQD; columna: BEH C-18 2,1-50 1,7 µm; temp. de la columna: 40 °C; detección: 220 nm; eluyente A: agua + HCOOH al 0,1 %; eluyente B: acetonitrilo + HCOOH al 0,08 %; flujo: 0,9 ml/min; gradiente: 0 min a 4 % de B, en 1 min hasta 100 % de B, hasta 1,3 min a 100 % de B, hasta 1,4 min a 4 % de B, hasta 2 min a 4 % de B.

- 5 La química de microondas se realiza en un reactor de microondas de modo simple Emrys™ Optimiser de Personal Chemistry.

Ensayo de quinasa ATR/ATRIP - Medición de la inhibición de ATR/ATRIP

10 El valor de IC₅₀ se determinó mediante un ensayo enzimático de ATR/ATRIP. El ensayo comprende dos etapas: la reacción enzimática y la etapa de detección. En primer lugar, se incubó una mezcla de proteína ATR/ATRIP (proteína relacionada con ataxia telangiectasia y Rad3/proteína que interacciona con ATR), el compuesto en cuestión a diferentes concentraciones, p53 como proteína sustrato y adenosina trifosfato (ATP) en tampón del ensayo. ATR fosforila p53 en la Ser15 y en otros restos. A continuación, se detecta la cantidad de p53 fosforilado utilizando anticuerpos específicos y la tecnología de ensayo TR-FRET.

15 En detalle: el ensayo enzimático de ATR/ATRIP se lleva a cabo como un ensayo en placa de 384 pocillos basado en TR-FRET (HTRF™, Cisbio Bioassays). En una primera etapa, se incubó ATR/ATRIP recombinante humana purificada (ATR humana de longitud completa, N.º de identificación de GenBank: NM_001184.3 y ATRIP humana de longitud completa, N.º de identificación de GenBank: AF451323.1, coexpresadas en una línea celular de mamífero) en tampón de ensayo durante 15 minutos a 22 °C con el compuesto problema a diferentes
20 concentración o sin el compuesto problema (como control negativo). El tampón de ensayo contiene HEPES 25 mM, pH 8,0; Mg(CH₃COO)₂ 10 mM, MnCl₂ 1 mM, BSA al 0,1 %, Brij® 35 al 0,01 % y ditiotreitól (DTT) 5 mM. Se usa un dispensador Echo 555 (Labcyte) para dispensar las soluciones del compuesto. A continuación, en una segunda etapa, se añaden p53 marcado con cmc recombinante humano purificado (p53 humano de longitud completa, N.º de identificación de GenBank: BC003596, expresado en células de insecto Sf21) y ATP, y la mezcla
25 de reacción se incubó durante 25-35 minutos, normalmente durante 25 minutos, a 22 °C. El volumen del ensayo significativo desde un punto de vista farmacológico es de 5 µl. Las concentraciones finales en el ensayo durante la incubación de la mezcla de reacción son de 0,3-0,5 nM, normalmente de ATR/ATRIP 0,3 nM, p53 50 nM y ATP 0,5 µM. La reacción enzimática se detiene mediante la adición de EDTA. La generación de p53 fosforilado como resultado de la reacción mediada por ATR en presencia de ATP se detecta mediante el uso de anticuerpos
30 específicos (marcados con fluoróforos de europio [Eu] como donador y d2 como aceptor [Cisbio Bioassays]) que permiten la aplicación de la tecnología FRET. Con este fin, se añaden a la mezcla de reacción 2 µl de solución de parada con anticuerpo (HEPES 12,5 mM, pH 8,0, EDTA 125 mM, cloruro sódico 30 mM, fluoruro de potasio 300 mM, Tween-20 al 0,006 %, Brj® 35 al 0,005 %, anticuerpos anti-fosfo-p53(Ser15)-Eu 0,21 nM, anticuerpo anti-cmyc-d2 15 nM). Tras el desarrollo de la señal durante 2 h, las placas se analizan en un lector de microplacas
35 EnVision (PerkinElmer) utilizando el modo TRF con excitación láser. Tras la excitación del donador europio a 340 nm se miden la luz fluorescente emitida del aceptor d2 a 665 nm, así como del donador Eu a 615 nm. La cantidad de p53 fosforilado es directamente proporcional a la relación entre las cantidades de luz emitida, es decir, la relación entre las unidades de fluorescencia relativa (ufr) a 665 nm y 615 nm. Los datos se procesan utilizando el software Genedata Screener. En particular, los valores de IC₅₀ se determinan de la forma habitual ajustando los
40 puntos de datos a una curva dosis-respuesta mediante análisis de regresión no lineal.

IC₅₀ = concentración inhibitoria del 50 %

ATP = adenosina trifosfato

TR-FRET = transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo

HTRF® = fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo

45 HEPES = ácido 2-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)-etanosulfónico

Mg(CH₃COO)₂ = acetato de magnesio

MnCl₂ = cloruro de manganeso(II)

BSA = albúmina sérica bovina

EDTA = tetraacetato de etilendiamina

50 TRF = fluorescencia resuelta en el tiempo

Ensayo celular de pCHK1

La quinasa Chk1 actúa después de la ATR y tiene un papel fundamental en el control de los puntos de control del daño del ADN. La activación de Chk1 implica la fosforilación de la Ser317 y la Ser345 (considerada la diana preferente para la fosforilación/activación mediada por ATR) y se produce en respuesta al bloqueo de la replicación
55 del ADN y a determinadas formas de estrés genotóxico. La fosforilación en la Ser345 permite localizar a la Chk1 en el núcleo tras la activación de los puntos de control.

En este ensayo se mide el descenso de la fosforilación de Chk1 (Ser345) en las células de adenocarcinoma de colon HT29 tras el tratamiento con el compuesto e hidroxiurea (lo que promueve el colapso de las horquillas de replicación debido a la depleción de dNTP) y utilizando un procedimiento de inmunocitoquímica y adquisición de imágenes de alto contenido.

5 Para llevar a cabo el ensayo, las células HT29 se disponen en placas con medio de cultivo (DMEM con alto contenido en glucosa [sin rojo fenol]), Glutamax 2 mM, piruvato 1 mM, STF al 10 % en placas de 384 pocillos negras, µclear n.º de catálogo 781090 (2500 células/pocillo/30 µl) y se incuban durante 20 horas a 37 °C, con CO₂ al 10 % y una HR del 90 %. Se añaden simultáneamente los compuestos problema diluidos (1 nM-30 µM final) y la hidroxiurea (3 mM final) y las células se incuban durante 4 h a 37 °C. Tras la fijación/permeabilización con MeOH al 100 % (enfriado a -20 °C) y la permeabilización con Triton X-100 al 0,2 %, se lleva a cabo un procedimiento inmunocitoquímico completo utilizando un anticuerpo anti-pChk1 específico (Cell Signaling, n.º cat.: 2348BF) y un anticuerpo secundario marcado con fluorescencia (fragmento F(ab')₂ de cabra anti-conejo Alexa Fluor® 488, Invitrogen A11070) y se realiza una tinción nuclear paralela para el recuento celular.

15 La señal de pChk1 localizada en el núcleo se detecta en un lector de alto contenido confocal ImageXpress Ultra y se registra como porcentaje (%) de células positivas (núcleos).

Actividad del canal iónico Kv11.1 (hERG)

20 En este ensayo, se estudia un posible efecto *in vitro* de los compuestos problema sobre la corriente del canal iónico Kv11.1 (hERG) que media en la corriente de potasio cardiaca rectificadora retardada (IKr) de activación rápida. El ensayo se lleva a cabo en una línea celular de riñón embrionario humano (HEK293) transfectada con Kv11.1 (hERG) estable mediante una técnica de fijación en parche de membrana (*patch clamp*) de célula completa a temperatura ambiente.

25 Se utiliza el bloqueante del canal iónico Kv11.1 (hERG) quinidina como compuesto de referencia. Los efectos de los compuestos problema y la quinidina se normalizan con respecto al vehículo control correspondiente. Los registros de células completas se llevan a cabo con un dispositivo de *patch clamp* automático (Patchliner™, Nanion Technologies, Múnich). De este modo, las mediciones de *patch clamp* se ejecutan en chips recubiertos de silicato con un orificio de un diámetro definido. Las soluciones, suspensión celular y compuestos se aplican mediante una aguja de pipeta laminada de Teflón mediante canales laminados de silicato microfluidicos. Los amplificadores de *patch clamp* comerciales (EPC10, HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH, Alemania) se utilizan para los registros de *patch clamp*. Las células HEK293 que expresan de manera estable el gen hERG se mantienen a -80 mV. La inhibición en estado de equilibrio de la corriente de potasio de Kv11.1 (hERG) debido a la aplicación de un compuesto problema/de referencia se mide utilizando un patrón de pulso con amplitudes fijas: 51 ms/-80 mV, 500 ms/+40 mV, 500 ms/-40 mV, 200 ms/-80 mV. El protocolo de voltaje específico de hERG se repite a intervalos de 10 s. La corriente de fuga se resta mediante una sustracción de fugas P4. Las células se resuspenden en una solución de *patch clamp* extracelular (EC) y se aplican a un chip. Tras retener la célula, la EC se intercambia por una solución potenciadora de sellado (SE) para mejorar el procedimiento de sellado. Cuando se alcanza la configuración de célula completa, se elimina el potenciador de sellado mediante la aplicación de EC. Se inicia el registro en la EC durante 1,5 min. A continuación, se aplica DMSO (vehículo control: DMSO al 0,1 %) y se mide la corriente control durante 3 min. Tras el control de la corriente en estado de equilibrio, el compuesto problema se aplica dos veces a la misma concentración y se mide la cola del estímulo cada 3,5 min. Para la determinación de una relación con la concentración, se aplica el compuesto problema como una curva de concentración-respuesta y cada concentración se mide durante 5 min. El compuesto de referencia quinidina se trata de la misma forma. El efecto sobre la actividad del canal iónico Kv11.1 (hERG) se evalúa a partir de la amplitud de la cola del estímulo monitorizada a -40 mV (corriente de interés, Cdl). Los resultados se calculan a partir de los últimos trazados de la corriente registrados. Los cambios en la actividad del canal iónico Kv11.1 (hERG) entre el valor de control, definido como el 100 % de la actividad del canal iónico Kv11.1 (hERG), la aplicación del compuesto problema y la aplicación de quinidina se notifican como porcentaje de cambio del valor control de la Cdl. Se recoge una alícuota del compuesto problema para la verificación de la concentración durante el registro. La muestras se mide inmediatamente mediante HPLC y se calcula la concentración final del compuesto en el ensayo según una curva de calibración.

50 Datos farmacológicos

Tabla 1

Inhibición (IC₅₀) de ATR-ATRIP;

Ensayo celular de pCHK1;

Actividad del canal iónico Kv11.1 (hERG)

ES 2 954 572 T3

N.º de compuesto	ATR-ATRIP IC ₅₀ [M]	pCHK1 IC ₅₀ [M]	Ki de hERG (nM/% de efecto a conc.)
1	2,3	xxx	>30 000/-28 % del efecto a 30 µM
2	0,8	xxx	>10 000/-3 % del efecto a 10 µM
3	0,9	xxx	
4	0,8	xxx	>10 000/-12 % del efecto a 10 µM
5	3,5	xxx	>10 000/-22 % del efecto a 10 µM
6	8,9	xx	
7	2,3	xxx	>10 000/-16 % del efecto a 10 µM
8	2,1	xxxx	>10 000/-6 % del efecto a 10 µM
9	4,1	xxx	
10	1,9	xxx	
11	0,9	xxx	>10 000/-5 % del efecto a 10 µM
12	0,8	xx	
13	1,4	xx	
14	99,0	x	
15	0,6	xxx	>10 000/-24 % del efecto a 10 µM
16	67,0	x	
17	3,6	xxx	>10 000/5 % del efecto a 10 µM
18	6,2	xx	>10 000/-14 % del efecto a 10 µM
19	3,4	xxx	>10 000/-6 % del efecto a 10 µM
20	1,2	xxx	>10 000/-11 % del efecto a 10 µM
21	510,0		
22	3,3	xx	
23	1,0	xxx	
24	28,0	xx	
25	4,3	xxx	>10 000/-1 % del efecto a 10 µM
26	0,8	xxx	>30 000/-24 % del efecto a 30 µM
27	10,0	xx	
28	5,3	xx	
29	5,4	x	

ES 2 954 572 T3

30	15,0	xx	
31	33,0	xx	
32	20,0	x	
33	16,0	xx	
34	6,1	xxx	>10 000/-1 % del efecto a 10 µM
35	0,5	xxx	>10 000/-23 % del efecto a 10 µM
36	0,6	xxx	>10 000/-9 % del efecto a 10 µM
37	7,9	xx	
38	4,3	xx	
39	7,9	xx	
40	50,6	xx	>10 000/9 % del efecto a 10 µM
41	1,3	xxx	
42	0,3	xxxx	>30 000/-26 % del efecto a 30 µM
43	3,9	xx	
44	4,2	xx	
45	1800,0		
46	25,0	x	
47	89,0	x	
48	2,0	xxx	>10 000/-32 % del efecto a 10 µM
49	1,8	xxx	>10 000/-18 % del efecto a 10 µM
50	1,3	xxxx	>10 000/-17 % del efecto a 10 µM
51	1,2	xx	
52	1,4	xxx	
53	58,0	x	
54	2,2	xxx	>10 000/-2 % del efecto a 10 µM
55	0,7	xxx	>10 000/-14 % del efecto a 10 µM
56	25,0	x	
57	150,0	x	
58	10,0	xx	
59	21,0	x	
60	32,0	x	

ES 2 954 572 T3

61	0,6	xxx	>30 000/-12 % del efecto a 30 µM
62	22,0	x	
63	27,0	xx	
64	51,0	x	
65	5,8	xx	
66	1,9	xxxx	
67	0,8	xxx	>10 000/-12 % del efecto a 10 µM
68		xxx	>30 000/-35 % del efecto a 30 µM
69		xxx	>30 000/-29 % del efecto a 30 µM
70	2,2	xxx	>10 000/-20 % del efecto a 10 µM
71		xxx	>10 000/-16 % del efecto a 10 µM
72		xxx	
73	28,0	xx	
74	17,0		
75	21,0	xx	
76	28,0	xx	
77	58,0	x	
78		xxx	>30 000/-12 % del efecto a 30 µM
79		xxx	
80		xx	
81	3	xx	
82	0,8	xx	
83		x	
84		xxx	
85	21	x	
86	24	x	
87	0,4	xxx	
88		x	
89	0,9	x	

pCHK1:

<10 nM = xxxx xxx: 10-100 nM xx: 100-1000 nM x: 1000-10 000 nM

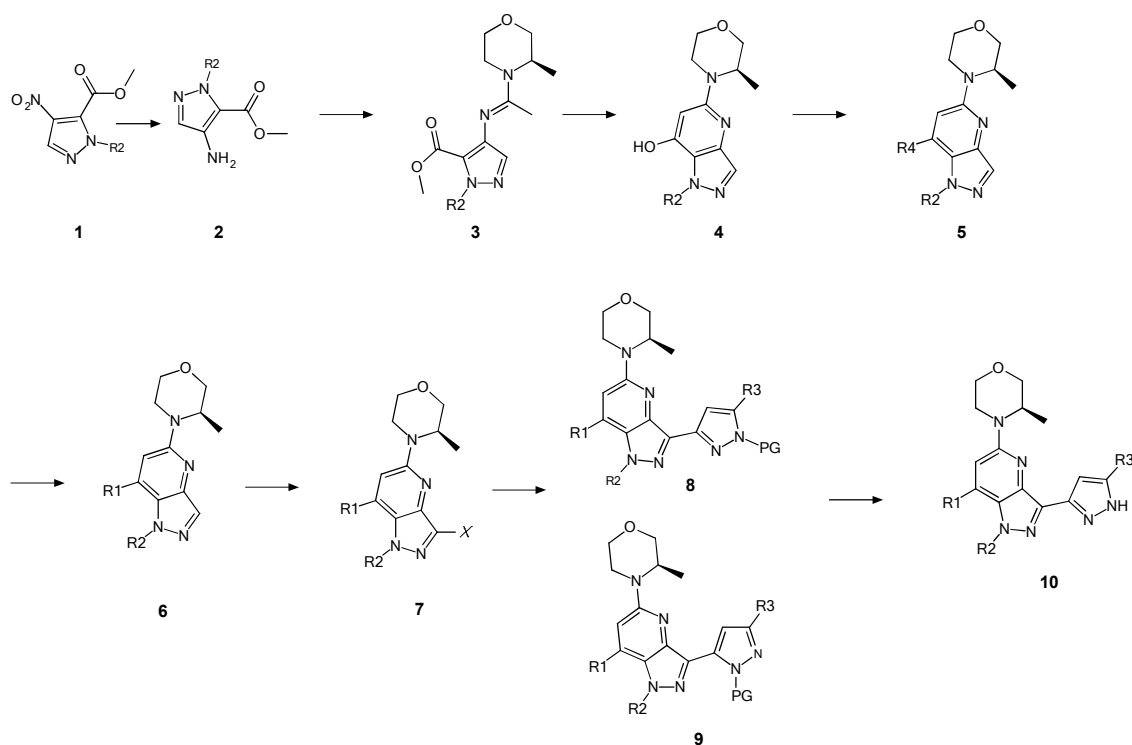
Los compuestos mostrados en la tabla 1 son compuestos especialmente preferidos según la invención.

5

Descripción del esquema de síntesis y de los ejemplos de compuestos:

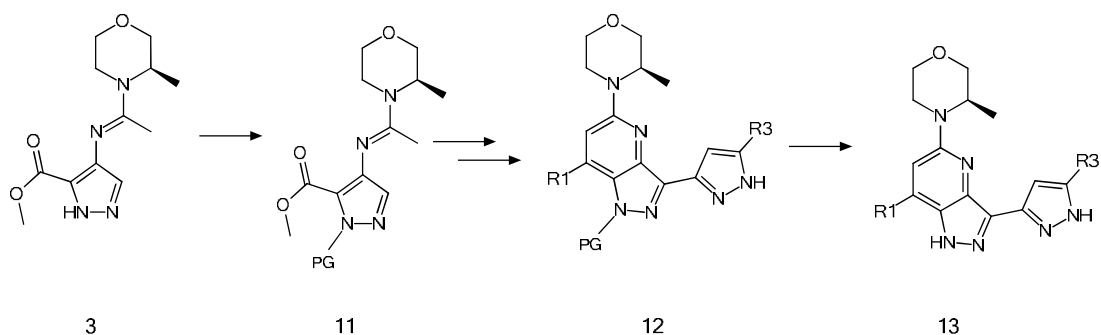
En las fórmulas siguientes «abs» significa la estereoquímica absoluta según se indica.

Los derivados de azaindazol pueden sintetizarse según el esquema 1.

10 **Esquema 1: Ruta de síntesis de azaindazol 10**

El nitro pirazol sustituido en 1' **1** puede reducirse con H₂/PdC, Fe o SnCl₂ a amina **2**. La formación de imina **3** puede llevarse a cabo mediante reacción con acetilmorfolina con cloruro de fosforilo. La ciclación a azaindazol **4** es posible en condiciones básicas, como con LiHMDS. A continuación, el grupo hidroxi puede convertirse en un grupo saliente, como Tf o Cl, para obtener **5** (R4 = grupo saliente). Una reacción de tipo Suzuki produce azaindazol **6**. Es posible la halogenación a un compuesto **7** con NIS o NBS. Una reacción de tipo Suzuki con el pirazol protegido da lugar a una derivado protegido en 1' o 2' **8** o **9**. Tras la desprotección puede aislarse el azaindazol **10**.

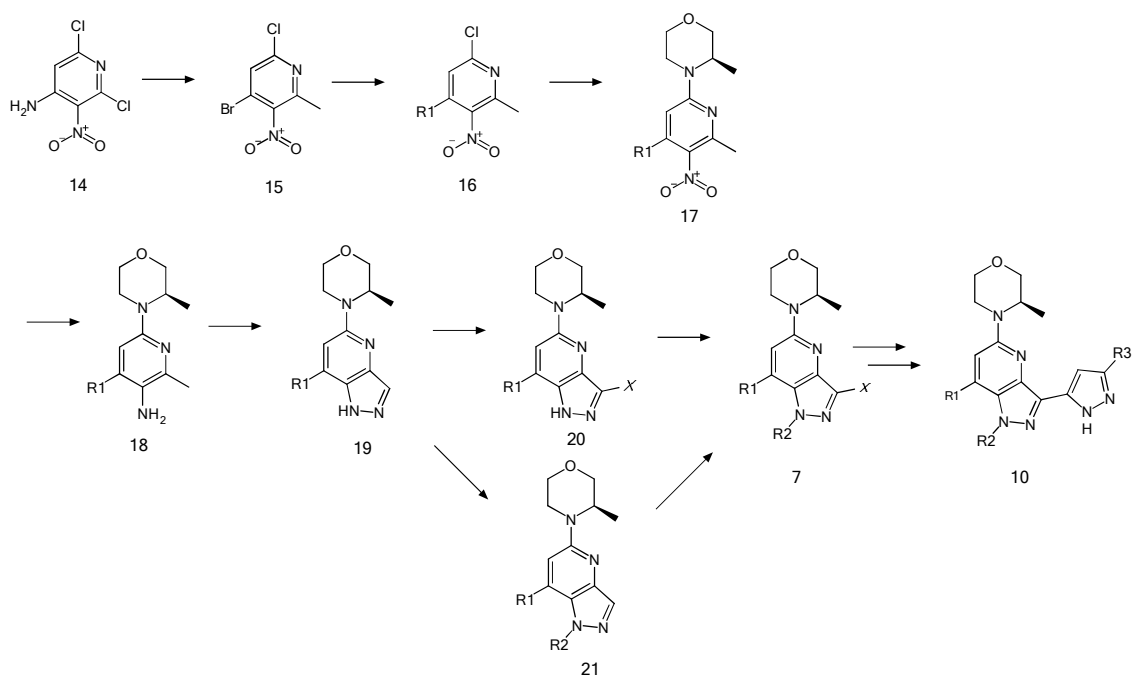
20 Los derivados de azaindazol no sustituidos pueden sintetizarse según el esquema 2.



Esquema 2: Ruta de síntesis de azaindazol no sustituido **13**

- 5 Empezando a partir de **3** ($R_2=H$), puede introducirse un grupo protector en el núcleo azaindazol a **11**. Las etapas siguientes son como se describe en el esquema 1. El grupo protector puede eliminarse en la última etapa a partir de **12** para obtener el azaindazol no sustituido **13**.

En el esquema 3 se describe una ruta alternativa a los derivados azaindazol empezando a partir de derivados piridina.

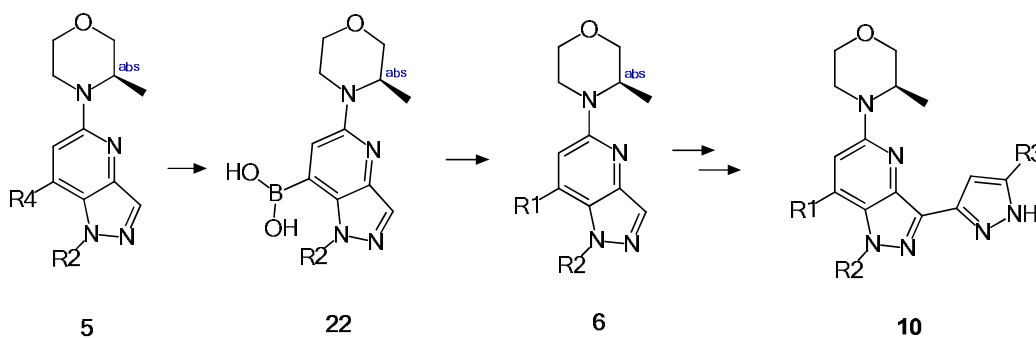


10

Esquema 3: Ruta de síntesis de azaindazol alternativa **10**

- 15 La 2,6-dicloro-3-nitropiridin-4-amina **14** puede someterse a bromación en condiciones de Sandmeyer para obtener **15**. Una reacción de tipo Suzuki lleva a **16**. Puede introducirse metilmorfolina en **17** en condiciones de Buchwald o mediante sustitución aromática nucleofílica en condiciones básicas. El grupo nitro puede reducirse con H_2/PdC , Fe o $SnCl_2$ a amina **18**. La ciclación a **19** es posible con nitrito de sodio en ácido acético. Este compuesto puede halogenarse con NBS, NIS, Br_2 o I_2 para obtener **20** y alquilación a **7**. Alternativamente, puede prepararse **7** a partir de **19** mediante alquilación a **21** y halogenación con NBS o NIS. Las etapas de **7** a **10** son como se describe en el esquema 1.

Los derivados de azaindazol también pueden sintetizarse según el esquema 4.



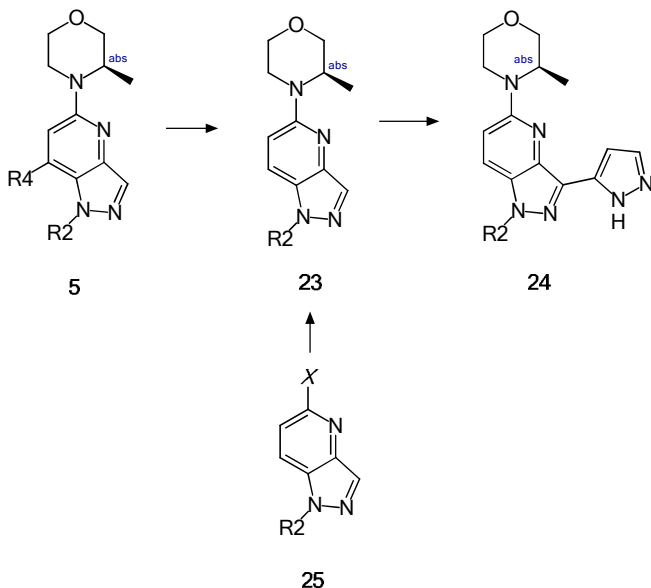
5

Esquema 4: Reacción de tipo Suzuki alternativa para obtener azaindazol **6** y posteriormente a **10**.

El azaindazol **5** puede convertirse en ácido borónico **22**. La reacción de tipo Suzuki produce **6** que puede reaccionar para obtener **10** como se describe en el esquema 1.

10

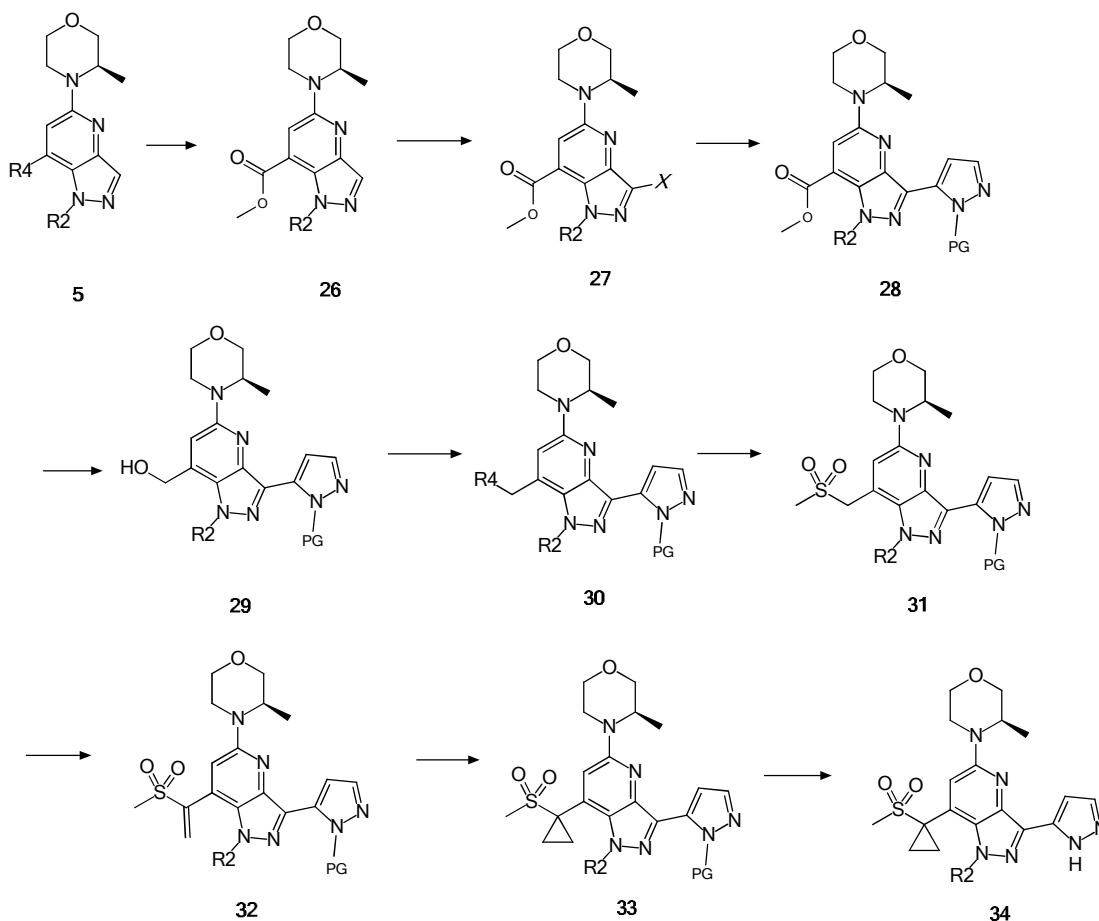
Los derivados azaindazol sin sustitución en R¹ (R¹=H) pueden sintetizarse según el esquema 5.



Esquema 5: Ruta de síntesis de azaindazol **24**

15 Empezando a partir de azaindazol **5** con PdCl₂ y un ligando fosfina, como dppf, puede prepararse azaindazol **23**. Alternativamente, azaindazol **25** puede reaccionar en condiciones de Buchwald para obtener azaindazol **23**. Las etapas de reacción hasta **24** son como en el esquema 1 descrito para la síntesis de azaindazol **10**.

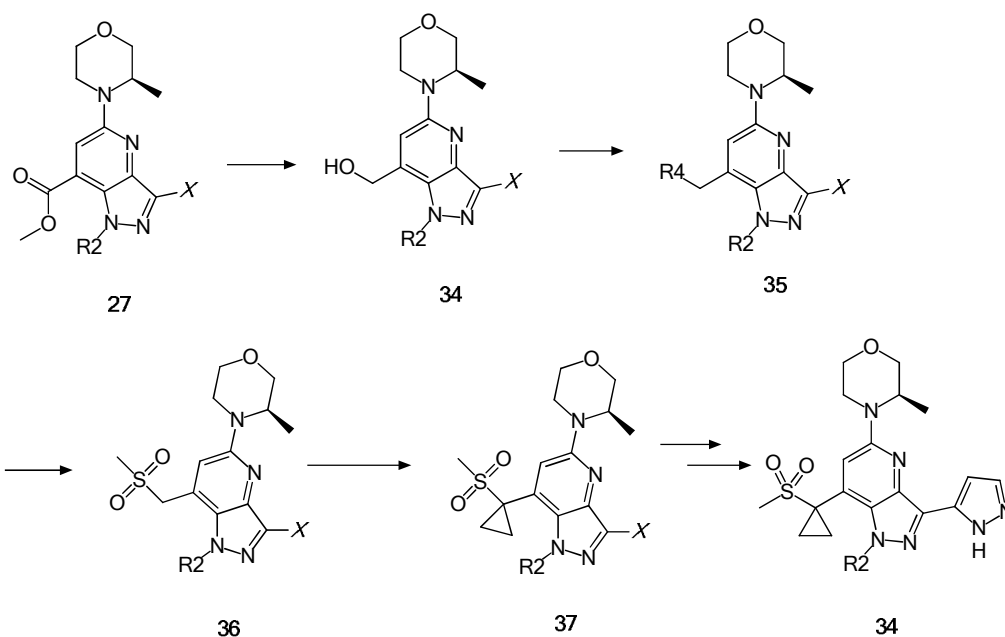
En el esquema 6 se describe una ruta de síntesis alternativa a azaindazol **34**.



Esquema 6: Ruta de síntesis de azaindazol ciclopropilo **35**

- 5 Azaindazol **5** puede carbonilarse a **26** que puede halogenarse con NBS o NIS para obtener **27**. La reacción de tipo Suzuki produce azaindazol **28**. La reducción de éster con, por ejemplo, LiBH_4 da lugar al alcohol **29** que puede transformarse en un grupo saliente, como Tf o Cl, para obtener **30** (R_4 = grupo saliente). R_4 puede intercambiarse con sulfonato para obtener la sulfona **31**. Con (dimetilamino)metil dimetilamina puede sintetizarse el alqueno **32**.
 10 La reacción con yoduro de metanosulfonilo se obtiene la ciclopropil sulfona **33**. Tras la desprotección del pirazol, puede aislarse el azaindazol **34**.

El derivado ciclopropil azaindazol **34** puede sintetizarse alternativamente como se describe en el esquema 7.

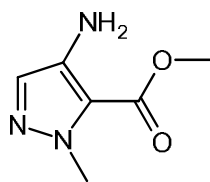


Esquema 7: Ruta de síntesis alternativa para derivados ciclopropil azaindazol

- 5 El azaindazol **27** puede reducirse, por ejemplo, con LiBH_4 al alcohol **34** que puede transformarse en un grupo saliente, como Tf o Cl, para obtener **35** (R_4 = grupo saliente). R_4 puede intercambiarse con sulfonato para obtener la sulfona **36**. La reacción con dibromoetano o dicloroetano da lugar al ciclopropilo **37** que puede convertirse mediante síntesis en azaindazol **34** según se ha descrito en los esquemas de reacción anteriores.

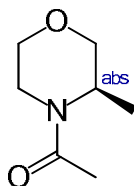
Elementos estructurales

- 10 4-Amino-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



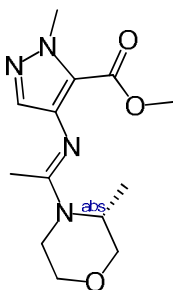
- 15 Se resuspendieron 1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (10 g; 51,31 mmol; 1 eq.) y paladio carbono (11,50 g; 103 mmol; 2,00 eq.) en metanol (100 ml). La solución resultante se agitó bajo atmósfera de H_2 durante 16 h a 25 °C. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método A). Se aisló 4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo como un sólido de color rosa (9 g, cuant); CL/EM (método J): tR 0,641 min, $[\text{MH}]^+$ 156,1 m/z.

1-[(3R)-3-Metilmorfolin-4-il]etan-1-ona



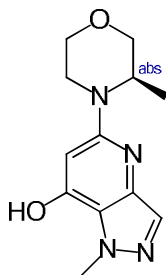
- 5 Se disolvieron (3R)-3-metilmorfolina (12 g; 112,71 mmol), carbonato de potasio (86,08 g; 591,70 mmol; 5,25 eq.) en diclorometano (280 ml) y se agitó durante 30 min a 0 °C. A esta mezcla se añadió cloruro de acetilo (32,60 g; 395 mmol; 3,50 eq.). La solución resultante se agitó durante 16 h a 25 °C. Los sólidos se eliminaron mediante filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener 1-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]etan-1-ona como un aceite de color amarillo (15 g, 88 %); CL/EM (método J): tR 1,151 min, [MH]⁺ 144,0 m/z.

1-Metil-4-[(E)-{1-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]etiliden}amino]-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



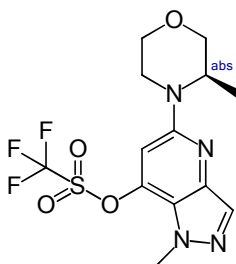
- 10 Se disolvieron 4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (9 g; 52,21 mmol) y 1-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]etan-1-ona (15 g; 94,28 mmol; 1,81 eq.) en DCE (200 ml; 2,40 mol) y se agitó a 0 °C durante 0,5 h. A esta mezcla se añadió cloruro de fosforilo (40 g; 247,95 mmol; 4,75 eq.). La solución resultante se agitó durante 16 h a 40 °C. A continuación, la reacción se detuvo mediante la adición de 20 ml de NH₄Cl. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método B).
15 Se aisló 1-metil-4-[(E)-{1-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]etiliden}amino]-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo como un sólido de color amarillo (11 g, 68 %); CL/EM (método J) tR: 0,664 min, [MH]⁺ 281,2.

1-Metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ol



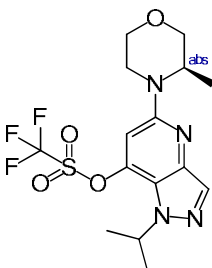
- 20 Se disolvió 1-metil-4-[(E)-{1-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]etiliden}amino]-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (11 g; 35,32 mmol; 1 eq.) en DMF (300 ml). La solución se agitó durante 30 min a 0 °C. A esta se añadió LiHMDS (100 ml; 6,19 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a 0 °C en un baño de agua con hielo. A continuación, la reacción se detuvo mediante la adición de NH₄Cl ac. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío.
25 El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método A) y se recristalizó con acetato de etilo. Se obtuvo 1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ol como un sólido incoloro (6 g, 68 %); CL/EM (método B): tR 1,458 min, [MH]⁺ 249,2.

Trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ilo



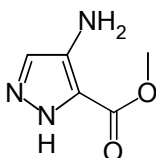
- 5 Se combinaron 1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ol (6 g; 21,75 mmol; 1,00 eq), DCM (700 ml), DIEA (20,26 g; 148,92 mmol; 3,16 eq.) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometano)sulfonilmetano-sulfonamida (37,39 g; 99,43 mmol; 2,11 eq.) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método C). Se aisló trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ilo como un aceite de color amarillo (18 g, 90 %); CL/EM (método L): tR 0,978 min, [MH]⁺ 381,0.

Éster 1-isopropil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico



- 10 Se preparó el elemento estructural éster 1-isopropil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico de forma análoga a los elementos estructurales anteriores. Se aisló el éster 1-isopropil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico como un sólido de color marrón (105 mg, 86 %); CL/EM (método F): tR 2,781 min; [MH]⁺ 409,1 m/z.

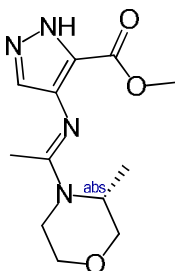
Éster metílico del ácido 4-amino-2H-pirazol-3-carboxílico



15

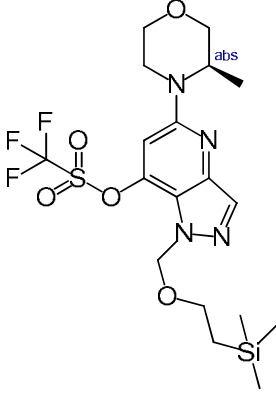
Se resuspendieron éster metílico del ácido 4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (3 g; 0,017 mol) y Pd-C al 5 % (0,75 g) en metanol (30 ml) y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 14 h a TA. La suspensión se filtró y el solvente se eliminó al vacío. Se aisló éster metílico del ácido 4-amino-2H-pirazol-3-carboxílico como un sólido de color rosa pálido (2,4 g; cuant); CL/EM (método F) tR 0,363 min; [MNa]⁺ 164,1 m/z.

- 20 Éster metílico del ácido 4-[1-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-et-(E)-ilidenamino]-2H-pirazol-3-carboxílico



se ajustó el pH a 7 con HCl 2 N y solución de cloruro de amonio saturada y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinada se secaron, filtraron y evaporaron. Se aisló 5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ol como un aceite de color amarillo (182 mg, 95 %); CL/EM (método F): tR 2,28 min; [MH]⁺ 365,2 m/z.

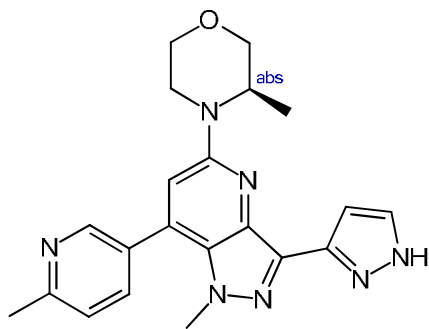
- 5 Éster 5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico



- 10 Se disolvió 5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ol (50 mg; 0,137 mmol; 1,0 eq.) en DCM (1 ml) y se añadió trietilamina (34,226 μ l; 0,247 mmol; 1,80 eq.). La mezcla de reacción se enfrió hasta 5 °C, se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (41 μ l; 0,247 mmol; 1,80 eq.), se agitó durante 1 hora y se dejó atemperar a TA. La solución de reacción se extrajo con DCM y agua y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. Se aisló éster 5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ílico del ácido trifluoro-metanosulfónico como un sólido de color marrón anaranjado (61 mg, 90 %). CL/EM (método F): tR 3,006 min, [MH]⁺ 497,1 m/z.
- 15

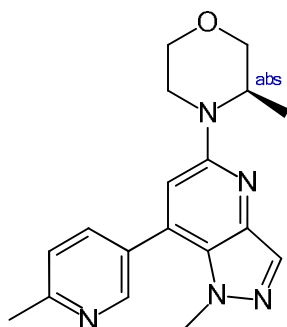
Ejemplos

Ejemplo 1: 1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-7-(6-metil-piridin-3-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (1)



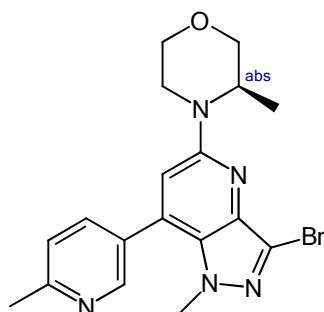
20

Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 1: (3R)-3-metil-4-[1-metil-7-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina



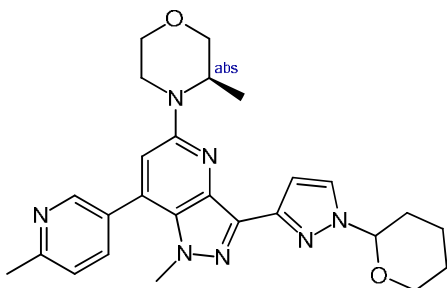
- 5 Se resuspendieron trifluorometanosulfonato de 1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ilo (1 g; 2,37 mmol; 1,0 eq.), ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico (680 mg; 4,72 mmol; 1,99 eq.), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (210 mg; 0,23 mmol; 0,10 eq.) y carbonato de sodio (790 mg; 7,08 mmol; 2,99 eq.) en DMF (12 ml) y agua (3 ml). La mezcla de reacción final se calentó a 100 °C durante 1 h en el microondas. Se aisló (3R)-3-metil-4-[1-metil-7-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina como un sólido de color amarillo (600 mg, 70 %).

- 10 Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 1: (3R)-4-[3-bromo-1-metil-7-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina



- 15 Se disolvieron (3R)-3-metil-4-[1-metil-7-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina (12 g; 33,40 mmol; 1 eq.) y NBS (9,39 g; 50,12 mmol; 1,50 eq.) en MeCN (480 ml) y se agitó durante 1 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método E). Se aisló (3R)-4-[3-bromo-1-metil-7-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina como un sólido de color amarillo (15 g, 100 %).

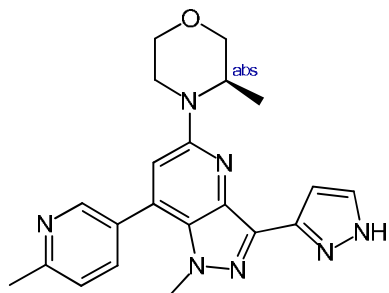
Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 1: (3R)-3-metil-4-[1-metil-7-(6-metilpiridin-3-il)-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina



- 20 Se resuspendieron (3R)-4-[3-bromo-1-metil-7-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina (1,20 g; 2,68 mmol; 1,0 eq.), 1-(oxan-2-il)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,36 g; 8,06 mmol; 3 eq.), Pd(pph₃)₄ (340 mg; 0,26 mmol; 0,10 eq.) y carbonato de sodio (900 mg; 8,07 mmol; 3 eq.) en tetrahidrofurano (12 ml), agua (3 ml; 158,20 mmol; 58,93 eq.). La solución resultante se agitó durante 1 h a 90 °C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío.

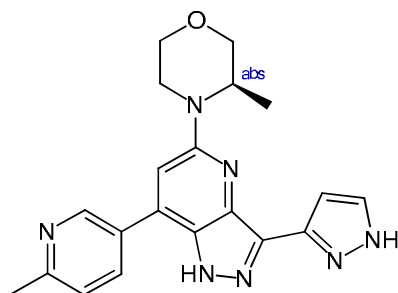
El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método E). Se aisló (3R)-3-metil-4-[1-metil-7-(6-metilpiridin-3-il)-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina como un sólido de color amarillo (700 mg, 50 %).

5 Ejemplo 1: 1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-7-(6-metil-piridin-3-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (1)

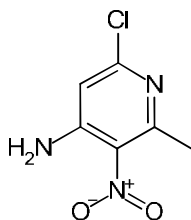


10 Se disolvió (3R)-3-metil-4-[1-metil-7-(6-metilpiridin-3-il)-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina (10 g; 19,00 mmol; 1 eq.) en HCl metanólico (200 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a 25 °C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa. Se aisló 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-7-(6-metil-piridin-3-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina como un sólido de color amarillo (2 g, 28 %); punto de fusión: 118-120 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,81 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,89 - 6,81 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,07 - 3,90 (m, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,62 - 3,48 (m, 1H), 3,23 (td, J = 12,5, 11,7, 3,7 Hz, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,58 (d, J = 2,8 Hz, 4H), 2,02 (d, J = 2,7 Hz, 0H), 1,21 (dd, J = 6,9, 2,6 Hz, 3H); CL/EM (método A) tR 1,338 min, [MH]⁺ 390,0.

Ejemplo 2: 5-((R)-3-Metil-morfolin-4-il)-7-(6-metil-piridin-3-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (2)

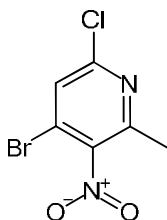


Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 2: 6-cloro-2-metil-3-nitropiridin-4-amina



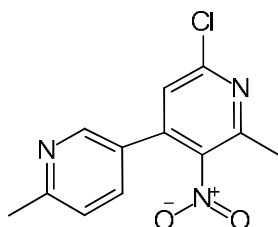
20 Se disolvieron 2,6-dicloro-3-nitropiridin-4-amina (1 g; 4,33 mmol; 1 eq.), Pd(PPh₃)₄ (557 mg; 0,46 mmol; 0,11 eq.) y AlMe₃ (2,64 ml; 23,94 mmol; 5,53 eq.) en DMF (15 ml) y se agitó durante 3 h a 70 °C. La reacción se detuvo mediante la adición de 50 ml de hielo/sal. Los sólidos se recogieron mediante filtración. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método B). Se aisló 6-cloro-2-metil-3-nitropiridin-4-amina como un sólido de color amarillo (500 mg, 55 %).

Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 2: 4-bromo-6-cloro-2-metil-3-nitropiridina



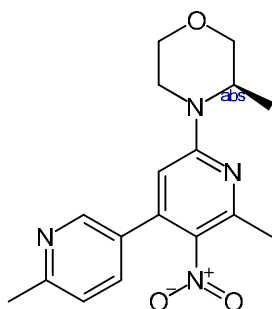
- 5 Se disolvió 6-cloro-2-metil-3-nitropiridin-4-amina (1 g; 4,80 mmol; 1 eq.), CuBr₂ (1601,79 mg; 6,81 mmol; 1,42 eq.) y tBuONO (697,86 mg; 6,43 mmol; 1,34 eq.) en MeCN (20 ml) y se agitó durante 2 h a 65 °C. El valor de pH de la solución se ajustó a 2 con cloruro de hidrógeno. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método F). Se aisló 4-bromo-6-cloro-2-metil-3-nitropiridina como un sólido de color amarillo (1 g, 75 %).

Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 2: 6-cloro-2-metil-4-(6-metilpiridin-3-il)-3-nitropiridina



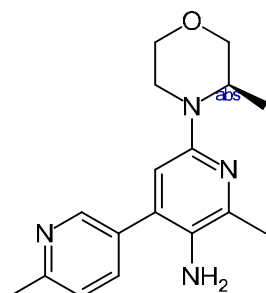
- 10 Se disolvieron 4-bromo-6-cloro-2-metil-3-nitropiridina (500 mg; 1,79 mmol; 1 eq.), ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico (326,75 mg; 2,15 mmol; 1,20 eq.), Pd(pPh₃)₂Cl₂ (130 mg; 0,18 mmol; 0,10 eq.) y carbonato de sodio (604,65 mg; 5,42 mmol; 3,03 eq.) en dioxano (2 ml), agua (0,4 ml) y se agitó durante 3 h a 80 °C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método G). Se aisló 6-cloro-2-metil-4-(6-metilpiridin-3-il)-3-nitropiridina como un sólido de color amarillo (400 mg, 76 %).
- 15

Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 2: (3R)-3-metil-4-[6-metil-4-(6-metilpiridin-3-il)-5-nitropiridin-2-il]morfolina



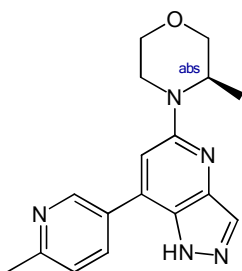
- 20 Se disolvieron 6-cloro-2-metil-4-(6-metilpiridin-3-il)-3-nitropiridina (500 mg; 1,71 mmol; 1 eq.), (3R)-3-metilmorfolina (230,16 mg; 2,05 mmol; 1,20 eq.), DIPEA (696,53 mg; 5,12 mmol; 3 eq.) en DMA (25 ml) y se agitó durante 16 h a 110 °C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. Se aisló (3R)-3-metil-4-[6-metil-4-(6-metilpiridin-3-il)-5-nitropiridin-2-il]morfolina como un producto sin procesar y se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 2: 2-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(6-metilpiridin-3-il)piridin-3-amina



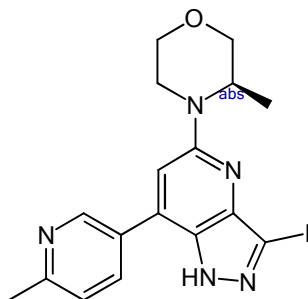
5 Se disolvieron (3R)-3-metil-4-[6-metil-4-(6-metilpiridin-3-il)-5-nitropiridin-2-il]morfolina (200 mg; 0,55 mmol; 1 eq.), Fe (170 mg; 2,89 mmol; 5,28 eq.) y NH₄Cl (170 mg; 3,02 mmol; 5,51 eq.) en agua (10 ml) e i-propanol (10 ml) y se agitó durante 5 h a 70 °C. Los sólidos se eliminaron mediante filtración. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método H). Se aisló 2-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(6-metilpiridin-3-il)piridin-3-amina como un sólido de color amarillo (70 mg, 38 %).

10 Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 2: (3R)-3-metil-4-[7-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina



15 Se disolvieron 2-metil-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-4-(6-metilpiridin-3-il)piridin-3-amina (480 mg; 1,45 mmol; 1 eq.) y NaNO₂ (95,69 mg; 1,32 mmol; 0,91 eq.) en AcOH (96 ml) y se agitó durante 2 h a 25 °C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método B). Se aisló (3R)-3-metil-4-[7-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina como un sólido de color amarillo (100 mg, 20 %).

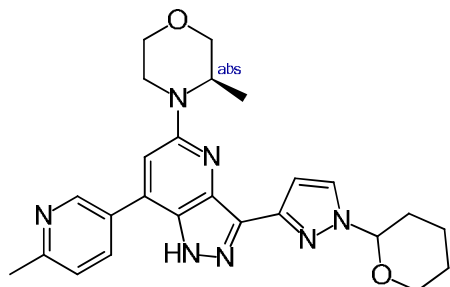
20 Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 2: (3R)-4-[3-yodo-7-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina



25 Se disolvieron (3R)-3-metil-4-[7-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina (100 mg; 0,29 mmol; 1 eq.), hidróxido de potasio (59,96 mg; 1,02 mmol; 3,49 eq.) e I₂ (150,01 mg; 0,56 mmol; 1,93 eq.) en metanol (10 ml) y se agitó durante 16 h a 25 °C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método I). Se

aisló (3R)-4-[3-yodo-7-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina como un sólido de color amarillo (90 mg, 64 %).

Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 2: (3R)-3-metil-4-[7-(6-metilpiridin-3-il)-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina

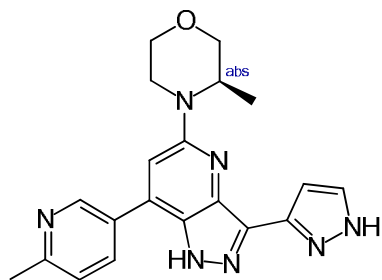


5

Se combinaron (3R)-4-[3-yodo-7-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina (90 mg; 0,19 mmol, 1,0 eq.), 1-(oxan-2-il)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (180 mg; 0,58 mmol; 3,13 eq.), Pd(PPh₃)₄ (27 mg; 0,02 mmol; 0,12 eq.), agua (3 ml), tetrahidrofurano (12 ml) y carbonato de sodio (65 mg; 0,58 mmol; 3,13 eq.) y la solución resultante se agitó durante 1 h a 80 °C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método B). Se aisló (3R)-3-metil-4-[7-(6-metilpiridin-3-il)-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina como un sólido de color amarillo (75 mg, 77 %).

10

Ejemplo 2: 5-((R)-3-Metil-morfolin-4-il)-7-(6-metil-piridin-3-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (2)



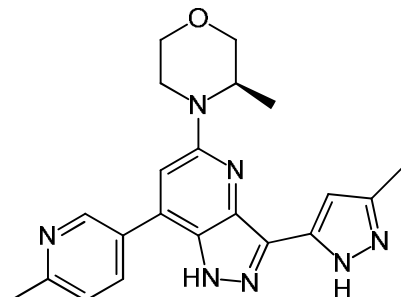
15

Se disolvió (3R)-3-metil-4-[7-(6-metilpiridin-3-il)-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina (70 mg; 0,14 mmol; 1,0 eq.) en cloruro de sodio en metanol (3 ml) y se agitó durante 1 h a 25 °C. El valor de pH de la solución se ajustó a 9 con bicarbonato de sodio (0,5 ml mol/l). La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa. Se aisló 5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-7-(6-metil-piridin-3-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina como un sólido de color amarillo (4 mg, 8 %); punto de fusión 180-182 °C; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,31 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,08 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 11,3, 3,4 Hz, 1H), 3,80-3,66 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,25-3,13 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método B): tR 1,544 min, [MH]⁺ 376,0.

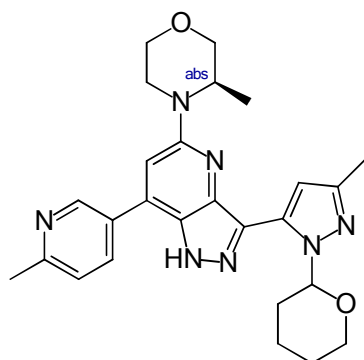
20

Ejemplo 3: (3R)-3-Metil-4-[3-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-7-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina (3)

Absoluto

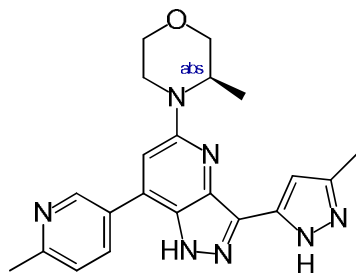


5 Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 3: 5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-7-(6-metil-piridin-3-il)-3-[5-metil-2-(tetrahidro-piran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



10 Se disolvieron (3R)-4-[3-yodo-7-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina (56 mg; 0,114 mmol; 0,789 eq.) y (3R)-4-[3-yodo-7-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina (15 mg; 0,031 mmol; 0,211 eq.) en tetrahidrofurano (1,42 ml) y agua (142,00 µl). Se añadieron ácido 1-BOC-3-metilpirazol-5-borónico (49 mg; 0,217 mmol; 1,5 eq.), carbonato de sodio (0,02 ml; 0,434 mmol; 3 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (20 mg; 0,017 mmol; 0,120 eq.). La suspensión de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora. Se añadieron 3-metil-1-(oxan-2-il)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (66,67 mg; 0,217 mmol; 1,5 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (20,04 mg; 0,017 mmol; 0,120 eq.) y se agitó a 80 °C durante 1 hora. El sólido se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente n-heptano/EtOAc) para obtener 35 mg (47,9 %) como un sólido de color marrón; CL/EM (método C): tR 0,946 min; [MH]⁺ 474,2.

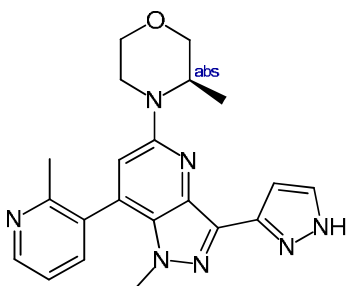
Ejemplo 3: (3R)-3-Metil-4-[3-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-7-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina (3)



20 Se disolvió 5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-7-(6-metil-piridin-3-il)-3-[5-metil-2-(tetrahidro-piran-2-il)-2H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (35 mg; 0,069 mmol; 1 eq.) en solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,86 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (método O). Se aisló (3R)-3-metil-4-[3-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-7-

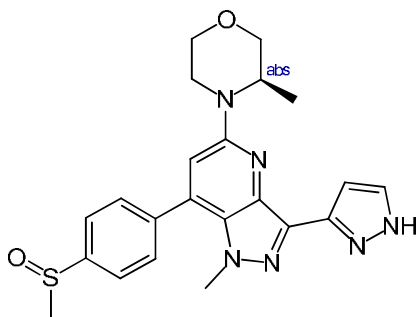
- 5 (6-metilpiridin-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]morfolina como un sólido de color amarillo (10 mg, 37 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆/90 °C) δ 9,09 – 9,04 (m, 1H), 8,37 – 8,32 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,56 – 4,49 (m, 1H), 4,10 – 4,03 (m, 1H), 4,01 – 3,96 (m, 1H), 3,76 – 3,71 (m, 2H), 3,58 (td, J = 11,5, 3,1 Hz, 1H), 3,32 – 3,23 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,23 (d, J = 6,7 Hz, 3H); CL/EM (método C): tR 0,821 min; [MH]⁺ 390,2.

Ejemplo 4: 1-Metil-5-((*R*)-3-metil-morfolin-4-il)-7-(2-metil-piridin-3-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (4)



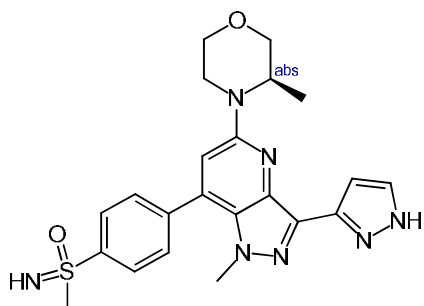
- 10 Se preparó 1-metil-5-((*R*)-3-metil-morfolin-4-il)-7-(2-metil-piridin-3-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (160 mg, 36 %), punto de fusión 228-230 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,24 (s, 1H), 8,64 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 7,83 (dt, J = 7,6, 2,1 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,13 - 3,94 (m, 2H), 3,82 - 3,62 (m, 2H), 3,62 - 3,49 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,18 (td, J = 12,7, 3,7 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 1,20 (dd, J = 6,7, 3,0 Hz, 3H); CL/EM (método D): tR 0,782 min, [MH]⁺ 390,2.

- 15 Ejemplo 5: 7-(4-Metanosulfinil-fenil)-1-metil-5-((*R*)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (5)

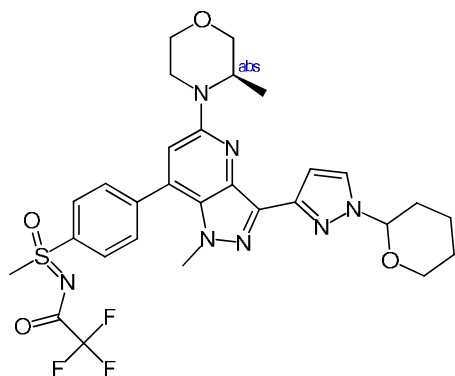


- 20 Se preparó 7-(4-metanosulfinil-fenil)-1-metil-5-((*R*)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (90 mg, 23 %); punto de fusión de 155-157 °C. RMN ¹H (metanol-*d*₄): δ 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,47 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 11,3, 3,2 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,73 - 3,62 (m, 4H), 3,38 - 3,32 (m, 1H), 2,65 (s, 1H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 3H); CL/EM (método B): tR 1,993 min, [MH]⁺ 437,1.

Ejemplo 6: Imino(metil)(4-{1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il}-fenil)-lambda6-sulfanona (6)

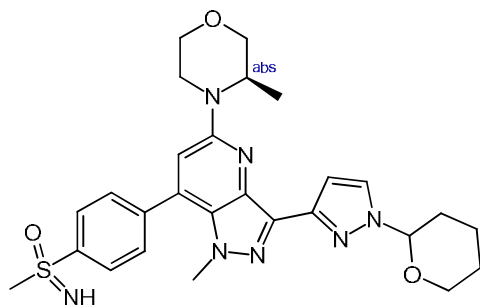


5 Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 6: 2,2,2-trifluoro-N-[metano(4-{1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il}benceno)sulfiniliden]acetamida



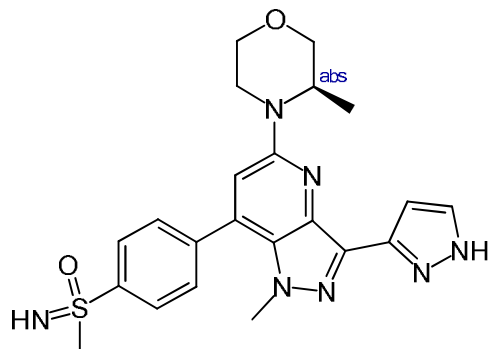
10 Se combinaron (3R)-4-[7-(4-metanosulfinilfenil)-1-metil-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina (70 mg; 0,12 mmol; 1 eq.), MgO (25,67 mg; 0,61 mmol; 5,0 eq.), diclorometano (5 ml), Rh₂(OAc)₄ (5,63 mg; 0,01 mmol; 0,10 eq.) y diacetato de fenilyoduro (82,05 mg; 0,24 mmol; 2 eq.) y la solución se agitó durante 12 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. Se aisló 2,2,2-trifluoro-N-[metano(4-[1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il}benceno)sulfiniliden]acetamida como un sólido de color amarillo (70 mg, 74 %) y se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

15 Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 6: (3R)-4-(7-[4-[imino(metano)sulfinil]fenil]-1-metil-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina



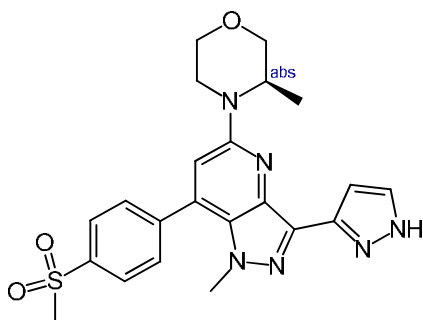
20 Se combinaron 2,2,2-trifluoro-N-[metano(4-[1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il}benceno)sulfiniliden]acetamida (70 mg, 0,08 mmol, 1,0 eq. 70 %) en metanol (5 ml) y carbonato de potasio (33,86 mg, 0,23 mmol, 3 eq.) y la solución se agitó durante 1 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. (3R)-4-(7-[4-[imino(metano)sulfinil]fenil]-1-metil-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina se aisló como un sólido de color amarillo (70 mg, cuant.) y se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Ejemplo 6: Imino(metil)(4-{1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il}fenil)-lambda6-sulfanona (6)



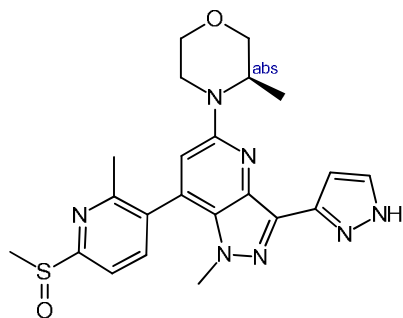
- 5 Se disolvió (3R)-4-(7-[4-[imino(metano)sulfinil]fenil]-1-metil-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-metilmorfolina (70 mg; 0,09 mmol; 1,0 eq.; 70 %) en cloruro de hidrógeno en dioxano (5 ml) y se agitó durante 1 h a 25 °C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa (método B). Se aisló imino(metil)(4-{1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il}fenil)-lambda6-sulfanona como un sólido de color amarillo (14 mg, 34 %); punto de fusión 180 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,17(sa, 1H) 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,56-4,41 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,02 (ddd, J = 24,4, 11,9, 3,1 Hz, 2H), 3,80-3,64 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,58-3,44 (m, 1H), 3,34-3,16 (m, 4H), 1,18 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CL/EM (método B): tR 1,857 min, [MH]⁺ 452,1.

- 15 Ejemplo 7: 7-(4-Metanosulfonyl-fenil)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]-piridina (7)

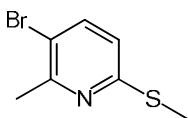


- 20 Se preparó 7-(4-metanosulfonyl-fenil)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]-piridina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (18 mg, 31 %); punto de fusión >300 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,09 (d, J = 90,7 Hz, 1H), 8,28-7,99 (m, 2H), 7,71 (d, J = 67,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,46 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,18-3,92 (m, 2H), 3,81-3,64 (m, 2H), 3,64-3,44 (m, 4H), 3,32 (s, 4H), 3,24-3,04 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,5 Hz, 3H); CL/EM (método F): tR 1,298 min, [MH]⁺ 453,1.

Ejemplo 8: 7-(6-Metanosulfinil-2-metil-piridin-3-il)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (8)



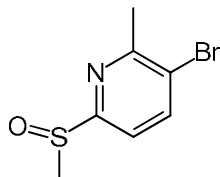
Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 8: 3-bromo-2-metil-6-(metilsulfanil)piridina



5

Se combinaron 3-bromo-6-fluoro-2-metilpiridina (3 g; 15,00 mmol; 1,0 eq.), DMF (300 ml) y (metilsulfanil)sodio (1,44 g; 19,52 mmol; 1,30 eq.) y se agitó durante 4 h a 0 °C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. Se aisló 3-bromo-2-metil-6-(metilsulfanil)piridina como un aceite de color amarillo (2,5 g; 69 %); CL/EM (método J): tR 1,324 min, [MH]⁺ 220,0.

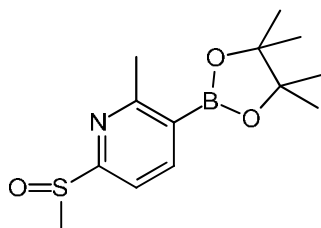
10 Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 8: 3-bromo-6-metanosulfinil-2-metilpiridina



15

Se combinaron 3-bromo-2-metil-6-(metilsulfanil)piridina (2,50 g; 10,32 mmol; 1,0 eq.), diclorometano (200 ml) y m-CPBA (1,87 g; 10,29 mmol; 1,0 eq.) y se agitó durante 2 h a 25 °C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método J). Se aisló 3-bromo-6-metanosulfinil-2-metilpiridina como un aceite de color amarillo (1,8 g; 67 %); CL/EM (método J): tR 0,937 min, [MH]⁺ 233,9.

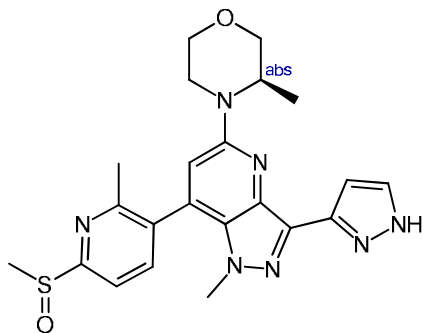
Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 8: 6-metanosulfinil-2-metil-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



20 Se combinaron 3-bromo-6-metanosulfinil-2-metilpiridina (1,80 g; 6,92 mmol; 1,0 eq.), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (7,77 g; 29,07 mmol; 4,20 eq.), dioxano (120 ml; 1,35 mol; 194,47 eq.), CH₃COOK (3 g; 29,04 mmol; 4,19 eq.) y Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (820 mg; 0,90 mmol; 0,13 eq.) durante 3 h a 25 °C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna

(método J). Se aisló 6-metanosulfinil-2-metil-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como un aceite de color amarillo (1,8 g; 83 %); CL/EM (método J): tR 1,131 min [MH]⁺ 282,1.

Ejemplo 8: 7-(6-Metanosulfinil-2-metil-piridin-3-il)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (8)

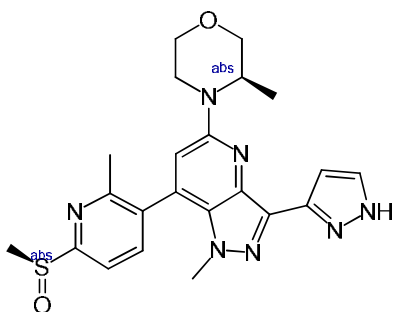


5

Se preparó 7-(6-metanosulfinil-2-metil-piridin-3-il)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (150 mg, 41 %); punto de fusión 174-176 °C; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,05 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,9, 3,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,44 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,09-3,96 (m, 2H), 3,80 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 3,64 (td, J = 11,8, 3,1 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,38-3,30 (m, 0H), 2,93 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,40 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 1,27 (dd, J = 6,7, 4,4 Hz, 3H); CL/EM (método E): tR 1,199 min, [MH]⁺ 452,0.

10

Ejemplo 9: (3R)-4-(7-{6-[(S)-Metanosulfinil]-2-metilpiridin-3-il}-1-metil-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-metilmorfolina (9)

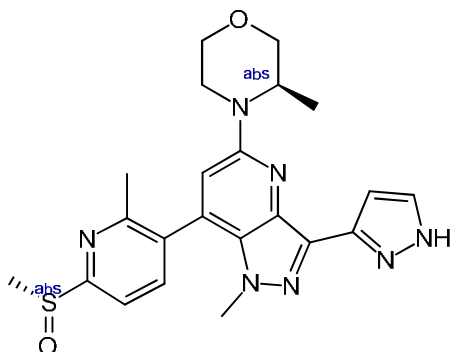


15

Se separaron los diastereoisómeros de (3R)-4-[7-(6-metanosulfinil-2-metilpiridin-3-il)-1-metil-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina mediante cromatografía quiral (ChiralPak AS-H con un sistema solvente de CO₂: 2-propanol + DEA al 0,5 % 60:40) para aislar (3R)-4-(7-{6-[(S)-metanosulfinil]-2-metilpiridin-3-il}-1-metil-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-metilmorfolina como un sólido de color amarillo (30 mg, 40 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 13,26 - 12,90 (m, 1H), 8,15 - 8,12 (m, 1H), 7,94 - 7,89 (m, 1H), 7,86 - 7,56 (m, 1H), 7,14 - 6,96 (m, 2H), 4,50 - 4,38 (m, 1H), 4,15 - 4,02 (m, 1H), 3,99 (dd, J = 11,4, 3,6 Hz, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 1H), 3,71 - 3,67 (m, 1H), 3,54 (td, J = 11,8, 3,0 Hz, 1H), 3,49 - 3,44 (m, 3H), 3,21 - 3,14 (m, 1H), 2,90 - 2,86 (m, 3H), 2,39 - 2,36 (m, 3H), 1,21 - 1,16 (m, 3H), CL/EM (método F): tR 2,017 min; [MH]⁺ 452,2.

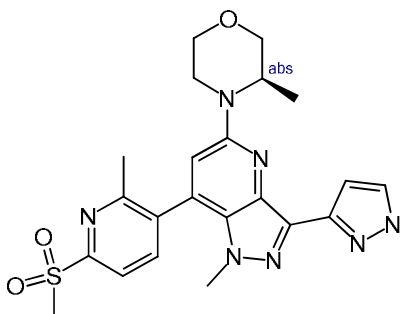
20

Ejemplo 10: (3R)-4-(7-{6-[(R)-Metanosulfinil]-2-metilpiridin-3-il}-1-metil-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]-piridin-5-il)-3-metilmorfolina (10)



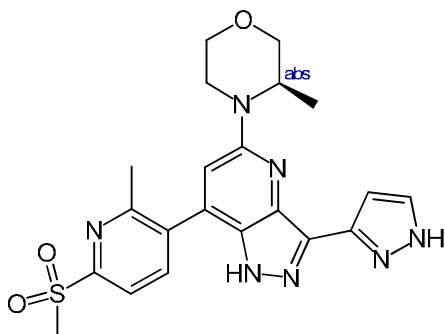
5 Se separaron los diastereoisómeros de (3R)-4-[7-(6-metanosulfinil-2-metilpiridin-3-il)-1-metil-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-3-metilmorfolina mediante cromatografía quiral (ChiralPak AS-H con un sistema
solvente de CO₂: 2-propanol + DEA al 0,5 % 60:40) para aislar (3R)-4-(7-{6-[(R)-metanosulfinil]-2-metilpiridin-3-il}-1-metil-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)-3-metilmorfolina como un sólido de color amarillo (33 mg,
44 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,25 - 12,90 (m, 1H), 8,16 - 8,11 (m, 1H), 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,86 - 7,55
10 (m, 1H), 7,14 - 6,97 (m, 2H), 4,51 - 4,38 (m, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 1H), 3,98 (dd, J = 11,4, 3,5 Hz, 1H), 3,77 - 3,72
(m, 1H), 3,69 (dd, J = 11,3, 3,0 Hz, 1H), 3,54 (td, J = 11,7, 3,0 Hz, 1H), 3,49 - 3,43 (m, 3H), 3,22 - 3,13 (m, 1H),
2,90 - 2,86 (m, 3H), 2,39 - 2,36 (m, 3H), 1,21 - 1,16 (m, 3H); CL/EM (método F): tR 2,024 min; [MH]⁺ 452.

Ejemplo 11: (3R)-4-[7-(6-Metanosulfonil-2-metilpiridin-3-il)-1-metil-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-3-metilmorfolina (11)

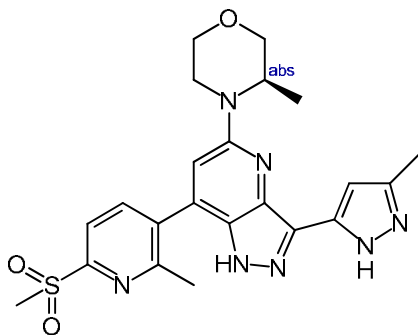


15 Se combinaron (3R)-4-[7-(6-metanosulfinil-2-metilpiridin-3-il)-1-metil-3-[1-(oxan-2-il)-1*H*-pirazol-3-il]-1*H*-
pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-3-metilmorfolina (20 mg; 0,04 mmol; 1,0 eq.), metanol (0,1 ml), agua (1,5 ml) y oxona
(7,69 mg; 0,04 mmol; 1,23 eq.) y se agitó durante 16 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El
producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa (método C). Se aisló (3R)-4-[7-(6-metanosulfonil-2-
20 metilpiridin-3-il)-1-metil-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-3-metilmorfolina como un sólido de color
amarillo (3 mg, 16 %); punto de fusión 276-278 °C; RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 8,12 (d, J = 1,4 Hz, 2H),
7,71 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,49 (c, J = 6,8, 6,2 Hz, 1H), 4,08 (dc, J = 11,1, 3,9, 3,3 Hz, 2H), 3,90 - 3,82
(m, 2H), 3,69 (td, J = 11,7, 3,1 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,41 - 3,36 (m, 1H), 2,50 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 1,31
(d, J = 4,9 Hz, 3H); CL/EM (método G): tR 1,213 min [MH]⁺ 468,2.

Ejemplo 12: 7-(6-Metanosulfonil-2-metil-piridin-3-il)-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (12)

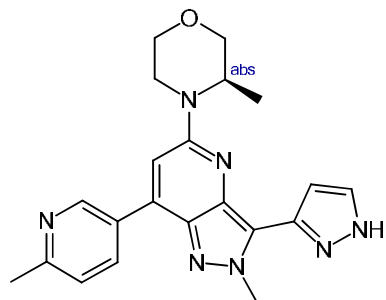


- 5 Se preparó 7-(6-metanosulfonil-2-metil-piridin-3-il)-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo claro (58 mg, 72 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,09 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,73-7,65 (m, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,14-4,06 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 11,3, 3,5 Hz, 1H), 3,81-3,66 (m, 2H), 3,56 (td, J = 11,7, 3,0 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,20 (td, J = 12,8, 3,8 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método E): tR 1,191; [MH]⁺ 454,0.
- 10 Ejemplo 13: (3R)-4-[7-(6-Metanosulfonil-2-metilpiridin-3-il)-3-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina (13)

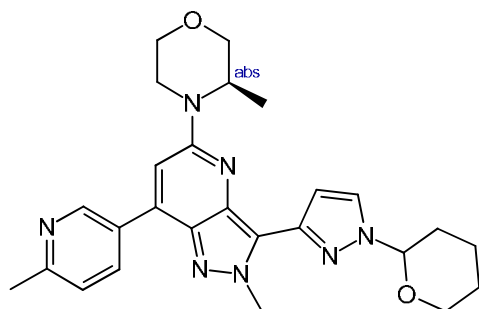


- 15 Se preparó (3R)-4-[7-(6-metanosulfonil-2-metilpiridin-3-il)-3-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (2 mg, 15 %); CL/EM (método F): tR 2,049 min; [MH]⁺ 468,2.

Ejemplo 14: 2-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-7-(6-metil-piridin-3-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-b]piridina (14)

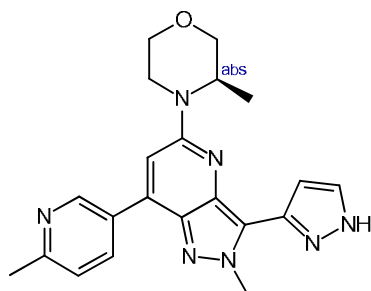


Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 14: (3R)-3-metil-4-[2-metil-7-(6-metilpiridin-3-il)-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina



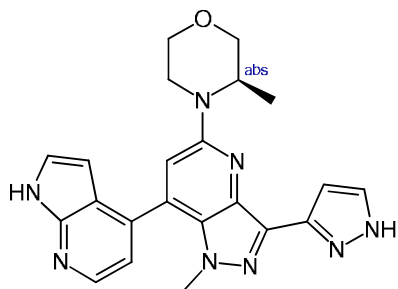
5 Se combinaron (3R)-3-metil-4-[7-(6-metilpiridin-3-il)-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina (75,000 mg; 0,15 mmol; 1 eq.), DMF (5 ml) e hidruro de sodio (8,812 mg; 0,22 mmol; 1,5 eq.) y la solución se agitó durante 0,5 h a 0-5 °C. A esta se añadió CH₃I (32,919 mg; 0,22 mmol; 1,50 eq.). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. A continuación, la reacción se detuvo mediante la adición de NH₄Cl ac. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método E).
10 Se aisló (3R)-3-metil-4-[2-metil-7-(6-metilpiridin-3-il)-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina como un sólido de color amarillo (20 mg, 25 %).

Ejemplo 14: 2-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-7-(6-metil-piridin-3-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-b]piridina (14)



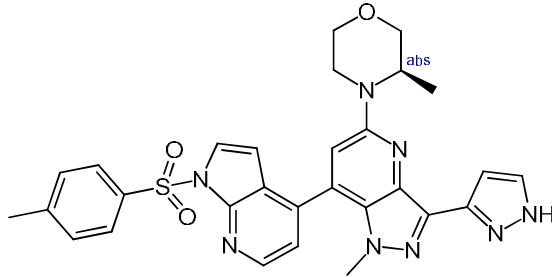
15 Se disolvió (3R)-3-metil-4-[2-metil-7-(6-metilpiridin-3-il)-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina (20 mg; 0,04 mmol; 1,0 eq.) en HCl en metanol (5 ml) y se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa (método D). La 2-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-7-(6-metil-piridin-3-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-b]piridina se aisló como un sólido de color amarillo (6 mg, 38 %); punto de fusión 140-142 °C; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,19 (s, 1H), 9,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H),
20 7,32 (s, 1H), 4,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,10 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 11,7, 3,6 Hz, 1H), 3,75 (c, J = 11,0 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 3,23 (dt, J = 14,5, 7,2 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método G): tR 1,303 min, [MH]⁺ 390,2.

Ejemplo 15: 1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-7-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (15)



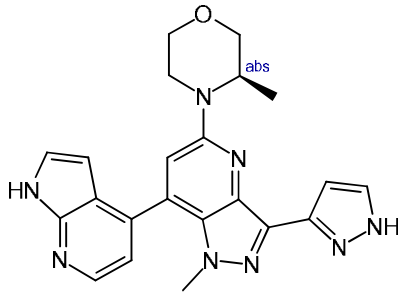
25

Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 15: (3R)-3-metil-4-(1-metil-7-{1-[(4-metilbenceno)sulfonyl]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il}-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)morfolina



5 Se preparó (3R)-3-metil-4-(1-metil-7-[1-[(4-metilbenceno)sulfonyl]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)morfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (100 mg, 83 %).

Ejemplo 15: 1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-7-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (15)



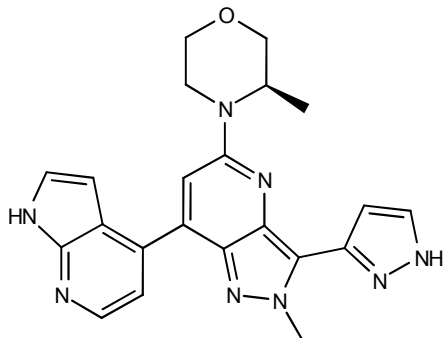
10 Se disolvió (3R)-3-metil-4-(1-metil-7-[1-[(4-metilbenceno)sulfonyl]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)morfolina (50,000 mg; 0,08 mmol; 1,0 eq.) en metanol (5 ml) y se añadió hidróxido de sodio (9,995 mg; 0,24 mmol; 3,0 eq.). La solución resultante se agitó durante 6 h a 25 °C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa (método E). La 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-7-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina como un sólido de color amarillo (4 mg, 12 %); punto de fusión 200 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13,09 (d, J = 86,7 Hz, 1H), 11,97 (s, 1H), 8,39 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 2,9 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 29,0 Hz, 2H), 6,18 (dd, J = 3,4, 1,6 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,21-3,86 (m, 2H), 3,85-3,63 (m, 2H), 3,54 (td, J = 11,7, 2,9 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,18 (td, J = 12,7, 3,7 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 3H); CL/EM (método H): tR 1,258 min [MH]⁺ 415,3.

15

20

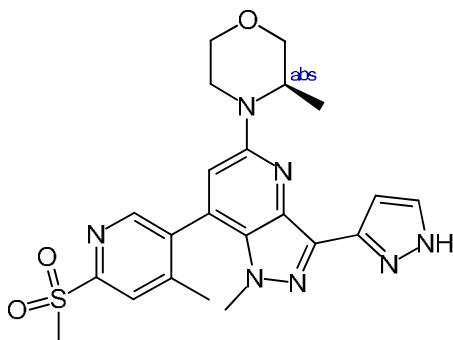
Ejemplo 16: 2-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-7-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-b]piridina (16)

Absoluto



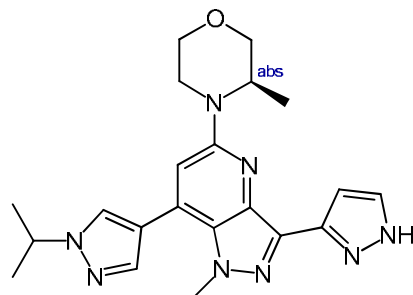
- 5 Se preparó 2-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-7-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (74 mg, 99 %); punto de fusión 280 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,16 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), 8,33 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,58 ? 7,44 (m, 1H), 7,30 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 6,55 (dd, J = 3,5, 1,7 Hz, 1H), 4,39 (s, 4H), 4,10-3,83 (m, 2H), 3,73 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,5 Hz, 4H); CL/EM (método I): 2,41 min, [MH]⁺ 415,3.

Ejemplo 17: 7-(6-Metanosulfonil-4-metil-piridin-3-il)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (17)



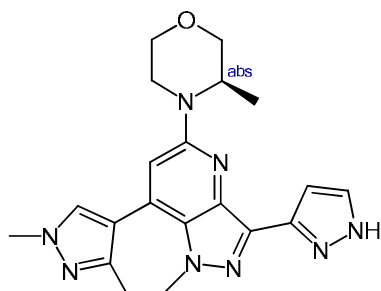
- 10 Se preparó 7-(6-metanosulfonil-4-metil-piridin-3-il)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (30 mg, 22 %); punto de fusión 189-190 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,24 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,04 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,08-3,99 (m, 2H), 3,81-3,63 (m, 2H), 3,62 - 3,51 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,19 (t, J = 6,4 Hz, 3H); CL/EM (método G): tR 1,212 min, [MH]⁺ 468,3.

Ejemplo 18: 7-(1-Isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (18)



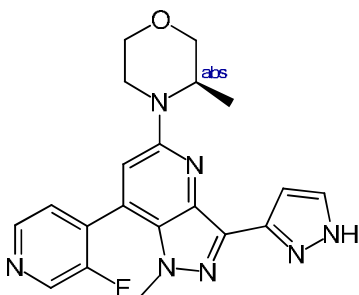
- 20 Se preparó 7-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color blanco (50 mg, 41 %); punto de fusión 114-115 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,22 - 13,14 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,87 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,70 - 4,56 (m, 1H), 4,56 - 4,44 (m, 1H), 4,09 - 3,93 (m, 2H), 3,80 - 3,65 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,53 (td, J = 11,6, 2,9 Hz, 1H), 3,17 (td, J = 12,7, 3,7 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,17 (d, J = 6,5 Hz, 3H); CL/EM (método G): tR 1,295 min [MH]⁺ 407,3.

Ejemplo 19: 7-(1,3-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1-metil-5-((*R*)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (19)



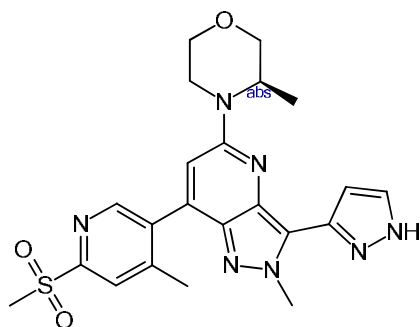
5 Se preparó 7-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1-metil-5-((*R*)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido incoloro (35 mg, 28 %); punto de fusión 139-140 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,17 - 12,90 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79-7,61 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,09 - 3,95 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,77-3,70 (m, 5H), 3,54 (td, J = 11,7, 3,0 Hz, 1H), 3,14 (td, J = 12,7, 3,8 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,5 Hz, 3H); CL/EM (método G): tR 1,158 min [MH]⁺ 393,3.

10 Ejemplo 20: 7-(3-Fluoro-piridin-4-il)-1-metil-5-((*R*)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (20)



15 Se preparó 7-(3-fluoro-piridin-4-il)-1-metil-5-((*R*)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (33 mg, 40 %); punto de fusión 145-147 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,05 (s, 1H), 8,78 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 7,77-7,61 (m, 2H), 7,07-6,99 (m, 2H), 4,43 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 4,07-3,89 (m, 2H), 3,78-3,42 (m, 6H), 3,15 (td, J = 12,7, 3,7 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,5 Hz, 3H); CL/EM (método E): tR 1,285 min, [MH]⁺ 394,0.

Ejemplo 21: 7-(6-Metanosulfonil-4-metil-piridin-3-il)-2-metil-5-((*R*)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (21)

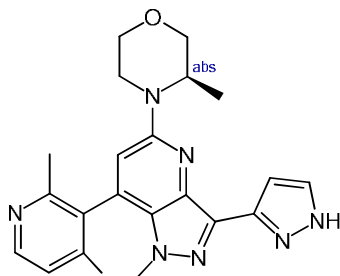


20

Se preparó 7-(6-metanosulfonil-4-metil-piridin-3-il)-2-metil-5-((*R*)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (2 mg, 4 %); punto de fusión 188-190 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,67 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 4,32 (s, 3H), 4,15 - 3,94 (m, 2H), 3,84 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,68 (td, J = 11,8, 3,0

Hz, 1H), 3,40 (td, J = 12,6, 3,7 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,23 (s, 1H); CL/EM (método G): tR 1,265 min, [MH]⁺ 468,0.

Ejemplo 22: 7-(2,4-Dimetil-piridin-3-il)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (22)

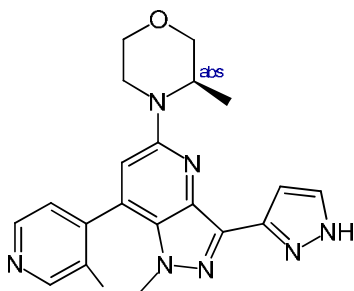


5

Se preparó 7-(2,4-dimetil-piridin-3-il)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (11 mg, 18 %); punto de fusión 128-130 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,16-3,95 (m, 2H), 3,73 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,64-3,49 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,17 (td, J = 12,7, 3,7 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,06 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 1,28-1,14 (m, 3H); CL/EM (método B): tR 2,095 min, [MH]⁺ 404,0.

10

Ejemplo 23: 1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-7-(3-metil-piridin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (23)

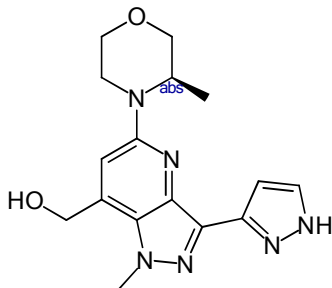


15

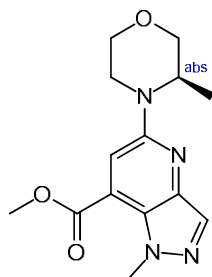
Se preparó 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-7-(3-metil-piridin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (32 mg, 44 %); punto de fusión 145 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13,15 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,57 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 5,0, 2,0 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,55-4,33 (m, 1H), 4,02 (ddd, J = 23,6, 11,5, 4,7 Hz, 2H), 3,83-3,61 (m, 2H), 3,53 (td, J = 11,7, 3,0 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 3,16 (td, J = 12,6, 3,7 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,17 (dd, J = 6,6, 4,0 Hz, 3H); CL/EM (método E): tR 1,021 min, [MH]⁺ 390,1.

20

Ejemplo 24: [1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-metanol (24)

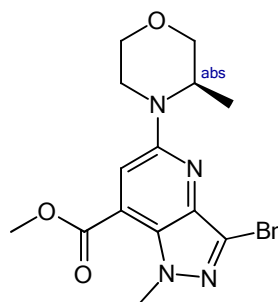


Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 24: 1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxilato de metilo



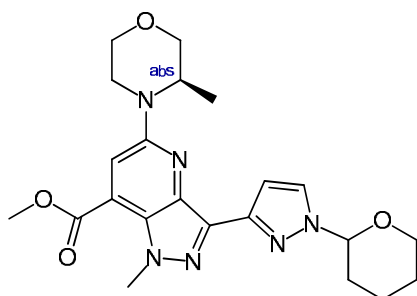
5 Se combinaron 7-cloro-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (2,95 g; 11,06 mmol), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (271 mg; 0,332 mmol; 0,03 eq), 1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno (184 mg; 0,332 mmol), trietilamina (1,5 g; 14,4 mmol; 1,3 eq), THF (30 ml) y metanol (30 ml) y se agitó bajo atmósfera de CO a 6,3 bares durante 16 h a 100 °C. La solución resultante se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna. Se aisló 1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxilato como un sólido de color amarillo (3,1 g; 96 %); CL/EM (método K): tR 0,872 min, [MH]⁺ 291,1.

10 Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 24: 3-bromo-1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxilato de metilo



15 Se combinaron 1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxilato de metilo (200 mg; 0,62 mmol; 1,0 eq.), NBS (147,13 mg; 0,74 mmol; 1,20 eq.) y MeCN (20 ml) y se agitó durante 1 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método E). Se aisló 3-bromo-1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxilato de metilo como un sólido de color amarillo (120 mg, 43 %). CL/EM (método J): tR 1,238 min, [MH]⁺ 369,0.

Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 24: 1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxilato de metilo

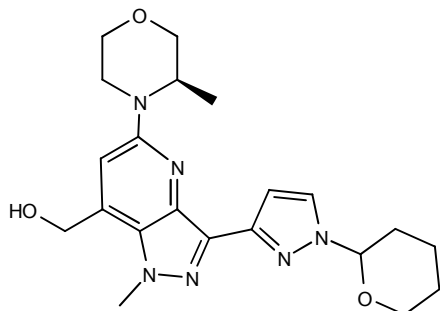


20 Se combinaron 3-bromo-1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxilato de metilo (110 mg; 0,27 mmol; 1,0 eq.), 1-(oxan-2-il)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (235,53 mg; 0,80 mmol; 3 eq.), Pd(pph₃)₄ (34,43 mg; 0,03 mmol; 0,10 eq.), carbonato de sodio (89,75 mg; 0,80 mmol; 3,0 eq.), tetrahidrofuran (17,60 ml) y agua (4,40 ml) y se agitó durante 1 h a 80 °C en el microondas. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método E). Se aisló 1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-

7-carboxilato de metilo como un sólido de color amarillo (80 mg, 61 %); CL/EM (método J): tR 1,242 min, [MH]⁺ 441,0.

Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 24: {1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]metanol

Absoluto

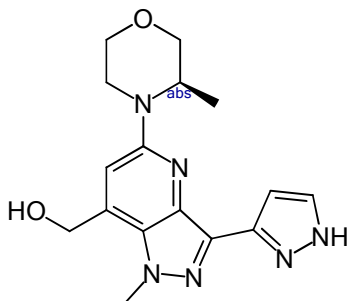


5

A una mezcla en agitación de 1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxilato de metilo (16 g; 32,69 mmol) en THF (400 ml) se añadió LiBH₄ (1117 mg; 48,71 mmol; 1,5 eq.; 95 %) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se detuvo con NH₄Cl saturada (ac.) a 0 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método O) para obtener [1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]metanol (13 g, 87 %) como un sólido de color amarillo.

10

Ejemplo 24: [1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-metanol



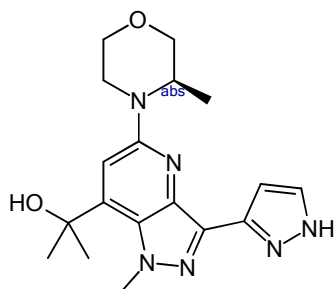
15

Se disolvió [1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-metanol (50 mg; 0,11 mmol; 1 eq) en HCl en metanol (3,000 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a 25 °C. El valor de pH de la solución se ajustó a 9 con bicarbonato de sodio (0,5 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa (método F). Se aisló [1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]metanol como un sólido incoloro (30 mg, 82 %); punto de fusión 195-197 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13,09 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,99 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 5,59 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,36 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 11,1, 3,6 Hz, 2H), 3,79- 3,60 (m, 2H), 3,50 (td, J = 11,7, 3,0 Hz, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,12 (td, J = 12,8, 3,8 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3H). CL/EM (método E): tR 0.932 min, [MH]⁺ 329,1.

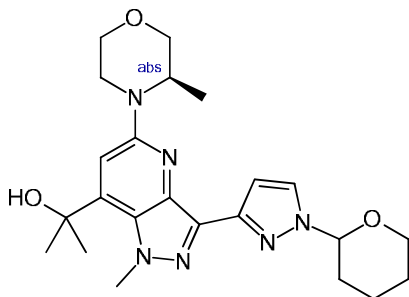
20

25

Ejemplo 25: 2-[1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-propan-2-ol (25)

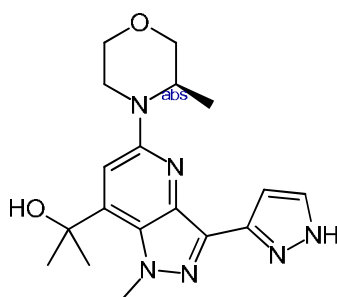


5 Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 25: 2-[1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]propano-2-ol



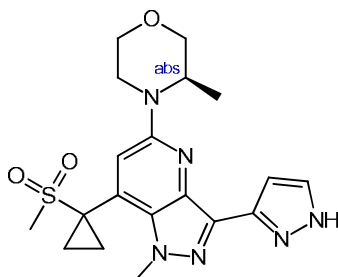
10 Se combinaron 1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxilato de metilo (700 mg; 1,43 mmol) y una solución de CH_3MgBr (575,11 mg; 4,58 mmol; 3,0 eq.) en tetrahidrofurano (20 ml) y se agitó durante 2 h a 25 °C. La reacción se detuvo mediante la adición de NH_4Cl . La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. Se aisló 2-[1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-propan-2-ol como un sólido de color amarillo (600 mg, 86 %).

Ejemplo 25: 2-[1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-propan-2-ol

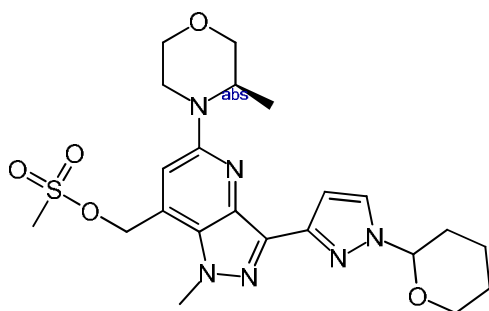


15 Se preparó 2-[1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]propan-2-ol de forma análoga a los ejemplos anteriores como un sólido incoloro (80 mg, 18 %); punto de fusión 123-125 °C; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13,11 (s, 1H), 12,85 (s, 0H), 7,75 (s, 0H), 7,53 (s, 1H), 7,08 (s, 0H), 6,96 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,38 (s, 4H), 3,95 (dd, $J = 11,1, 3,5$ Hz, 2H), 3,79 - 3,60 (m, 2H), 3,50 (td, $J = 11,7, 2,9$ Hz, 1H), 3,12 (td, $J = 12,6, 3,8$ Hz, 1H), 2,04 (s, 0H), 1,62 (d, $J = 3,5$ Hz, 5H), 1,12 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); CL/EM
20 (método D): tR 0,867 min, $[\text{MH}]^+ 357,2$.

Ejemplo 26: 7-(1-Metanosulfonyl-ciclopropil)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (26)

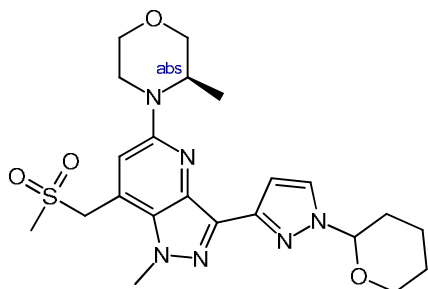


5 Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 26: metanosulfonato de {1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]metilo



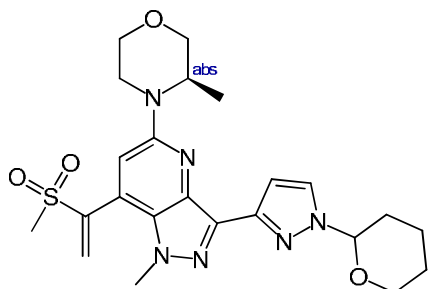
10 Se disolvió [1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]metanol (700 mg; 1,53 mmol; 1,0 eq.) en diclorometano (34,48 ml) y se agitó durante 0,5 h a 0 °C. A esta se añadió trietilamina (700 mg; 6,57 mmol; 3 eq.) y MsCl (340 mg; 2,82 mmol; 1,30 eq.). La solución resultante se agitó durante 1 h a 25 °C. A continuación, la reacción se detuvo mediante la adición de 2 ml de solución de NH₄Cl. La solución resultante se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método E). Se aisló metanosulfonato de [1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]metilo como un sólido de color amarillo (1 g, cuant). CL/EM (método J): tR 1,165 min, [MH]⁺ 491,0.

15 Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 26: (3R)-4-[7-(metanosulfonylmetil)-1-metil-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina



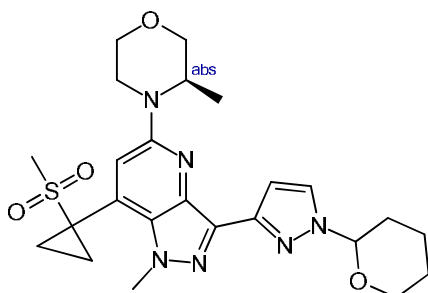
20 Se combinaron metanosulfonato de [1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]metilo (900 mg; 1,65 mmol; 1 eq.), metanosulfonato de sodio (230,66 mg; 2,15 mmol; 1,30 eq.), trietilamina (527,61 mg; 4,95 mmol; 3,0 eq.), CH₃CN (90 ml) y DMF (9 ml) y se agitó durante 16 h a 120 °C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método E). Se aisló (3R)-4-[7-(metanosulfonylmetil)-1-metil-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina como un sólido de color amarillo (700 mg, 80 %); CL/EM (método L): tR 0,788 min, [MH]⁺ 413,1.

Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 26: (3R)-4-[7-(1-metanosulfoniletetil)-1-metil-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina



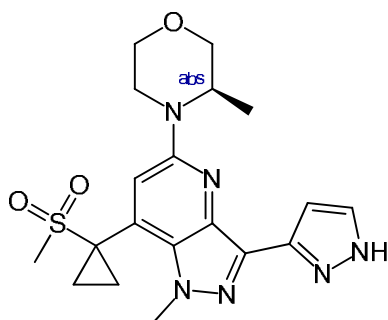
5 Se combinaron (3R)-4-[7-(metanosulfonilmetil)-1-metil-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina (100 mg; 0,19 mmol; 1 eq.), [(dimetilamino)metil]dimetilamina (44,87 mg; 0,42 mmol; 2,20 eq.), anhídrido acético (44,83 mg; 0,42 mmol; 2,20 eq.) y DMF (20 ml) y se agitó durante 16 h a 60 °C. La solución resultante se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método E). Se aisló (3R)-4-[7-(1-metanosulfoniletetil)-1-metil-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina como un sólido de color amarillo
10 (60 mg, 58 %); CL/EM (método J): tR 1,119 min [MH]⁺ 487,2.

Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 26: (3R)-4-[7-(1-metanosulfonilciclopropil)-1-metil-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina



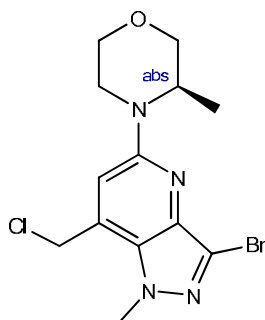
15 Se combinaron yoduro de metanosulfonilo (24,06 mg; 0,11 mmol; 1,20 eq.) y DMSO (10 ml) y se agitó durante 30 min a 0 °C. A esta mezcla se añadió hidruro de sodio (4,40 mg; 0,11 mmol; 1,19 equiv; 60 %) y (3R)-4-[7-(1-metanosulfoniletetil)-1-metil-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina (50 mg; 0,09 mmol; 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a 25 °C en el microondas. A continuación, la reacción se detuvo mediante la adición de NH₄Cl. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. Se aisló (3R)-4-[7-(1-metanosulfonilciclopropil)-1-metil-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina como un sólido de color amarillo
20 (40 mg, 80 %); CL/EM (método L): tR: 0,887 min, [MH]⁺ 501,0.

Ejemplo 26: 7-(1-Metanosulfonil-ciclopropil)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina

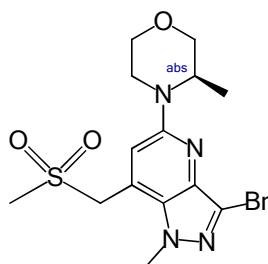


- Se disolvió (3R)-4-[7-(1-metanosulfonilciclopropil)-1-metil-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]-piridin-5-il]-3-metilmorfolina (30 mg; 0,05 mmol; 1 eq.) en cloruro de hidrógeno en metanol (3 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a 25 °C. La solución resultante se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa (método G). Se aisló (3R)-4-[7-(1-metanosulfonilciclopropil)-1-metil-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina como un sólido de color amarillo claro (5 mg, 24 %); punto de fusión 180-182 °C; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 7,64 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,51 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,38 (s, 5H), 4,07 (d, J = 12,5 Hz, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,76-3,65 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,28 (dd, J = 10,7, 5,6 Hz, 2H), 1,82 (p, J = 5,1 Hz, 2H), 1,70 (c, J = 6,7, 5,9 Hz, 4H), 1,30 (t, J = 6,0 Hz, 7H); CL/EM (método E): tR 1,235 min [MH]⁺ 417,0.
- 10 El ejemplo 26 puede sintetizarse mediante una ruta de síntesis alternativa.

Elemento estructural para la ruta de síntesis alternativa para el ejemplo 26: 3-bromo-7-clorometil-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina

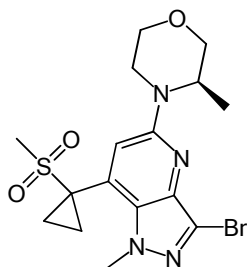


- 15 Se combinaron [3-bromo-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-metanol (500 mg; 1,46 mmol), diclorometano (3,72 ml) y cloruro de tionilo (0,32 ml; 4,37 mmol; 3 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se extrajo con una solución de NaHCO₃ saturada y DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. Se aisló 3-bromo-7-clorometil-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina como un sólido de color marrón (519 mg, 99 %); CL/EM (método F): tR 2,798 min; [MH]⁺ 359,0.
- 20 Elemento estructural para la ruta de síntesis alternativa para el ejemplo 26: 3-bromo-7-metanosulfonilmetil-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina

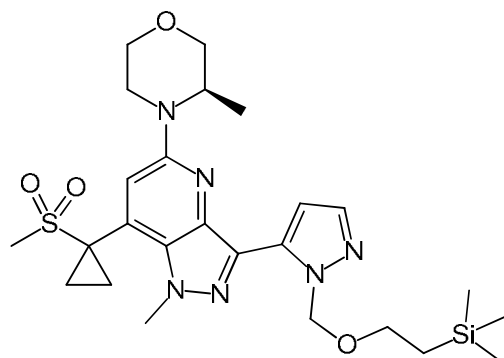


- 25 Se combinaron 3-bromo-7-clorometil-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (518,70 mg; 1,44 mmol; 1 eq.), 2-propanol (3,86 ml) y metanosulfonato de sodio (250 mg; 2,45 mmol; 1,70 eq.) y se agitó a 80 °C durante 14 h. La suspensión de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se trató con agua y el precipitado resultante se filtró y lavó con agua y se secó durante 5 días. Se aisló 3-bromo-7-metanosulfonilmetil-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina como un sólido de color amarillo (484 mg, 83 %); CL/EM (método F): tR 2,339 min; [MH]⁺ 403,1.

Elemento estructural para la ruta de síntesis alternativa para el ejemplo 26: 3-bromo-7-(1-metanosulfonyl-cyclopropyl)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina

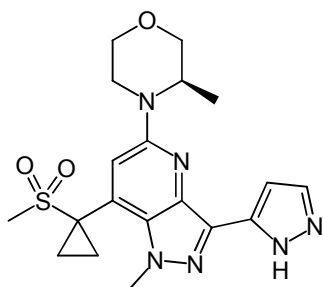


- 5 Se combinaron 3-bromo-7-metanosulfonylmetil-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (800 mg; 1,9 mmol; 1,0 eq.), carbonato de cesio (12,63 g; 38,8 mmol; 20 eq.) y bromuro de tetrabutilamonio (126 mg; 0,39 mmol; 0,2 eq.). Se añadieron bajo atmósfera de nitrógeno dimetilsulfóxido seco (20 ml) y 1,2-dibrometano (506 μ l; 5,8 mmol; 3,0 eq.) y la suspensión de reacción se agitó a 60 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se vertió en agua y el sólido se eliminó mediante filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida.
- 10 La capa acuosa se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se aisló 3-bromo-7-(1-metanosulfonyl-ciclopropil)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina como un sólido de color marrón (311 mg; 37,4 %); CL/EM (método K), tR: 0,967 min [MH] +429,1.
- 15 Elemento estructural para la ruta de síntesis alternativa para el ejemplo 26: 7-(1-metanosulfonyl-ciclopropil)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-[2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



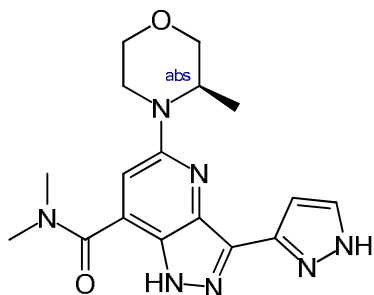
- 20 Se añadieron éster pinacol del ácido 1-(2-trimetilsililetoxi)metilpirazol-5-borónico (421 mg; 1,2 mmol; 1,5 eq.), carbonato de sodio (264 mg; 2,5 mmol; 3,0 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (116 mg; 0,1 mmol; 0,1 eq.). A continuación se añadió 3-bromo-7-(1-metanosulfonyl-ciclopropil)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (357 mg; 0,8 mmol; 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (7 ml) y agua (0,65 ml) mientras se purgaba con nitrógeno. La suspensión de reacción se calentó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía en columna (método M). Se aisló 7-(1-metanosulfonyl-ciclopropil)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-[2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridina como un sólido de color amarillo (364; 80,1 %); CL/EM (método K): tR 1,176 min, [MH]+ 547,2.
- 25

Ruta de síntesis alternativa del ejemplo 26: 1-(1-metanosulfonyl-cyclopropyl)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



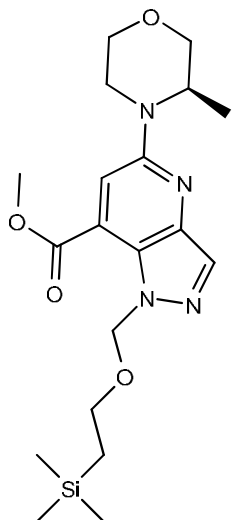
- 5 Se disolvió 7-(1-metanosulfonyl-ciclopropil)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-[2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (364 mg; 0,666 mmol; 1 eq.) en HCl en MeOH (10,7 ml; 1,25 M). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con NaOH 1 M y el precipitado resultante se eliminó mediante filtración, se lavó con agua y se secó a 50 °C a presión reducida durante 14 h. Se aisló 7-(1-metanosulfonyl-ciclopropil)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina como un sólido de color amarillo (230 mg, 83 %); CL/EM (método K), tR 10 0,834 min [MH]⁺ 417,2.

Ejemplo 27: Dimetilamida del ácido 5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxílico (27)



Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 27: 5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxilato de metilo

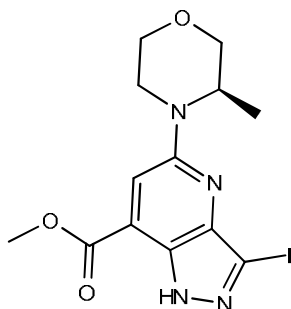
Absoluto



- 5 Se combinaron 5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il trifluoro-
metanosulfonato (2 g; 3,6 mmol; 1,0 eq.; 90 %), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (165 mg; 0,18 mmol; 0,05 equiv; 90 %),
metanol (20 ml) y trietilamina (1,5 g; 3,9 eq.) y se purgó con nitrógeno durante 2 min y, a continuación, se presurizó
a 10 atm con monóxido de carbono a 80 °C durante 14 h. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y
las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se
10 purificó mediante cromatografía en columna (método P). Se aisló 5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1-[[2-(trimetil-
silil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxilato de metilo como un sólido de color amarillo (1,5 g; 92 %).

Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 27: 3-yodo-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxilato de metilo

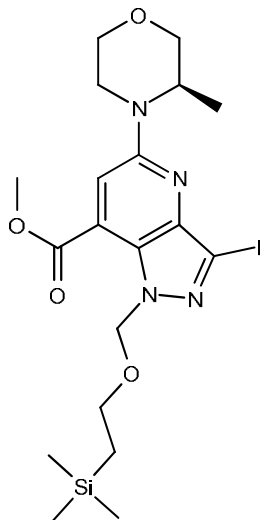
Absoluto



- 15 Se combinaron 5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxilato de metilo (350 mg, 1,14 mmol,
1,0 eq.), metanol (4 ml), carbonato de potasio (261 mg, 1,8 mmol; 1,6 eq.) e I₂ (481 mg; 1,8 mmol, 1,6 eq.). La
solución resultante se agitó durante 1 h a 25 °C, se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se
combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. Se aisló 3-yodo-5-[(3R)-3-
metilmorfolin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxilato de metilo como un sólido de color amarillo (130 mg,
26 %).

Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 27: 3-yodo-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxilato de metilo

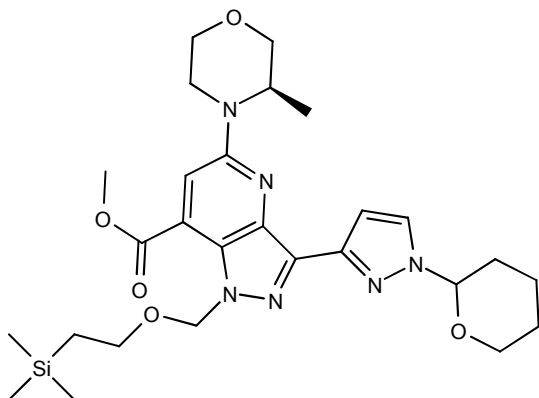
Absoluto



5 Se combinaron 3-yodo-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxilato de metilo (75 mg; 0,17 mmol; 1,0 eq.), tetrahidrofurano (10 ml) e hidruro de sodio (8,06 mg; 0,20 mmol; 1,2 eq.; 60 %) y se agitó durante 0,5 h a 0-5 °C en un baño de agua con hielo. A esta se añadió SEMCI (32,37 mg; 0,20 mmol; 1,20 eq.). La solución resultante se agitó durante 1 h a 25 °C. A continuación, la reacción se detuvo mediante la adición de NH₄Cl ac. La mezcla resultante se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. Se aisló 3-yodo-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxilato de metilo como un sólido de color amarillo (90 mg, 91 %).

Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 27: 5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxilato de metilo

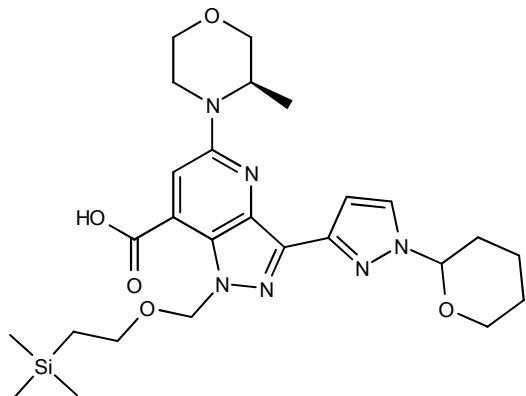
Absoluto



15 Se combinaron 3-yodo-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxilato de metilo (90 mg; 0,15 mmol; 1,0 eq.), 1-(oxan-2-il)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (67 mg; 0,23 mmol; 1,50 eq.), Pd(PPh₃)₄ (18,50 mg; 0,02 mmol; 0,10 eq.), carbonato de sodio (50,92 mg; 0,46 mmol; 3 eq.), tetrahidrofurano (18 ml) y agua (4,50 ml) y se agitó durante 2 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método O). Se aisló 5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxilato de metilo como un sólido de color amarillo (90 mg, 96 %).

Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 27: ácido 5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxílico

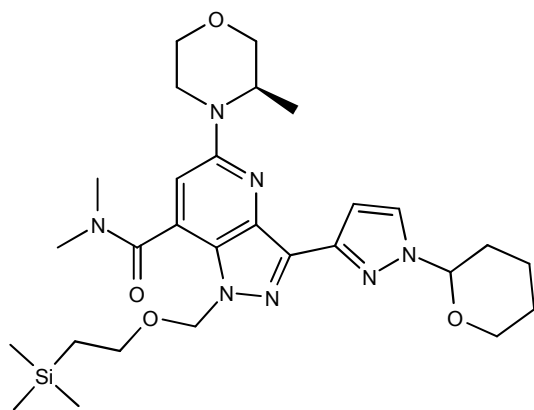
Absoluto



5 Se combinaron 5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxilato (85 mg; 0,14 mmol), tetrahidrofurano (17 ml, 199 mmol), agua (4,25 ml) y LiOH (17,3 mg; 0,69 mmol; 5,0 eq.). La solución resultante se agitó durante 14 h a 25 °C. El valor de pH de la solución se ajustó a 5 con cloruro de hidrógeno. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. Se aisló ácido 5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxílico como un sólido de color amarillo (60 mg, 72 %).

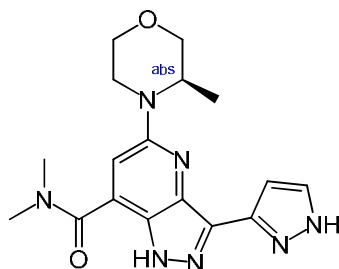
10 Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 27: N,N-dimetil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxamida

Absoluto



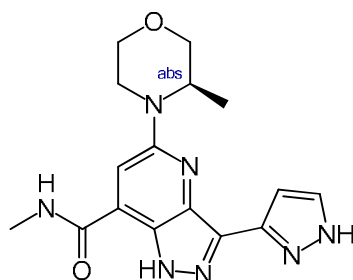
15 Se disolvió 5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxílico (10 mg; 0,02 mmol; 1,0 eq.) en diclorometano (2 ml) y se añadieron N,N-dimetilformamida (0,5 ml) y HATU (7,965 mg; 0,02 mmol; 1,2 eq.), clorhidrato de dimetilamina (2,847 mg; 0,03 mmol) y DIEA (6,768 mg; 0,05 mmol; 3,0 eq.). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener N,N-dimetil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxamida como un sólido de color amarillo (5 mg, 48 %).

Ejemplo 27: Dimetilamida del ácido 5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxílico



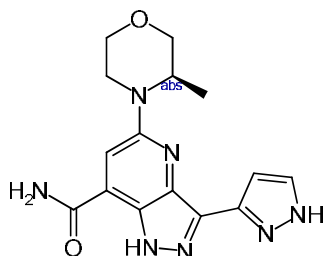
5 Se disolvió N,N-dimetil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxamida (50 mg; 0,08 mmol; 1 eq.) en HCl en metanol (5 ml). La solución resultante se agitó durante 5 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa (método K) para obtener dimetilamida del ácido 5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxílico como un sólido de color amarillo (5 mg, 17 %); punto de fusión 168-170 °C. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 7,70 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 4,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 11,8, 4,8 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 3,67 (td, J = 11,7, 3,1 Hz, 1H), 3,34 (dd, J = 12,8, 3,2 Hz, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método B): tR 2,075 min, [MH]⁺ 356,0.

Ejemplo 28: Metilamida del ácido 5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxílico (28)



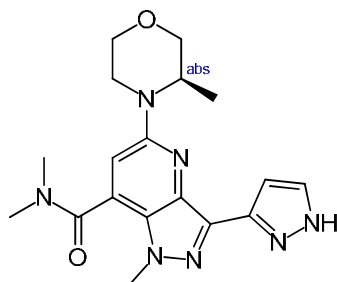
15 Se preparó metilamida del ácido 5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxílico de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (8 mg, 38 %); punto de fusión 186-188 °C; RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄): δ 7,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 11,4, 3,3 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,66 (td, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 13,1, 3,8 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H); CL/EM (método M): tR 0,824 min, [MH]⁺ 342,1.

Ejemplo 29: Amida del ácido 5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxílico (29)



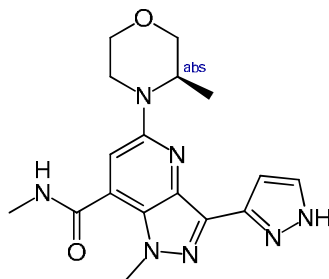
25 Se preparó amida del ácido 5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-carboxílico de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (2 mg, 10 %); punto de fusión >280 °C; RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄): δ 7,68 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,52 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,14 - 3,99 (m, 2H), 3,85 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,7 Hz, 3H); CL/EM (método N) tR 2,694 min, [MH]⁺ 327,9.

Ejemplo 30: Dimetilamida del ácido 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-carboxílico (30)



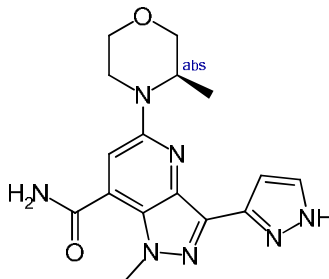
5 Se preparó dimetilamida del ácido 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-carboxílico de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (10 mg, 29 %); punto de fusión 128-130 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,23 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,14 - 6,88 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,12 - 3,94 (m, 2H), 3,88 (d, J = 9,3 Hz, 3H), 3,80 - 3,66 (m, 2H), 3,54 (td, J = 11,9, 3,0 Hz, 1H), 3,11 (m, 4H), 2,90 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,5 Hz, 3H); CL/EM (método O): tR 1,045 min, [MH]⁺ 370,3.

10 Ejemplo 31: Metilamida del ácido 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-carboxílico (31)



15 Se preparó metilamida del ácido 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-carboxílico de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (10 mg, 31 %); punto de fusión 146-148 °C; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,22 (s, 1H), 8,82 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,20 - 6,91 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 3,99 (d, J = 10,3 Hz, 5H), 3,82 - 3,64 (m, 2H), 3,53 (td, J = 11,9, 3,0 Hz, 1H), 3,18 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método O): tR 0,983 min, [MH]⁺ 356,3.

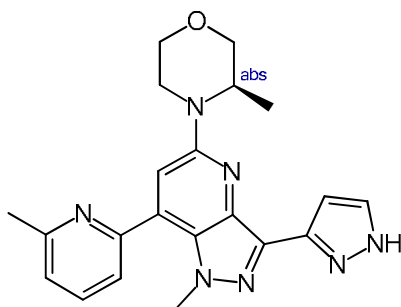
Ejemplo 32: Amida del ácido 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-carboxílico (32)



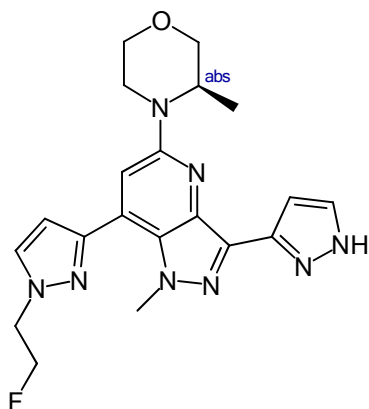
20 Se preparó amida del ácido 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-carboxílico de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (5 mg, 15 %); punto de fusión 228-230 °C; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,23 (s, 1H), 8,34 (m, J = 10,1 Hz, 1H), 8,09 - 7,53 (m, 2H), 7,21 - 6,89 (m, 2H), 4,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,15 - 3,92 (m, 4H), 3,84 - 3,66 (m, 2H), 3,54 (td, J = 11,7, 2,9 Hz, 1H), 3,26 - 3,12 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método O): tR 0,920 min, [MH]⁺ 342,3.

25

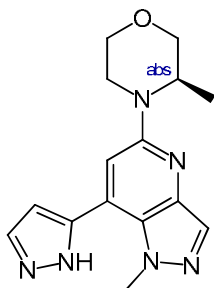
Ejemplo 33: 1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-7-(6-metil-piridin-2-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (33)



- 5 Se preparó 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-7-(6-metil-piridin-2-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (14 mg, 33 %), punto de fusión 115 °C; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,21 (s, 1H), 7,92 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,11- 3,94 (m, 2H), 3,73 (s, 5H), 3,56 (td, J = 11,7, 3,0 Hz, 1H), 3,20 (td, J = 12,9, 3,7 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método E): tR 1,190 min, [MH]⁺ 390,1.
- 10 Ejemplo 34: 7-[1-(2-Fluoro-etil)-1H-pirazol-3-il]-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (34)

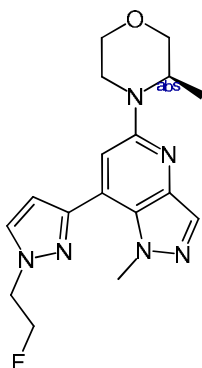


Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 34: (3R)-3-metil-4-[1-metil-7-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina



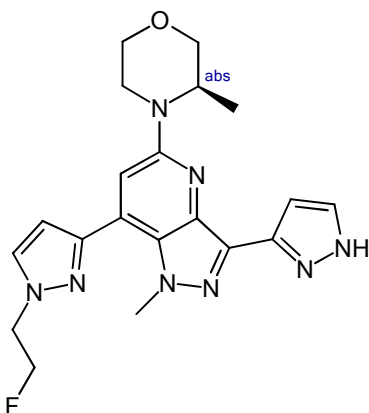
- 15 Se disolvió (3R)-3-metil-4-[1-metil-7-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina (340 mg; 0,84 mmol; 1,0 eq.; 95 %) en una solución de cloruro de hidrógeno en metanol (10 ml) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El valor del pH de la solución se ajustó a 7-8 con bicarbonato de sodio. La solución resultante se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. Se aisló (3R)-3-metil-4-[1-metil-7-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina como un aceite de color amarillo (250 mg, 96 %); CL/EM (método P): tR 0,566 min, [MH]⁺ 299,2.
- 20

Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 34: (3R)-4-{7-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina



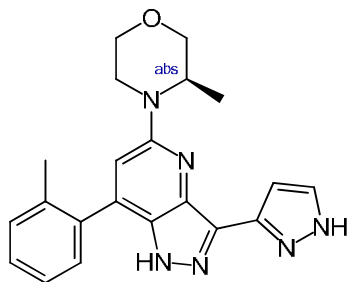
- 5 Se combinaron (3R)-3-metil-4-[1-metil-7-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina (150 mg; 0,48 mmol; 1,0 eq.; 96 %), DMF (5 ml), hidruro de sodio (80,3 mg; 2 mmol; 4,2 equiv; 60 %) y 1-fluoro-2-yodoetano (174,6 mg; 0,95 mmol; 1,98 eq.) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se detuvo mediante la adición de NH₄Cl. La solución resultante se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método k). Se aisló (3R)-4-[7-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina como un aceite de color amarillo (110 mg, 66 %); CL/EM (método P): tR 0,667 min, [MH]⁺ 345,3.

Ejemplo 34: 7-[1-(2-Fluoro-etil)-1H-pirazol-3-il]-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



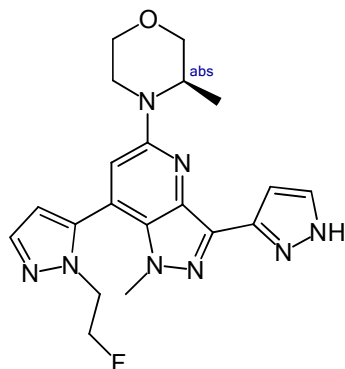
- 15 Se preparó 7-[1-(2-fluoro-etil)-1H-pirazol-3-il]-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo claro (8 mg, 21 %); punto de fusión 106-107 °C; sólido de color amarillo claro; RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄): δ 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,91 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 4,75 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,83 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,68 (td, J = 11,7, 3,1 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 3H); CL/EM (método E): tR 1,238 min, [MH]⁺ 411,2.

Ejemplo 35: (3R)-3-Metil-4-[7-(2-metilfenil)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina (35)

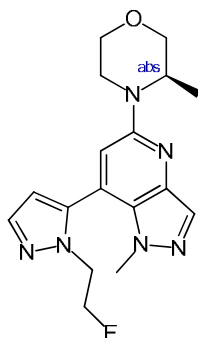


Se preparó (3R)-3-metil-4-[7-(2-metilfenil)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (17 mg, 64 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ d 7,74 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,47 – 7,34 (m, 5H), 7,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,49 – 4,42 (m, 1H), 4,10 – 4,04 (m, 1H), 4,02 – 3,96 (m, 1H), 3,77 – 3,73 (m, 1H), 3,70 (dd, J = 11,1, 2,9 Hz, 1H), 3,56 (td, J = 11,7, 3,0 Hz, 1H), 3,21 (td, J = 12,5, 3,6 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método F): tR 2,102 min; [MH]⁺ 375,2.

Ejemplo 36: 7-[2-(2-Fluoro-etil)-2H-pirazol-3-il]-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (36)

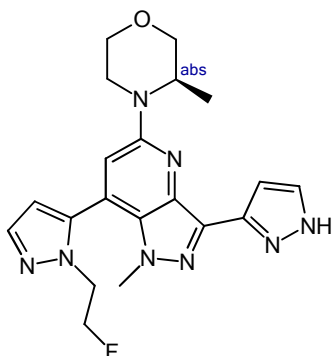


Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 36: (3R)-4-[7-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina



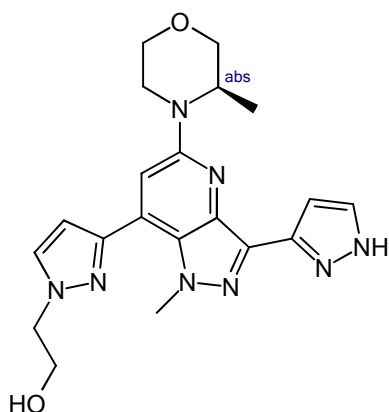
Se combinaron (3R)-3-metil-4-[1-metil-7-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina (450 mg; 1,49 mmol; 1,0 eq.; 99 %), DMF (10 ml), hidruro de sodio (240,8 mg; 6,02 mmol; 4,03 equiv; 60 %) y 1-fluoro-2-yodoetano (523,7 mg; 2,86 mmol; 1,92 eq.) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se detuvo mediante la adición de NH₄Cl. La solución resultante se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa (método H). Se aisló (3R)-4-[7-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina como un aceite de color amarillo (60 mg, 12 %); CL/EM (método P): tR 0,668 min, [MH]⁺ 345,3

Ejemplo 36: 7-[2-(2-Fluoro-etil)-2H-pirazol-3-il]-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



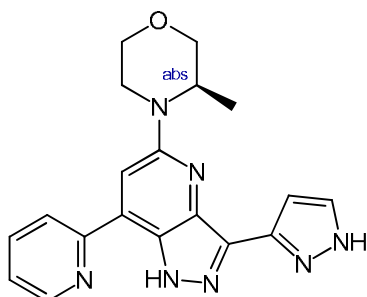
5 Se preparó 7-[2-(2-fluoro-etil)-2H-pirazol-3-il]-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo claro (15 mg, 30 %); punto de fusión 120-121 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,93-13,24 (m, 1H), 7,89 - 7,59 (m, 2H), 7,13 - 6,94 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,39 (dd, J = 27,7, 16,9 Hz, 3H), 4,04 (dd, J = 29,2, 12,1 Hz, 2H), 3,79- 3,64 (m, 2H), 3,62-3,42 (m, 4H), 3,17 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 1,18 (d, J = 6,5 Hz, 3H); CL/EM (método B): tR 2,294 min, [MH]⁺ 411,2.

10 Ejemplo 37: 2-{3-[1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-pirazol-1-il}-etanol (37)



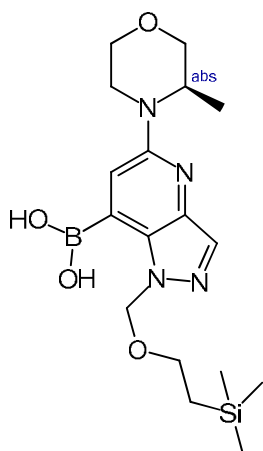
15 Se preparó 2-{3-[1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-pirazol-1-il}-etanol de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo claro (60 mg, 33 %); punto de fusión 110-111 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13,18 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,04 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,95 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,54 -4,41 (m, 1H), 4,28 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,05-3,97 (m, 5H), 3,88-3,64 (m, 4H), 3,55 (td, J = 11,8, 3,0 Hz, 1H), 3,18 (td, J = 12,7, 3,7 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método E): tR 1,073 min, [MH]⁺ 409,2.

Ejemplo 38: (3R)-3-Metil-4-[3-(1H-pirazol-3-il)-7-(piridin-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina (38)



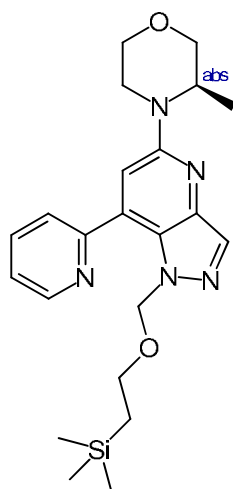
20

Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 38: ácido [5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]borónico



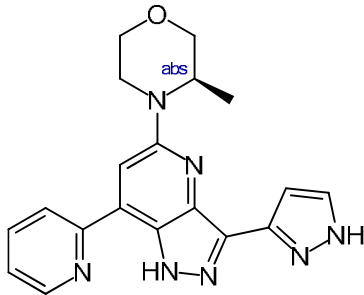
5 Se disolvió éster 5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ílico (50 mg; 0,101 mmol; 1,0 eq.) en 1,4-dioxano (2 ml), se añadieron acetato de potasio (19,764 mg; 0,201 mmol; 2,0 eq.), bis(pinacolato)diboro (38,353 mg; 0,151 mmol; 1,50 eq.) y (1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen)-dicloropaladio(II) (7,067 mg; 0,010 mmol; 0,10 eq.) y se agitó a 110 °C durante 4 horas. La solución de reacción se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 38: 5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-7-piridin-2-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



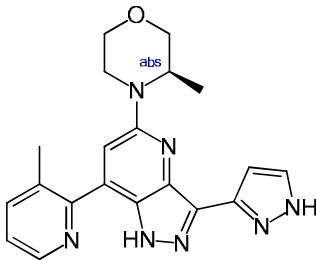
15 A la mezcla de reacción de ácido [5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]borónico se añadieron 2-bromopiridina (19,149 mg; 0,121 mmol; 1,20 eq.), carbonato potásico (42,038 mg; 0,304 mmol; 3,01 eq.), agua (0,300 ml) y 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocenodichloropaladio(II) * DCM (8,248 mg; 0,010 mmol; 0,10 eq.) y se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna (método L). Se aisló 5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-7-piridin-2-il-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina como una resina de color marrón (64 mg, 79 %); CL/EM (método F): tR 2,464 min; [MH]⁺ 426,2.

Ejemplo 38: (3R)-3-Metil-4-[3-(1*H*-pirazol-3-il)-7-(piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]morfolina



Se preparó (3R)-3-metil-4-[3-(1*H*-pirazol-3-il)-7-(piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]morfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (7 mg, 38 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,86 – 8,83 (m, 1H), 8,49 – 8,44 (m, 1H), 8,03 (td, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 1H), 7,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,65 – 4,57 (m, 1H), 4,15 – 4,10 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 11,3, 3,5 Hz, 1H), 3,83 – 3,78 (m, 1H), 3,75 (dd, J = 11,2, 3,0 Hz, 1H), 3,63 – 3,55 (m, 1H), 3,28 – 3,20 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método F): tR 2,026 min; [MH]⁺ 362,2.

Ejemplo 39: (3R)-3-Metil-4-[7-(3-metilpiridin-2-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]morfolina (39)

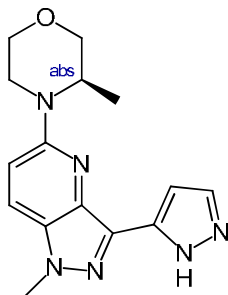


10

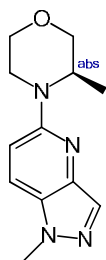
Se preparó (3R)-3-metil-4-[7-(3-metilpiridin-2-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]morfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (11 mg, 50 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,28 - 13,10 (m, 1H), 12,99 - 12,78 (m, 1H), 8,63 - 8,58 (m, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 1H), 7,68 - 7,53 (m, 1H), 7,45 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 2H), 4,48 - 4,42 (m, 1H), 4,11 - 4,03 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 11,4, 3,5 Hz, 1H), 3,79 - 3,74 (m, 1H), 3,71 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 3,57 (td, J = 11,7, 2,9 Hz, 1H), 3,19 (td, J = 12,7, 3,7 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método F): tR 1,836 min; [MH]⁺ 376.

15

Ejemplo 40: (3R)-3-Metil-4-[1-metil-3-(1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]morfolina (40)

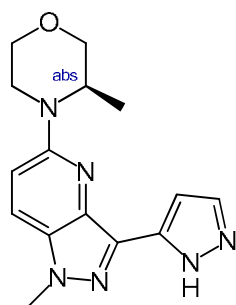


Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 40: 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



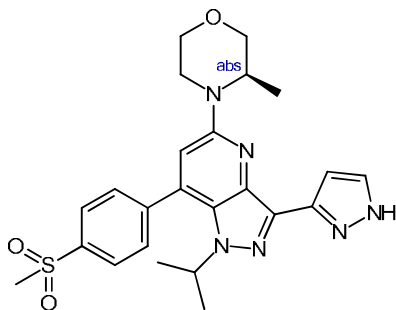
5 Se combinaron éster 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ílico del ácido trifluorometanosulfónico (350 mg; 0,810 mmol; 1 eq.), dioxano (7,00 ml), trietilamina (354,48 μ l; 2,429 mmol; 3 eq), acetato de paladio(II) (18,18 mg; 0,081 mmol; 0,1 eq.), 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno (47,12 mg; 0,081 mmol; 0,1 eq.) y ácido fórmico (61,10 μ l; 1,620 mmol; 2 eq.) y se agitaron a 80 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna (método M). Se aisló 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina como un sólido de color amarillo (104 mg, 55 %); CL/EM (método C): tR 0,662 min; [MH]⁺ 233,1.

10 Ejemplo 40: (3R)-3-Metil-4-[1-metil-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina



15 Se preparó (3R)-3-metil-4-[1-metil-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (52 mg, 82 %); RMN ¹H (700 MHz, DMSO-d₆): δ 7,99 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,60 – 4,27 (m, 1H), 4,07 – 3,95 (m, 5H), 3,76 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 11,2, 3,1 Hz, 1H), 3,54 (td, J = 11,8, 3,1 Hz, 1H), 3,15 (td, J = 12,8, 3,9 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,7 Hz, 3H); CL/EM (método C): tR 0,832 min; [MH]⁺ 299,1.

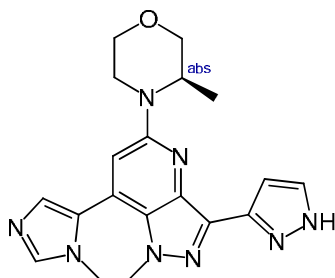
Ejemplo 41: (3R)-4-[7-(4-Metanosulfonilfenil)-1-(propan-2-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina (41)



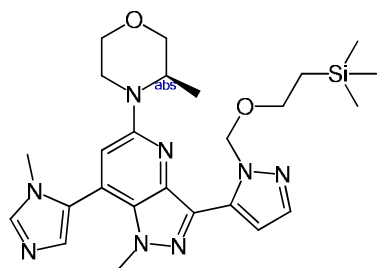
20 Se preparó (3R)-4-[7-(4-metanosulfonilfenil)-1-(propan-2-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores como un sólido de color amarillo (21 mg, 34 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,13 – 8,09 (m, 2H), 7,91 – 7,86 (m, 2H), 7,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,50 – 4,43 (m, 1H), 4,12 – 4,01 (m, 2H), 3,98 (dd, J = 11,3, 3,5 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,57 – 3,53 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,18 (td, J = 12,6, 3,6 Hz, 1H), 1,30 – 1,25 (m, 6H), 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 3H); CL/EM (método F): tR 2,273 min; [MH]⁺ 481,2.

25

Ejemplo 42: 1-Metil-7-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (42)

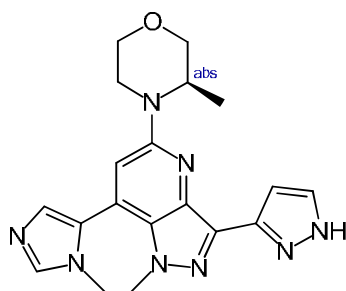


5 Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 42: 1-metil-7-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-[2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



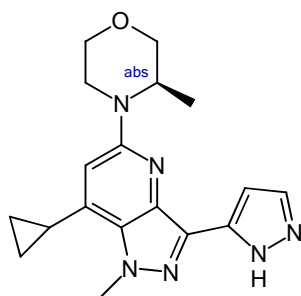
10 Se combinaron 3-bromo-1-metil-7-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (63 mg; 0,161 mmol; 0,694 eq.), éster pinacol del ácido 1-(2-trimetilsilil)etoximetil-1H-pirazol-5-borónico (158,45 mg; 0,464 mmol; 2 eq.), carbonato de sodio (73,80 mg; 0,696 mmol; 3 eq.), tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (32,51 mg; 0,028 mmol; 0,120 eq.) y THF (1,90 ml), se añadió agua (190,00 µl) y se agitó a 90 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna (método N). Se aisló 1-metil-7-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-[2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridina como un sólido de color marrón (61,50 mg; 52,1 %); CL/EM (método Q): tR 0,946 min; [MH]⁺ 509,8.

15 Ejemplo 42: 1-Metil-7-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



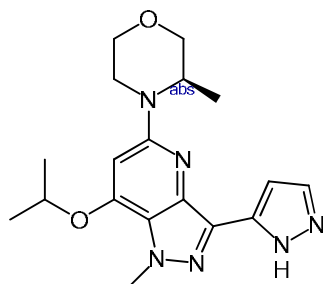
20 Se añadió 1-metil-7-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-[2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (61,50 mg; 0,121 mmol; 1 eq.), se disolvió en HCl en MeOH (1,93 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna (método O). Se aisló 1-metil-7-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina como un sólido de color amarillo (35 mg; 75,0 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 13,27 – 12,88 (m, 1H), 7,93 – 7,53 (m, 2H), 7,30 – 6,94 (m, 3H), 4,47 (s, 1H), 4,08 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 11,3, 3,6 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,56 – 3,50 (m, 4H), 3,17 (td, J = 12,7, 3,8 Hz, 1H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método R): tR 0,399 min; [MH]⁺ 379,2.

Ejemplo 43: 7-Ciclopropil-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (43)

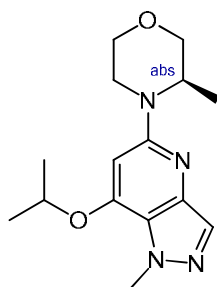


- 5 Se preparó clorhidrato de 7-ciclopropil-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (5 mg, 26 %); punto de fusión 234-235 °C; RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄): δ 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,95 -6,84 (m, 2H), 4,46 (s, 4H), 4,12 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,96- 3,84 (m, 3H), 3,73 (c, J = 12,5, 12,0 Hz, 2H), 2,65 (p, J = 5,9, 4,8 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,40 -1,31 (m, 2H), 1,19 (c, J = 4,5, 3,8 Hz, 2H); CL/EM (método S): tR 1,340 min [MH]⁺ 339,3.

Ejemplo 44: 7-Isopropoxi-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (44)

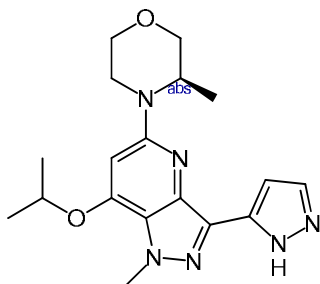


- 10 Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 44: (3R)-3-metil-4-[1-metil-7-(propan-2-iloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina



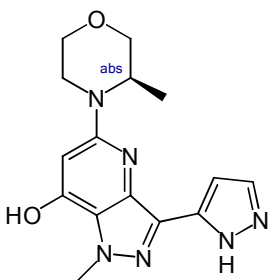
- 15 Se combinaron 1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ol (500 mg; 1,81 mmol; 1 eq.), DMF (50 ml), carbonato potásico (545,1 mg; 3,75 mmol; 2,07 eq.) y 2-yodopropano (450 mg; 2,51 mmol; 1,39 eq.) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y concentró al vacío. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna (método E). Se aisló (3R)-3-metil-4-[1-metil-7-(propan-2-iloxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina como un aceite de color amarillo (500 mg, 89 %); CL/EM (método T): tR 0,997 min, [MH]⁺ 291,3.

Ejemplo 44: 7-Isopropoxi-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina

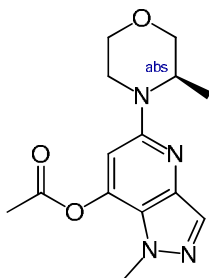


Se preparó 7-isopropoxi-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color blanco (10 mg, 31 %); punto de fusión 134-135 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,72 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,96 (h, J = 6,0 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,97 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,71 (t, J = 2,2 Hz, 2H), 3,54 (td, J = 11,4, 3,0 Hz, 1H), 3,26 -3,10 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método E): tR 1,219 min, [MH]⁺ 357,2.

Ejemplo 45: 1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ol (45)

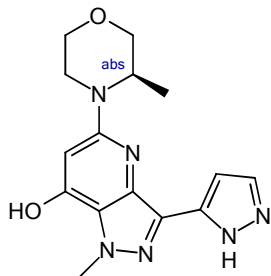


Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 45: acetato de 1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ilo



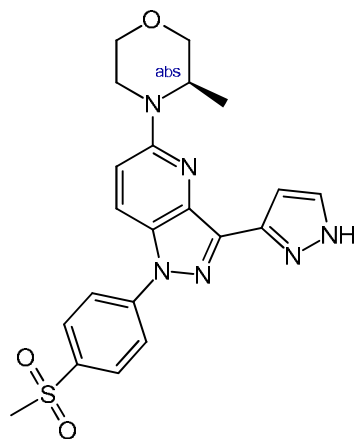
Se combinaron 1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ol (300 mg; 1,09 mmol; 1 eq.), diclorometano (10 ml), NEt₃ (366,8 mg; 3,44 mmol; 3,17 eq.) y cloruro de acetilo (189,7 mg; 2,30 mmol; 2,11 eq.) y se agitaron durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El valor del pH de la solución se ajustó a 7-8 con bicarbonato de sodio. La solución resultante se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método E). Se aisló acetato de 1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ilo como un aceite de color amarillo (310 mg, 88 %); CL/EM (método P): tR 0,621 min, [MH]⁺ 291,3.

Ejemplo 45: 1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ol



5 Se preparó 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ol de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido incoloro (20 mg, 70 %); punto de fusión 190-191 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,67 - 7,59 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,16 (m, 4H), 3,93 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,65 -3,47 (m, 3H), 3,20 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método E): tR 1,035 min, [MH]⁺ 315,1.

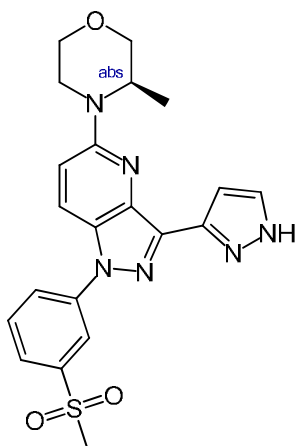
Ejemplo 46: 1-(4-Metanosulfonil-fenil)-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (46)



10

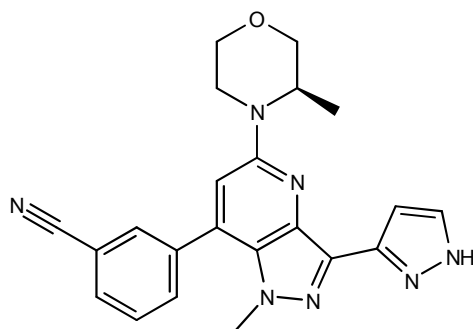
15 Se disolvió (3R)-4-[1-(4-metanosulfonilfenil)-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metil-morfolina (200 mg; 0,34 mmol; 1 eq.) en cloruro de hidrógeno en metanol (10 ml) y se agitó durante 1 h a 25 °C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa (método I). Se aisló 1-(4-metanosulfonil-fenil)-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina como un sólido de color amarillo (20 mg, 13 %); punto de fusión 155-157 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13,22 (s, 1H), 8,37 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,22-8,07 (m, 4H), 7,80 (s, 1H), 7,29-7,19 (m, 2H), 4,54-4,43 (m, 1H), 4,15-3,97 (m, 2H), 3,86-3,66 (m, 2H), 3,57 (td, J = 11,8, 2,8 Hz, 1H), 3,37-3,12 (m, 3H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método E): tR 1,396 min [MH]⁺ 439,1.

Ejemplo 47: 1-(3-Metanosulfonil-fenil)-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (47)



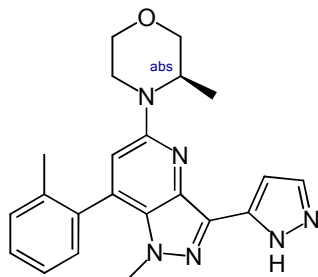
- 5 Se preparó 1-(3-metanosulfonil-fenil)-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (4 mg, 10 %); punto de fusión 133-135 °C; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,46 (s, 2H), 8,22 (t, J = 8,5 Hz, 4H), 8,00-7,80 (m, 4H), 7,71 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,09 (dd, J = 12,4, 6,1 Hz, 4H), 3,86 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 3,70 (td, J = 11,8, 3,2 Hz, 2H), 3,38 (dd, J = 12,7, 3,9 Hz, 2H), 3,26 (s, 5H), 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 7H); CL/EM (método E): tR 1,395 min [MH]⁺ 439,2.
- 10 Ejemplo 48: 3-{1-Metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il}benzonitrilo (48)

Absoluto



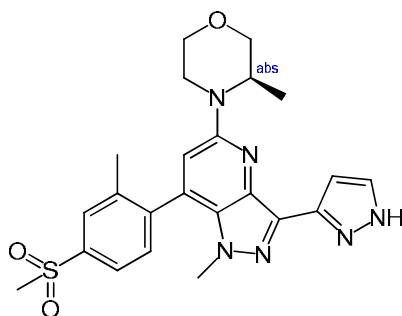
- 15 Se preparó 3-{1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-7-il}benzonitrilo de forma análoga a los ejemplos anteriores como un sólido de color amarillo (34 mg, 25 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,16 – 8,14 (m, 1H), 8,03 – 8,00 (m, 1H), 7,98 – 7,94 (m, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 1H), 7,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,53 – 4,46 (m, 1H), 4,09 – 4,03 (m, 1H), 4,01 – 3,96 (m, 1H), 3,78 – 3,74 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 11,4, 3,0 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (td, J = 11,7, 3,0 Hz, 1H), 3,18 (td, J = 12,7, 3,7 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método F): tR 2,226 min; [MH]⁺ 400,2.

Ejemplo 49: (3R)-3-Metil-4-[1-metil-7-(2-metilfenil)-3-(1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]morfolina (49)



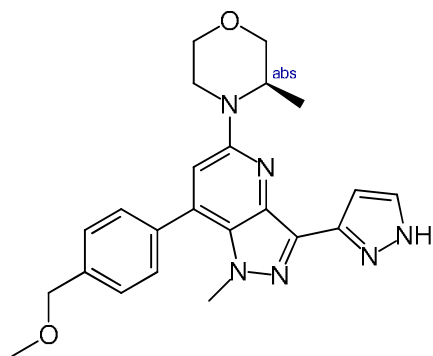
Se preparó (3R)-3-metil-4-[1-metil-7-(2-metilfenil)-3-(1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]morfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color beis (27 mg; 18 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,48 – 7,32 (m, 4H), 7,06 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,12 – 3,94 (m, 2H), 3,77 – 3,66 (m, 2H), 3,54 (td, J = 11,8, 3,0 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 3,17 (td, J = 12,6, 3,8 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,99 (s, 1H), 1,91 (s, 0H), 1,20-1,15 (m, 3H) CL/EM (método C): tR 1,116 min; [MH]⁺ 389,2.

Ejemplo 50: (3R)-4-[7-(4-Metanosulfonil-2-metilfenil)-1-metil-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-3-metilmorfolina (50)



Se preparó (3R)-4-[7-(4-metanosulfonil-2-metilfenil)-1-metil-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-3-metilmorfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (41 mg, 31 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,01 - 7,99 (m, 1H), 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 2H), 7,08 - 7,06 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 4,01 - 3,95 (m, 1H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 3,58 - 3,50 (m, 1H), 3,43 - 3,40 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,17 (td, J = 12,7, 3,8 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,21 - 1,16 (m, 3H); CL/EM (método F): tR 2,136 min; [MH]⁺ 467,1.

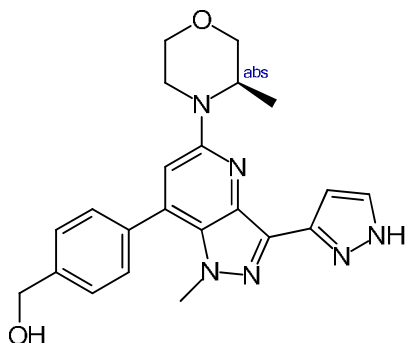
Ejemplo 51: (3R)-4-[7-[4-(Metoximetil)fenil]-1-metil-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-3-metilmorfolina (51)



Se preparó (3R)-4-[7-[4-(metoximetil)fenil]-1-metil-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-3-metilmorfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (104 mg, 74 %);

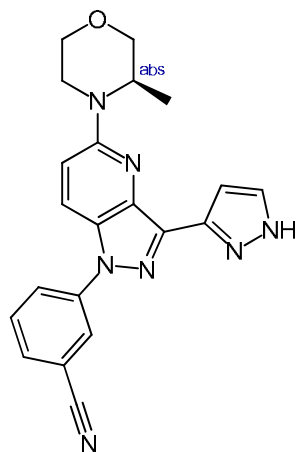
RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,68 - 7,67 (m, 1H), 7,59 - 7,56 (m, 2H), 7,51 - 7,48 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 4,07 - 4,02 (m, 1H), 3,98 (dd, $J = 11,4, 3,6$ Hz, 1H), 3,77 - 3,73 (m, 1H), 3,69 (dd, $J = 11,3, 3,0$ Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (td, $J = 11,7, 3,0$ Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,18 (td, $J = 12,7, 3,7$ Hz, 1H), 1,19 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); CL/EM (método F): tR 2,259 min; [MH] $^+$ 419,2.

- 5 Ejemplo 52: (4-{1-Metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il}fenil)metanol (52)



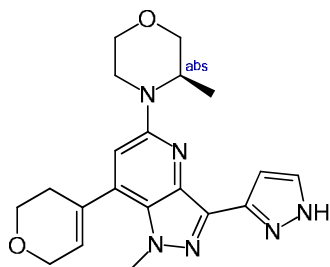
- 10 Se preparó (4-{1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il} fenil)metanol de forma análoga a los ejemplos anteriores como un sólido de color amarillo (112 mg, 65 %); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,69 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,56 - 7,53 (m, 2H), 7,51 - 7,48 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 4,07 - 4,01 (m, 1H), 4,01 - 3,95 (m, 1H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,54 (td, $J = 11,8, 3,0$ Hz, 1H), 3,19 (td, $J = 12,6, 3,7$ Hz, 1H), 1,19 - 1,18 (m, 3H); CL/EM (método F): tR 1,997 min; [MH] $^+$ 405,2.

- Ejemplo 53: 3-[5-((3R)-3-Metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]-benzonitrilo (53)



- 15 Se preparó 3-[5-((3R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]-benzonitrilo de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (8 mg, 26 %); punto de fusión 115-117 °C; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13,50 (s, 1H), 13,15 (s, 1H), 8,37 (s, 4H), 8,24 (s, 3H), 7,84 (s, 5H), 7,68 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 16,2$ Hz, 4H), 4,50 (s, 2H), 4,03 (d, $J = 9,7$ Hz, 3H), 3,86-3,67 (m, 4H), 3,65-3,50 (m, 2H), 3,29-3,14 (m, 2H), 1,21 (d, $J = 6,5$ Hz, 7H); CL/EM (método U): tR 2,952 min [MH] $^+$ 386,2.
- 20

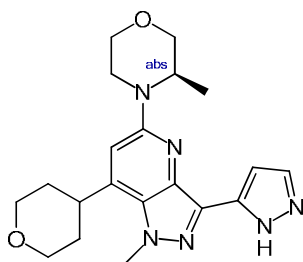
Ejemplo 54: (3R)-4-[7-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metil-morfolina (54)



5 Se preparó (3R)-4-[7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metil-morfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (35 mg, 65 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 13,19 - 12,86 (m, 1H), 7,82 - 7,53 (m, 1H), 7,11 - 6,95 (m, 1H), 6,86 - 6,77 (m, 1H), 6,01 - 5,96 (m, 1H), 4,50 - 4,39 (m, 1H), 4,29 - 4,25 (m, 2H), 4,04 - 3,95 (m, 5H), 3,90 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,75 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 11,2, 3,0 Hz, 1H), 3,52 (td, J = 11,7, 3,0 Hz, 1H), 3,14 (td, J = 12,7, 3,8 Hz, 1H), 2,50 - 2,45 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método F): tR 1,941 min; [MH]⁺ 381,2.

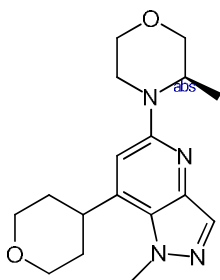
10

Ejemplo 55: 1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2H-pirazol-3-il)-7-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]-piridina (55)



15

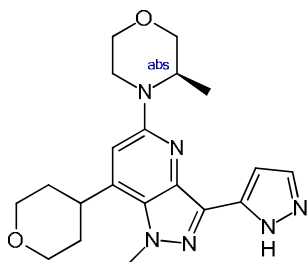
Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 55: (3R)-3-metil-4-[1-metil-7-(oxan-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina



20

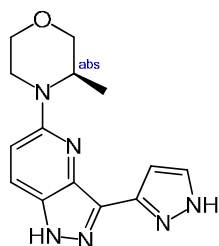
Se combinaron (3R)-4-[7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metil-morfolina (400 mg; 1,15 mmol; 1 eq.), metanol (30 ml) y Pd/C (2437,24 mg; 2,29 mmol; 2,0 eq.; 10 %) y se agitó durante 5 h a 25 °C. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. Se aisló (3R)-3-metil-4-[1-metil-7-(oxan-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina como un sólido de color amarillo (300 mg, 74 %); CL/EM (método J): tR 0,752 min, [MH]⁺ 317,2.

Ejemplo 55: 1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2H-pirazol-3-il)-7-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]-piridina

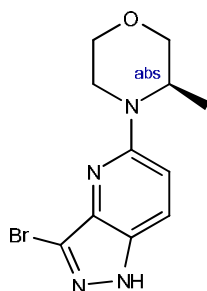


5 Se preparó 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2H-pirazol-3-il)-7-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]-piridina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido incoloro (20 mg, 27 %); punto de fusión 240-242 °C; RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄): δ 7,62 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,43 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,15 -4,03 (m, 2H), 4,07 -3,91 (m, 2H), 3,80 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,64 (dtd, J = 14,3, 11,1, 6,6 Hz, 2H), 3,32 (d, J = 4,0 Hz, 0H), 3,23 (d, J = 3,7 Hz, 0H), 2,04 -1,85 (m, 4H), 1,23 (d, J = 6,7 Hz, 3H); CL/EM (método E): tR 1,150 min, [MH]⁺ 383,2.

10 Ejemplo 56: (3R)-3-Metil-4-[3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina (56)



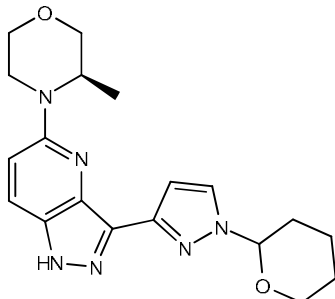
Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 56: 3-bromo-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



15 Se combinaron 3-bromo-5-cloro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (2 g; 8,6 mmol), (R)-3-metil-morfolina (957 mg; 9,5 mmol), XPhos-Pd-G2 (339 mg; 0,43 mmol), bis-cy-xPhos (205 mg; 0,43 mmol), LHMDS (3 g; 17 mmol) y dioxano (20 ml) y se agitó durante 3 horas a 60 °C. La reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente n-heptano/EtOAc). Se aisló 3-bromo-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina como un sólido de color amarillo (280 mg, 6 %);
20 CL/EM (método V): tR 2,802 min; [MH]⁺ 297.

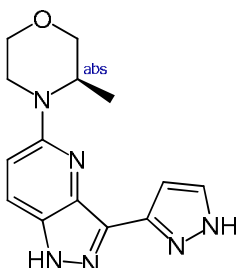
Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 56: 5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridina

Absoluto



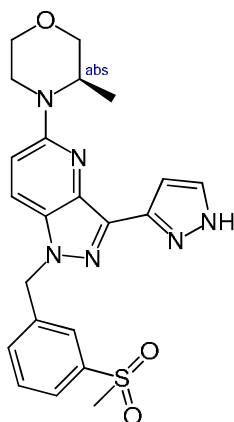
- 5 Se disolvió 3-bromo-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (280 mg; 0,518 mmol; 1,0 eq.) en THF (8 ml) y agua (0,800 ml). Se combinaron 1-(tetrahidro-piran-2-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (294,194 mg; 1,037 mmol; 2,0 eq.), carbonato de sodio (164,786 mg; 1,555 mmol; 3,0 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (72,591 mg; 0,062 mmol; 0,12 eq.) y se agitó a 90 °C durante 3 h. Se añadieron
- 10 1-(tetrahidro-piran-2-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (294,194 mg; 1,037 mmol; 2,0 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (72,591 mg; 0,062 mmol; 0,12 eq.) y se agitó a 90 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente n-heptano/EtOAc). Se aisló 5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridina como un sólido de color amarillo (131 mg, 61 %); CL/EM (método F): tR 1,903 min; [MH]⁺ 369,2.

Ejemplo 56: (3R)-3-Metil-4-[3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina



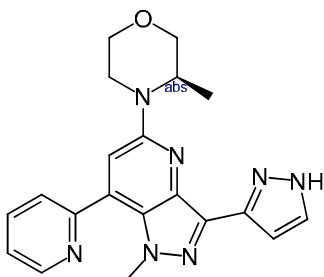
- 15 Se disolvió 5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-[1-(tetrahidro-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (131 mg; 0,316 mmol; 1,0 eq.) en metanol (3,500 ml) y solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (3,164 ml; 4,0 M). La solución de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto sin procesar se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de DCM/MeOH).
- 20 Se aisló (3R)-3-metil-4-[3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina como un sólido de color amarillo (90 mg, 99 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,21 – 12,76 (m, 2H), 7,89 – 7,53 (m, 2H), 7,11 – 6,96 (m, 2H), 4,45 – 4,36 (m, 1H), 4,06 – 3,93 (m, 2H), 3,76 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 11,3, 3,0 Hz, 1H), 3,54 (td, J = 11,7, 3,0 Hz, 1H), 3,15 (td, J = 12,7, 3,8 Hz, 1H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método F): tR 1,586 min; [MH]⁺ 285,1.

Ejemplo 57: (3R)-4-{1-[(3-Metanosulfonilfenil)metil]-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il}-3-metil-morfolina (57)



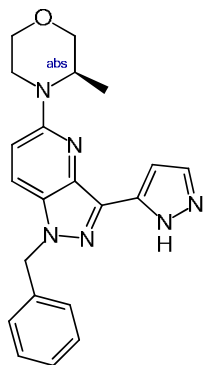
5 Se combinaron 5-((*R*)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (56 mg; 0,197 mmol; 1,0 eq.), acetonitrilo (2,8 ml), carbonato de potasio (42,981 mg; 0,295 mmol; 1,50 eq.) y 1-bromometil-3-metanosulfonil-benceno (51,651 mg; 0,197 mmol; 1,0 eq.) y se agitó a 80 °C durante 2 horas. La solución de reacción se extrajo con EtOAc/agua y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa. Se aisló (3*R*)-4-{1-[(3-metanosulfonilfenil)metil]-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il}-3-metil-morfolina como un sólido de color amarillo (27 mg, 28 %); RMN ¹H (700 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,14 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,90 - 7,88 (m, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,81 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,50 (m, 1H), 7,18 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,44 - 4,40 (m, 1H), 4,04 - 4,01 (m, 1H), 3,99 (dd, J = 11,3, 3,7 Hz, 1H), 3,78 - 3,75 (m, 1H), 3,69 (dd, J = 11,2, 3,1 Hz, 1H), 3,53 (td, J = 11,7, 3,1 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,19 - 3,15 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método F): tR 1,981 min; [MH]⁺ 453,1.

15 Ejemplo 58: (3*R*)-3-Metil-4-[1-metil-3-(1*H*-pirazol-3-il)-7-(piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]morfolina (58)



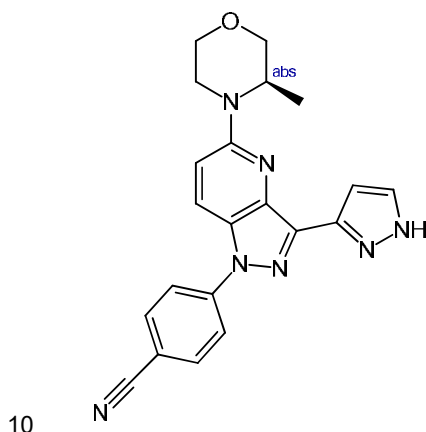
20 Se preparó (3*R*)-3-metil-4-[1-metil-3-(1*H*-pirazol-3-il)-7-(piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]morfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores como un sólido de color amarillo (40 mg, 72,9 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,82 - 8,79 (m, 1H), 8,07 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 1H), 7,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,54 - 4,47 (m, 1H), 4,09 - 4,03 (m, 1H), 3,99 (dd, J = 11,2, 3,5 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,73 - 3,68 (m, 1H), 3,55 (td, J = 11,8, 3,0 Hz, 1H), 3,26 - 3,17 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método C): tR 0,947 min; [MH]⁺ 376,2.

Ejemplo 59: (3R)-4-[1-Bencil-3-(1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-3-metilmorfolina (59)



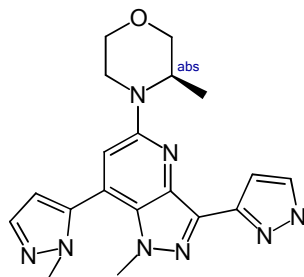
Se preparó clorhidrato de (3R)-4-[1-bencil-3-(1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-3-metilmorfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color beis (120 mg; 52,3 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,04 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 3H), 7,12 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,44 – 4,38 (m, 1H), 4,03 – 3,97 (m, 2H), 3,76 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 11,2, 3,1 Hz, 1H), 3,54 – 3,50 (m, 1H), 3,16 (td, J = 12,8, 3,9 Hz, 1H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método C): tR 1,075 min; [MH]⁺ 375,2.

Ejemplo 60: 4-[5-[(3R)-3-Metilmorfolin-4-il]-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-1-il]benzonitrilo (60)



Se preparó 4-[5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-1-il]benzonitrilo de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (10 mg, 26 %); punto de fusión 140-142 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,20 (s, 1H), 8,33 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,05 (c, J = 8,9 Hz, 4H), 7,76 (s, 1H), 7,23-7,14 (m, 2H), 4,53-4,40 (m, 1H), 4,11-3,94 (m, 2H), 3,83-3,63 (m, 2H), 3,53 (td, J = 11,8, 2,9 Hz, 1H), 3,26-3,09 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,5 Hz, 3H); CL/EM (método D): tR 1,295 min [MH]⁺ 386,0.

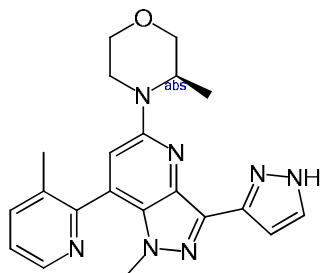
Ejemplo 61: (3R)-3-Metil-4-[1-metil-7-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]morfolina (61)



Se preparó (3R)-3-metil-4-[1-metil-7-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-

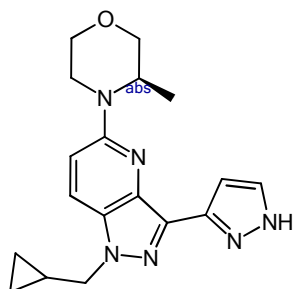
il]morfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (30 mg, 16 %); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13,11 (s, 1H), 7,85 -7,51 (m, 2H), 7,06 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,22- 3,88 (m, 2H), 3,72 (d, J = 6,5 Hz, 5H), 3,32 (s, 4H), 3,25- 3,01 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método K): tR 1,177 min [MH]⁺ 379,3.

- 5 Ejemplo 62: (3R)-3-Metil-4-[1-metil-7-(3-metilpiridin-2-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina (62)



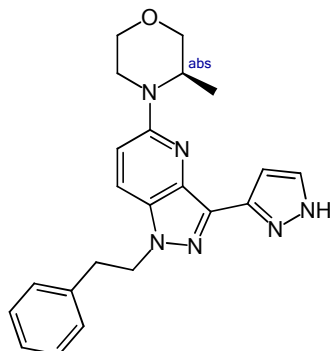
- 10 Se preparó (3R)-3-metil-4-[1-metil-7-(3-metilpiridin-2-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (15,70 mg; 18,2 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 13,24 – 12,88 (m, 1H), 8,59 – 8,57 (m, 1H), 7,89 – 7,86 (m, 1H), 7,84 – 7,56 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 7,15 – 6,92 (m, 2H), 4,49 – 4,40 (m, 1H), 4,13 – 4,01 (m, 1H), 3,99 (dd, J = 11,4, 3,6 Hz, 1H), 3,76 – 3,72 (m, 1H), 3,70 (dd, J = 11,4, 3,0 Hz, 1H), 3,55 (td, J = 11,7, 3,0 Hz, 1H), 3,42 – 3,36 (m, 3H), 3,17 (td, J = 12,7, 3,8 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método C): tR 0,953 min; [MH]⁺ 390,2.

- 15 Ejemplo 63: (3R)-4-[1-(Ciclopropilmetil)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina (63)



- 20 Se preparó (3R)-4-[1-(ciclopropilmetil)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido incoloro (20 mg, 43 %); punto de fusión 80 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13,07 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,11 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,10- 3,90 (m, 2H), 3,83-3,62 (m, 2H), 3,62 -3,47 (m, 1H), 3,23- 3,08 (m, 1H), 1,29 (c, J = 5,6 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,58- 0,45 (m, 2H), 0,4- 0,33 (m, 2H); CL/EM (método A): tR 1,475 min, [MH]⁺ 339,3.

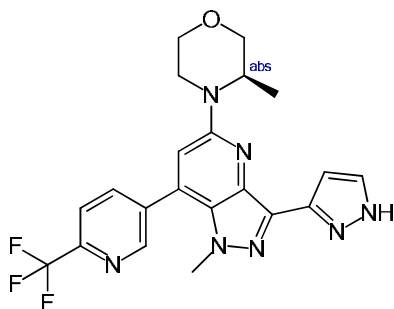
Ejemplo 64: 5-((R)-3-Metil-morfolin-4-il)-1-fenetil-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (64)



Se preparó (3R)-3-metil-4-[1-(2-feniletíl)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores como un sólido incoloro (27 mg, 52 %); punto de fusión 83 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13,04 (d, J = 86,7 Hz, 1H), 7,95-7,45 (m, 2H), 7,38- 6,82 (m, 7H), 4,60 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,96 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 3,86-3,62 (m, 2H), 3,59-3,39 (m, 1H), 3,22-3,01 (m, 3H), 1.11 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método J): tR 1,030 min. [MH]⁺ 389,1.

5

Ejemplo 65: (3R)-3-Metil-4-[1-metil-3-(1H-pirazol-3-il)-7-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-morfolina (65)

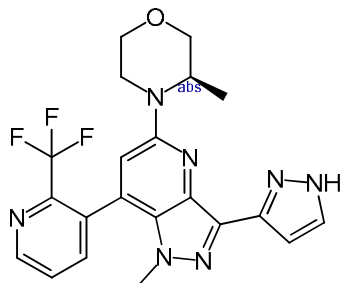


Se preparó (3R)-3-metil-4-[1-metil-3-(1H-pirazol-3-il)-7-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-morfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (26 mg, 93 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 13,29 - 12,89 (m, 1H), 9,05 - 9,03 (m, 1H), 8,41 - 8,37 (m, 1H), 8,12 - 8,09 (m, 1H), 7,85 - 7,54 (m, 1H), 7,13 - 7,00 (m, 2H), 4,55 - 4,45 (m, 1H), 4,08 (c, J = 5,3 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 11,4, 3,6 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 11,3, 3,0 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,54 (td, J = 11,7, 3,1 Hz, 1H), 3,23 - 3,16 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método F): tR 2,351 min; [MH]⁺ 444,1.

10

Ejemplo 66: (3R)-3-Metil-4-[1-metil-3-(1H-pirazol-3-il)-7-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-morfolina (66)

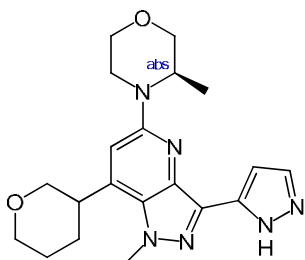
15



Se preparó clorhidrato de (3R)-3-metil-4-[1-metil-3-(1H-pirazol-3-il)-7-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color naranja (90 mg, cuant); RMN ¹H (700 MHz, DMSO-d₆): δ 8,95 - 8,93 (m, 1H), 8,24 - 8,21 (m, 1H), 7,93 - 7,91 (m, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,08 - 7,06 (m, 1H), 7,03 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,41 - 4,35 (m, 1H), 4,08 - 4,03 (m, 1H), 4,01 - 3,96 (m, 1H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,54 (tt, J = 11,7, 2,8 Hz, 1H), 3,41 - 3,39 (m, 3H), 3,16 (td, J = 12,8, 3,9 Hz, 1H), 1,19 - 1,13 (m, 3H); CL/EM (método C): tR 1,058 min; [MH]⁺ 444,2.

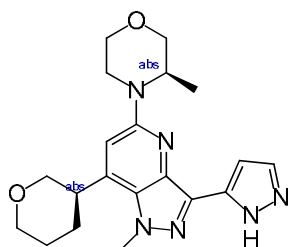
20

Ejemplo 67: 1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2*H*-pirazol-3-il)-7-(tetrahidro-piran-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (67) (mezcla diastereomérica)



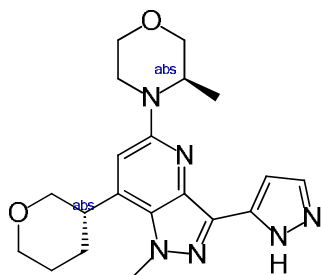
5 Se preparó 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2*H*-pirazol-3-il)-7-(tetrahidro-piran-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido incoloro (30 mg, 41 %); punto de fusión 198-200 °C; RMN ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄): δ 7,60 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,90 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,08 (dd, J = 10,1, 2,6 Hz, 1H), 4,07 - 3,90 (m, 3H), 3,80 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,71 - 3,50 (m, 4H), 3,32 (s, 0H), 3,23 (d, J = 3,7 Hz, 0H), 2,16 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,04 - 1,71 (m, 2H), 1,27 - 1,18 (m, 3H); CL/EM (método W): tR 0,970 min, [MH]⁺ 383,1.

10 Ejemplo 68: 1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2*H*-pirazol-3-il)-7-(*R*)-tetrahidro-piran-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (68)



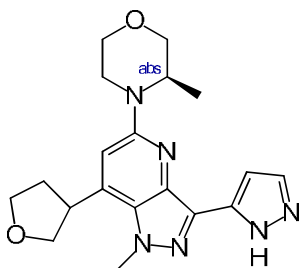
15 Se separó el diastereoisómero de 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2*H*-pirazol-3-il)-7-(tetrahidro-piran-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina mediante SFC quiral (ChiralCel OJ-H; CO₂:metanol + DEA al 0,5 % 88:12). Se aisló 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2*H*-pirazol-3-il)-7-(*R*)-tetrahidro-piran-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina como un sólido incoloro (14 mg; 41,5 %); CL/EM (método C): tR 0,932 min; [MH]⁺ 383,3; tR eluido de la primera columna.

Ejemplo 69: 1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2*H*-pirazol-3-il)-7-(*S*)-tetrahidro-piran-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (69)



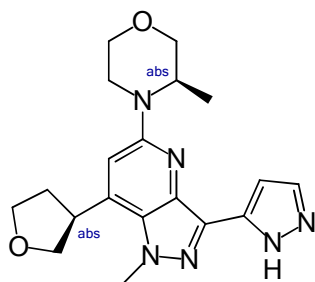
20 Se separó el diastereoisómero de 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2*H*-pirazol-3-il)-7-(tetrahidro-piran-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina mediante SFC quiral (ChiralCel OJ-H; CO₂:metanol + DEA al 0,5 % 88:12). Se aisló 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2*H*-pirazol-3-il)-7-(*S*)-tetrahidro-piran-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina como un sólido incoloro (17,80 mg; 52,7 %); CL/EM (método C): tR 0,93 min; [MH]⁺ 383,3; tR eluido de la primera columna.

Ejemplo 70: 1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2*H*-pirazol-3-il)-7-(tetrahidro-furan-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]-piridina (70) (mezcla diastereomérica)



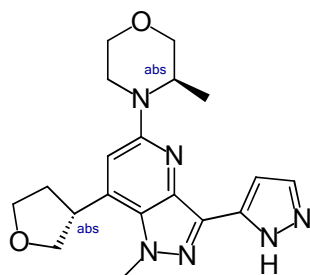
5 Se preparó 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2*H*-pirazol-3-il)-7-(tetrahidro-furan-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]-piridina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido incoloro (40 mg, 53 %); punto de fusión 98-100 °C; RMN ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄): δ 7,59 (s, 1H), 7,14 (s, 0H), 6,98 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,24 - 3,88 (m, 7H), 3,79 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,78 - 3,54 (m, 2H), 3,35 - 3,18 (m, 1H), 2,52 (ddd, J = 13,1, 8,1, 6,6 Hz, 1H), 2,19 - 2,05 (m, 1H), 1,52 (s, 0H), 1,22 (dd, J = 6,7, 1,3 Hz, 3H); CL/EM (método W): tR 0,870 min, [MH]⁺ 369,0.

10 Ejemplo 71: 1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2*H*-pirazol-3-il)-7-(*S*)-tetrahidro-furan-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]-piridina (71)



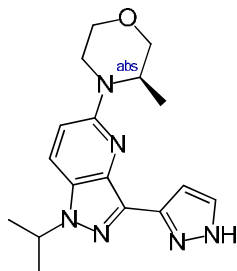
15 Se separó el diastereoisómero de 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2*H*-pirazol-3-il)-7-(tetrahidro-furan-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina mediante SFC quiral (ChiralCel OJ-H; CO₂:metanol + DEA al 0,5 % 90:10). Se aisló 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2*H*-pirazol-3-il)-7-(*S*)-tetrahidro-furan-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina como un sólido incoloro (7 mg; 41,2 %); CL/EM (método C): tR 0,867 min; [MH]⁺ 369,3; tR eluido de la primera columna.

Ejemplo 72: 1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2*H*-pirazol-3-il)-7-(*R*)-tetrahidro-furan-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]-piridina (72)



20 Se separó el diastereoisómero de 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2*H*-pirazol-3-il)-7-(tetrahidro-furan-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina mediante SFC quiral (ChiralCel OJ-H; CO₂:metanol + DEA al 0,5 % 90:10). Se aisló 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2*H*-pirazol-3-il)-7-(*R*)-tetrahidro-furan-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina como un sólido incoloro (7 mg; 41,2 %); CL/EM (método C): tR 0,867 min; [MH]⁺ 369,2; tR eluido de la primera columna.

Ejemplo 73: (3R)-3-Metil-4-[1-(propan-2-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]morfolina (73)

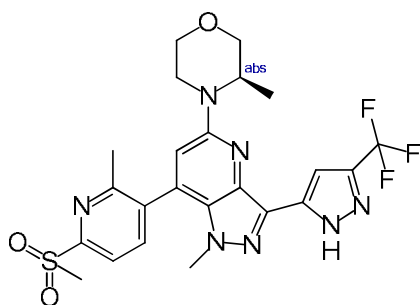


Se preparó (3R)-3-metil-4-[1-(propan-2-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]morfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores como un sólido incoloro (18 mg, 28 %); punto de fusión 94-95 °C; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,99 (d, J = 89,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 89,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 49,1 Hz, 2H), 4,98 - 4,89 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,99 (dd, J = 11,2, 3,6 Hz, 2H), 3,76 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 11,2, 3,0 Hz, 1H), 3,54 (td, J = 11,7, 3,0 Hz, 1H), 3,14 (td, J = 12,7, 3,8 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método E): tR 1,241 min, [MH]⁺ 327,4.

5

Ejemplo 74: (3R)-4-[7-(6-Metanosulfonil-2-metilpiridin-3-il)-1-metil-3-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-3-metilmorfolina (74)

10

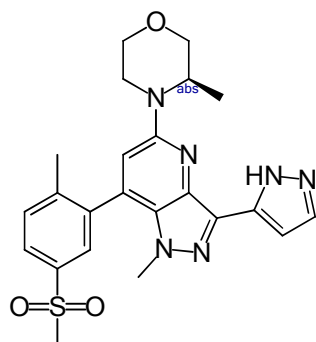


Se preparó (3R)-4-[7-(6-metanosulfonil-2-metilpiridin-3-il)-1-metil-3-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-3-metilmorfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (19 mg; 64 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,14 (s, 1H), 8,22 - 8,19 (m, 1H), 8,07 - 8,04 (m, 1H), 7,33 - 7,31 (m, 1H), 7,12 - 7,10 (m, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 11,4, 3,6 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 11,3, 7,0 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,58 - 3,51 (m, 1H), 3,52 - 3,50 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,19 (td, J = 12,8, 3,8 Hz, 1H), 2,46 - 2,43 (m, 3H), 1,21 - 1,17 (m, 3H); CL/EM (método C): tR 1,146 min; [MH]⁺ 536,2.

15

Ejemplo 75: (3R)-4-[7-(5-Metanosulfonil-2-metilfenil)-1-metil-3-(1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-3-metilmorfolina (75)

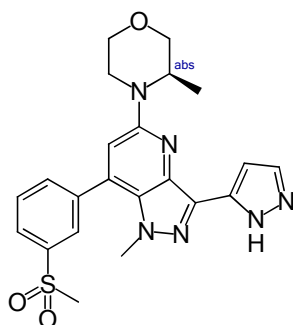
20



Se preparó (3R)-4-[7-(5-metanosulfonil-2-metilfenil)-1-metil-3-(1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-3-metilmorfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (144 mg; cuant); RMN ¹H (700 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,00 - 7,97 (m, 1H), 7,92 - 7,90 (m, 1H), 7,76 - 7,74 (m, 1H), 7,72 - 7,70

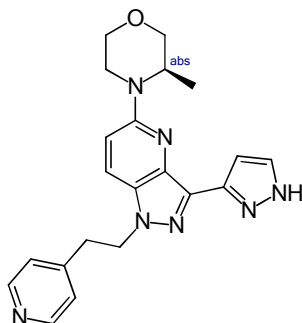
(m, 1H), 7,11 - 7,09 (m, 1H), 6,98 - 6,96 (m, 1H), 4,48 - 4,44 (m, 1H), 4,09 - 4,04 (m, 1H), 4,00 - 3,96 (m, 1H), 3,77 - 3,73 (m, 1H), 3,72 - 3,65 (m, 1H), 3,54 (dd, J = 11,6, 3,1 Hz, 1H), 3,42 - 3,40 (m, 3H), 3,29 - 3,27 (m, 3H), 3,22 - 3,16 (m, 1H), 2,22 - 2,20 (m, 3H), 1,21 - 1,16 (m, 3H); CL/EM (método C): tR 0,991 min; [MH]⁺ 467.

- 5 Ejemplo 76: (3R)-4-[7-(3-Metanosulfonilfenil)-1-metil-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metil-morfolina (76)



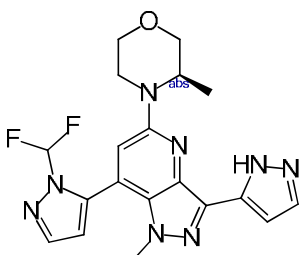
- 10 Se preparó (3R)-4-[7-(3-metanosulfonilfenil)-1-metil-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metil-morfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (47 mg; 30 %); RMN ¹H (700 MHz, DMSO-d₆): δ 8,15 - 8,13 (m, 1H), 8,10 - 8,08 (m, 1H), 8,00 - 7,98 (m, 1H), 7,84 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,68 (m, 1H), 7,09 - 7,07 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,53 - 4,49 (m, 1H), 4,07 - 4,04 (m, 1H), 3,99 (dd, J = 11,2, 3,8 Hz, 1H), 3,78 - 3,75 (m, 1H), 3,69 (dd, J = 11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,54 (td, J = 11,6, 3,1 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,19 (td, J = 12,7, 3,8 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 3H); CL/EM (método C): tR 0,992 min; [MH]⁺ 453,2.

- 15 Ejemplo 77: (3R)-3-Metil-4-[3-(1H-pirazol-3-il)-1-[2-(piridin-4-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina (77)



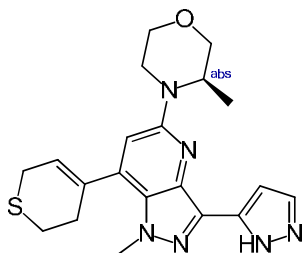
- 20 Se preparó (3R)-3-metil-4-[3-(1H-pirazol-3-il)-1-[2-(piridin-4-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (10 mg, 20 %); punto de fusión 180-181 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13,18 (s, 1H), 8,41-8,32 (m, 2H), 7,84 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,23-7,14 (m, 2H), 7,00 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 4,65 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,37 (s, 1H), 4,02-3,91 (m, 2H), 3,79-3,60 (m, 2H), 3,57-3,42 (m, 1H), 3,24-3,02 (m, 3H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método E): tR 0,929 min, [MH]⁺ 390,0.

Ejemplo 78: (3R)-4-[7-[1-(Difluorometil)-1H-pirazol-5-il]-1-metil-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina (78)



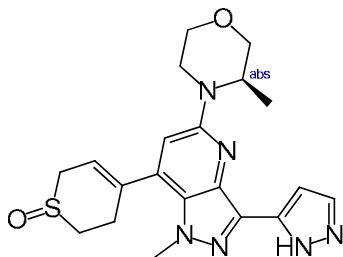
- 5 Se preparó (3R)-4-{7-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il]-1-metil-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (49 mg; 94 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,27 – 12,85 (m, 1H), 8,02 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,90 – 7,57 (m, 1H), 7,16 – 6,98 (m, 2H), 6,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,53 – 4,28 (m, 1H), 4,12 – 3,95 (m, 2H), 3,80 – 3,49 (m, 6H), 3,24 – 3,10 (m, 2H), 1,18 (dd, J = 6,8, 5,3 Hz, 3H); CL/EM (método C): tR 0,989 min; [MH]⁺ 415,3.

Ejemplo 79: (3R)-4-[7-(3,6-Dihidro-2H-tiopiran-4-il)-1-metil-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina (79)

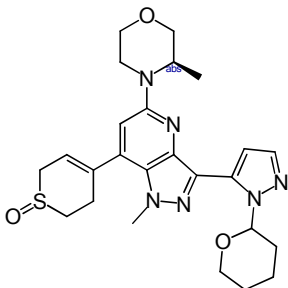


- 10 Se preparó (3R)-4-[7-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-1-metil-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metil-
 morfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (10 mg, 18 %);
 punto de fusión 215-216 °C; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,05 (d, J = 108,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,02 (s,
 1H), 6,79 (s, 1H), 6,05 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,01 (d, J = 9,5 Hz, 5H), 3,75 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,68
 15 (dd, J = 11,3, 3,0 Hz, 1H), 3,52 (td, J = 11,6, 3,1 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 3,14 (td, J = 12,6, 3,8 Hz, 1H),
 2,92 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,61 (s, 2H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método D) tR 1,129 min, [MH]⁺ 397,1.

Ejemplo 80: 4-[1-Metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-3,6-dihidro-2H-1lambda4-tiopiran-1-ona (80)



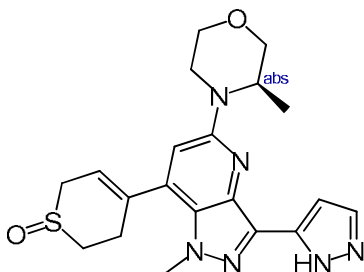
- 20 Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 80: 4-{1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-
 pirazol-5-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-3,6-dihidro-2H-1lambda4-tiopiran-1-ona



- 25 Se combinaron 4-[3-bromo-1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-3,6-dihidro-2H-
 1lambda4-tiopiran-1-ona (100 mg; 0,21 mmol; 1,0 eq.), 1-(oxan-2-il)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-
 pirazol (123,91 mg; 0,42 mmol; 2,0 eq.), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (19,20 mg; 0,02 mmol; 0,10 eq.), K₃PO₄ (141,83 mg;
 0,63 mmol; 3,0 eq.), dioxano (12 ml) y agua (3 ml) y se agitó durante 1 h a 100 °C en el microondas. La mezcla
 resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método E). Se aisló

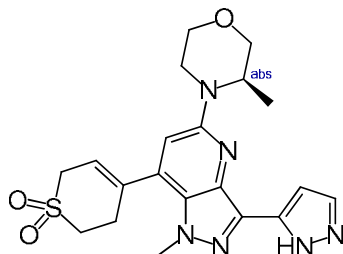
4-[1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-3,6-dihidro-2H-1lambda4-tiopiran-1-ona como un aceite de color amarillo (70 mg, 60 %); CL/EM (método P): tR 0,875 min, [MH]⁺ 425,2.

5 Ejemplo 80: 4-[1-Metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-3,6-dihidro-2H-1lambda4-tiopiran-1-ona

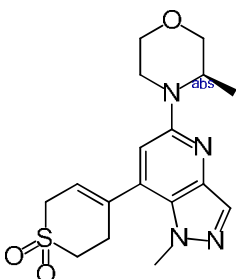


10 Se combinaron 4-[1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-3,6-dihidro-2H-1lambda4-tiopiran-1-ona (60 mg; 0,11 mmol; 1,0 eq.), diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml) y se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa (método J). Se obtuvieron 20 mg de 4-[1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-3,6-dihidro-2H-1lambda4-tiopiran-1-ona como un aceite de color rojo (20 mg, 32 %); RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 7,81 (s, 1H), 7,06 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 5,95 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 26,7 Hz, 4H), 4,00 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,92 - 3,80 (m, 2H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 3,62 (dd, J = 18,3, 5,1 Hz, 1H), 3,47 (td, J = 12,5, 3,7 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,19 - 2,97 (m, 2H), 2,79 - 2,65 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,7 Hz, 3H); CL/EM (método X): tR 0,953 min, [MH]⁺ 413,1.

Ejemplo 81: 4-[1-Metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-3,6-dihidro-2H-1lambda6-tiopiran-1,1-diona (81)

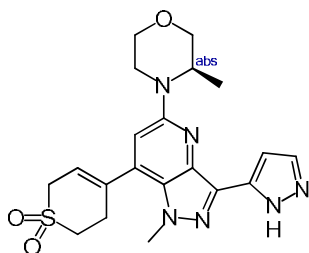


20 Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 81: 4-[1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-3,6-dihidro-2H-1lambda6-tiopiran-1,1-diona



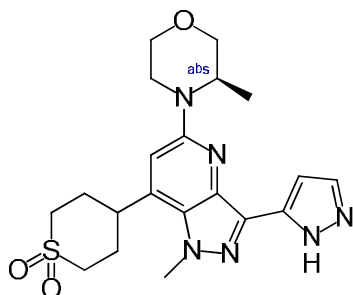
25 Se combinaron 4-[1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-3,6-dihidro-2H-1lambda4-tiopiran-1-ona (500 mg; 1,30 mmol; 1,0 eq.), metanol (20 ml) y una solución de oxona (484 mg; 2,73 mmol; 2,10 eq.) en agua (5 ml) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método A). Se aisló 4-[1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-3,6-dihidro-2H-1lambda6-tiopiran-1,1-diona como un aceite de color amarillo (500 mg, 96 %); CL/EM (método T): tR 0,833 min, [MH]⁺ 363,2.

Ejemplo 81: 4-[1-Metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-3,6-dihidro-2H-1lambda6-tiopiran-1,1-diona



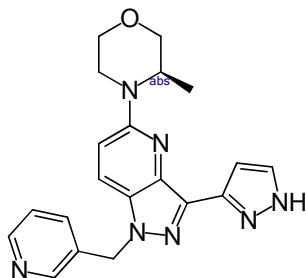
5 Se preparó 4-[1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-3,6-dihidro-2H-1lambda6-tiopiran-1,1-diona de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (15 mg, 25 %); punto de fusión 167-168 °C; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 7,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,00 - 5,92 (m, 1H), 4,43 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,09 (dd, J = 11,6, 3,8 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 10,2 Hz, 3H), 3,89 - 3,81 (m, 2H), 3,73 - 3,66 (m, 1H), 3,53 (dd, J = 12,6, 3,9 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,15 (s, 2H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H); CL/EM (método D): tR 0,869 min, [MH]⁺ 429,1.

10 Ejemplo 82: 4-[1-Metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-2H-1lambda6-tiopiran-1,1-diona (82)



15 Se preparó 4-[1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-2H-1lambda6-tiopiran-1,1-diona de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (10 mg, 16 %); punto de fusión 189-190 °C; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 7,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,36 (s, 3H), 4,10 (dd, J = 11,7, 3,7 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,91 - 3,67 (m, 4H), 3,61 - 3,47 (m, 3H), 3,22 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 2,52 - 2,38 (m, 4H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H); CL/EM (método D): tR 0,831 min, [MH]⁺ 431,1.

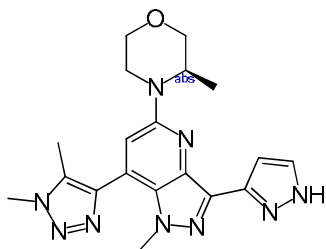
Ejemplo 83: (3R)-3-Metil-4-[3-(1H-pirazol-3-il)-1-[(piridin-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina (83)



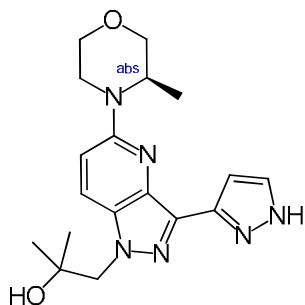
20 Se preparó clorhidrato de (3R)-3-metil-4-[3-(1H-pirazol-3-il)-1-[(piridin-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (6 mg; 75 %); RMN ¹H (700 MHz, DMSO-d₆): δ 8,82 - 8,80 (m, 1H), 8,76 - 8,74 (m, 1H), 8,16 - 8,13 (m, 2H), 7,82 (dd, J = 8,1, 5,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,44 - 4,40 (m, 1H), 4,02 (dd, J = 13,4, 2,8 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 11,3, 3,7 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 11,2, 3,1 Hz, 1H), 3,53 (td, J = 11,7, 3,1 Hz, 1H), 3,15 (td, J = 12,7, 3,8 Hz, 1H), 1,16 (d, J = 6,7 Hz, 3H); CL/EM (método R): tR 0,483 min; [MH]⁺ 376,2.

25

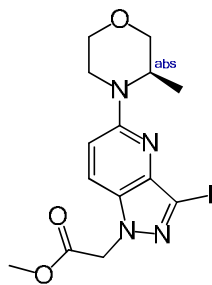
Ejemplo 84: (3R)-4-[7-(1,5-Dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1-metil-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-3-metilmorfolina (84)



- 5 Se preparó (3R)-4-[7-(1,5-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1-metil-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-3-metilmorfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (34 mg; 85 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,23 - 12,90 (m, 1H), 7,84 - 7,57 (m, 1H), 7,14 - 7,01 (m, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 1H), 4,48 - 4,37 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,10 - 4,05 (m, 1H), 4,02 - 3,97 (m, 1H), 3,82 - 3,74 (m, 4H), 3,70 (dd, J = 11,3, 3,0 Hz, 1H), 3,55 (td, J = 11,7, 3,0 Hz, 1H), 3,21 - 3,13 (m, 1H), 2,40 - 2,37 (m, 3H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método C): tR 0,877 min; [MH]⁺ 394,3.
- 10 Ejemplo 85: 2-Metil-1-{5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-1-il}propan-2-ol (85)

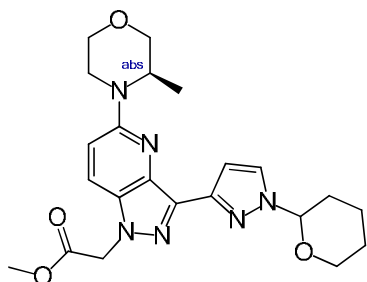


Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 85: 2-{3-yodo-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-1-il}acetato de metilo



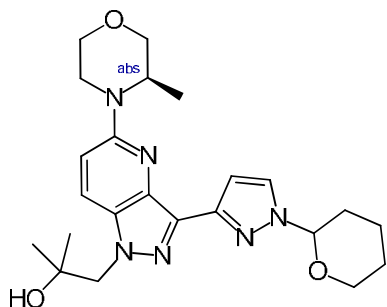
- 15 Se combinaron (3R)-4-[3-yodo-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-3-metilmorfolina (200 mg; 0,52 mmol; 1 eq.), DMF (2 ml), 2-bromoacetato de metilo (126,33 mg; 0,78 mmol; 1,50 eq.) y Cs₂CO₃ (358,76 mg; 1,05 mmol; 2,0 eq.) y se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método P). Se aisló 2-[3-yodo-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-1-il]acetato de metilo como un sólido de color amarillo.
- 20

Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 85: 2-[5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]acetato de metilo



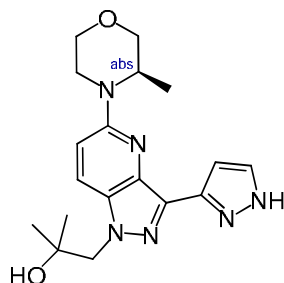
- 5 Se combinaron 2-[3-yodo-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]acetato de metilo (200 mg; 0,43 mmol; 1,0 eq.), tetrahidrofurano (2 ml), carbonato de sodio (96,50 mg; 0,86 mmol; 2,0 eq.), agua (0,2 ml), 1-(oxan-2-il)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (189,94 mg; 0,65 mmol; 1,50 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (55,53 mg; 0,04 mmol; 0,10 eq.) y se agitó durante 1 h a 80 °C en el microondas. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método P). Se aisló 2-[5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]acetato de metilo como un sólido de color amarillo (100 mg; 48 %).

Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 85: 2-metil-1-{5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il}propan-2-ol



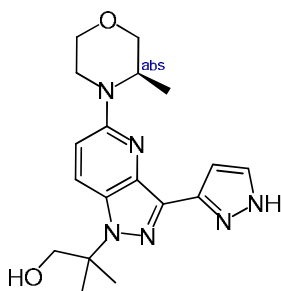
- 15 Se combinaron 2-[5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]acetato de metilo (90 mg, 0,18 mmol, 1,0 eq.), tetrahidrofurano (1 ml) y bromo(metil)magnesio (461,62 mg, 3,68 mmol, 20 eq.) y se agitó durante 5 h a 25 °C. A continuación, la reacción se detuvo mediante la adición de agua. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (método P). Se aisló 2-metil-1-{5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il}propan-2-ol como un sólido de color marrón (60 mg; 68 %).

- 20 Ejemplo 85: 2-Metil-1-{5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il}propan-2-ol



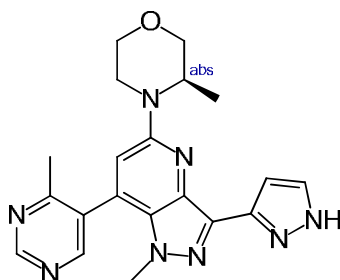
- 25 Se preparó 2-metil-1-{5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il}propan-2-ol de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido incoloro (8 mg, 22 %); punto de fusión 235-236 °C; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 7,93 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,07 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,10-3,99 (m, 2H), 3,84 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,68 (td, J = 11,7, 3,1 Hz, 1H), 3,29 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 10,4 Hz, 9H); CL/EM (método E): tR 1,034 min, [MH]⁺ 357,2.

Ejemplo 86: 2-Metil-2-{5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-1-il}propan-1-ol (86)



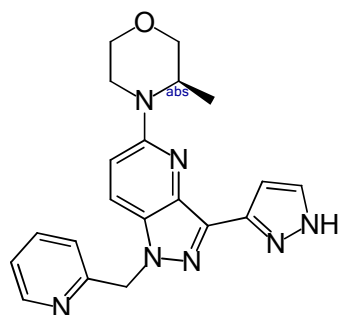
5 Se preparó 2-metil-2-{5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-1-il}propan-1-ol de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (50 mg, 52 %); punto de fusión 210-212 °C; RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 8,11 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,27-6,97 (m, 2H), 4,45 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,09-3,97 (m, 4H), 3,84 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,68 (td, J = 11,7, 3,0 Hz, 1H), 3,36-3,25 (m, 1H), 1,75 (s, 6H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H); CL/EM (método E): tR 1,102 min, [MH]⁺ 357,2.

10 Ejemplo 87: (3R)-3-Metil-4-[1-metil-7-(4-metilpirimidin-5-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-morfolina (87)



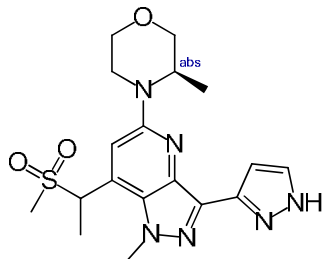
15 Se preparó (3R)-3-metil-4-[1-metil-7-(4-metilpirimidin-5-il)-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-morfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (15 mg, 20 %); punto de fusión 140-142 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,17 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,14 - 3,90 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,65 - 3,52 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,25 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método A) tR 1,146 min, [MH]⁺ 391,2.

Ejemplo 88: (3R)-3-Metil-4-[3-(1*H*-pirazol-3-il)-1-[(piridin-2-il)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]morfolina (88)

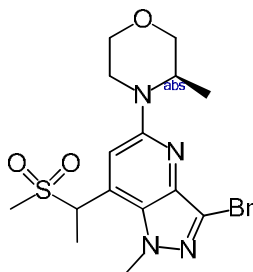


20 Se preparó clorhidrato de (3R)-3-metil-4-[3-(1*H*-pirazol-3-il)-1-[(piridin-2-il)metil]-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]morfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (62 mg; 92 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,60 - 8,57 (m, 1H), 8,06 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,88 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,17 - 7,13 (m, 2H), 7,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,45 - 4,39 (m, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 2H), 3,79 - 3,75 (m, 1H), 3,69 (dd, J = 11,3, 3,1 Hz, 1H), 3,54 (td, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 3,17 (td, J = 12,9, 3,8 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CL/EM (método C): tR 0,875 min; [MH]⁺ 376,2.

Ejemplo 89: (3R)-4-[7-(1-Metanosulfoniletil)-1-metil-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-3-metil-morfolina (89)

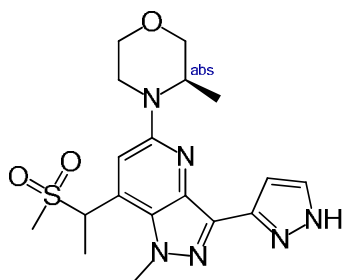


5 Elemento estructural para la síntesis del ejemplo 89: 3-bromo-7-(1-metanosulfonil-etil)-1-metil-5-((*R*)-3-metil-morfolin-4-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina



10 Se combinaron 3-bromo-7-metanosulfonilmetil-1-metil-5-((*R*)-3-metil-morfolin-4-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (100 mg; 0,25 mmol; 1, eq.), tolueno (1523 μ l), agua (170 μ l), hidróxido de sodio (199 mg; 20,07 eq.), yoduro de tetra-*n*-butilamonio (8,24 mg; 0,02 mmol; 0,09 eq.), diclorometano (170 μ l) y yodometano (30,99 μ l; 0,50 mmol; 2 eq.) y se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con agua y DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. Se aisló 3-bromo-7-(1-metanosulfonil-etil)-1-metil-5-((*R*)-3-metil-morfolin-4-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina como un sólido de color amarillo (130 mg, 55 %); CL/EM (método F): tR 2,433 min; [MH]⁺ 417,1.

15 Ejemplo 89: (3R)-4-[7-(1-Metanosulfoniletil)-1-metil-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-3-metil-morfolina



20 Se preparó (3R)-4-[7-(1-metanosulfoniletil)-1-metil-3-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il]-3-metil-morfolina de forma análoga a los ejemplos anteriores y se aisló como un sólido de color amarillo (20 mg, 30 %); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,42 – 12,64 (m, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 1H), 7,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,02 – 6,99 (m, 1H), 5,29 – 5,22 (m, 1H), 4,45 – 4,38 (m, 1H), 4,28 (s, 3H), 4,04 – 3,97 (m, 2H), 3,79 – 3,75 (m, 1H), 3,73 – 3,69 (m, 1H), 3,59 – 3,52 (m, 1H), 3,20 – 3,12 (m, 1H), 3,13 (d, J = 9,9 Hz, 3H), 1,85 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,18 – 1,13 (m, 3H); CL/EM (método F): tR 2,022 min; [MH]⁺ 405,2.

25 Los ejemplos siguientes hacen referencia a medicamentos:

Ejemplo A: Viales para inyección

5 Una solución de 100 g de un principio activo de fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 litros de agua bidestilada se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se esteriliza por filtración, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

Una mezcla de 20 g de un principio activo de fórmula I se funde con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en los moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo C: Solución

10 Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de fórmula I, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8, la solución se lleva a 1 litro y se esteriliza mediante radiación. Esta solución puede usarse en forma de colirio.

Ejemplo D: Pomada

Se mezclan 500 mg de un principio activo de fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

15 **Ejemplo E: Comprimidos**

Una mezcla de 1 kg de principio activo de fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa de forma habitual para obtener comprimidos, de manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Grageas

20 Los comprimidos se prensan de forma análoga al ejemplo E y, posteriormente, se recubren de forma habitual con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, goma de tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

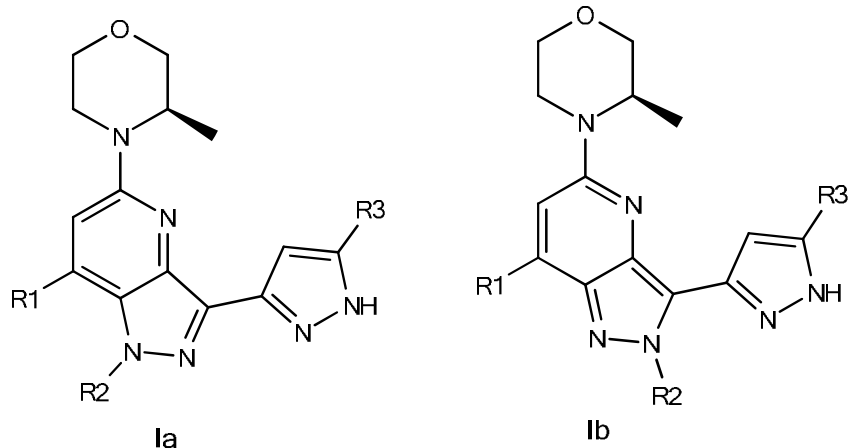
Se introducen 2 kg de principio activo de fórmula I dentro de cápsulas duras de gelatina de forma habitual, de modo que cada cápsula contiene 20 mg de principio activo.

25 **Ejemplo H: Ampollas**

Una solución de 1 kg de principio activo de fórmula I en 60 litros de agua bidestilada se esteriliza por filtración, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg del principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula Ia o Ib



donde

- 5 R¹ indica H, Het, Ar, (CH₂)_nOH, 1-metilsulfonyl-cicloprop-1-ilo, CONH₂, CONHA, CONA₂, Cic, OA o CH(A)SO₂A,
- R² indica H, A, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nCic o (CH₂)_nHet,
- R³ indica H o A,
- 10 Het indica un heterociclo saturado o insaturado aromático mono o bicíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono, di o trisustituido por NH₂, NHA, NA₂, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, CONHAr, CN, OH, (CH₂)_nAr¹, O(CH₂)_nAr¹, A, SOA, SO₂A, Hal, =NH y/u =O,
- 15 Ar indica fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono, di o trisustituido por NH₂, NHA, NA₂, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, NHCOA, CHO, COA, SO₃H, SO₂NH₂, O(CH₂)_pNH₂, (CH₂)_nHet¹, O(CH₂)_nHet¹, (CH₂)_nAr¹, O(CH₂)_nAr¹, O(CH₂)_pCONH₂, O(CH₂)_pNHCOA, Hal, SOA, S(=O, =NH)A, SO₂A, A, CN y/o (CH₂)_nOH,
- Ar¹ indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por Hal, A, OH y/u OA,
- 20 Het¹ indica un heterociclo saturado, insaturado o aromático mono o bicíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede no estar sustituido o estar mono, di o trisustituido por Hal, A, COOA, NH₂, NHA y/o NA₂,
- A indica un alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 6 átomos de C, en el que 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos por OH, F, Cl y/o Br y/o en el que uno o dos grupos CH₂ no adyacentes pueden estar sustituidos por O y/o grupos NH,
- Cic indica alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C,
- 25 Hal indica F, Cl, Br o I,
- n indica 0, 1, 2, 3 o 4,
- p indica 1, 2, 3 o 4,

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuestos según la reivindicación 1, donde

5 Het indica 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, indolilo, bencimidazolilo, imidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, pirazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, 3,6-dihidro-2*H*-piranilo, tetrahidropiranilo, 3,6-dihidro-2*H*-tiopiranilo o hexahidro-tiopiranilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono, di o trisustituido por A, SOA, SO₂A, Hal y/u =O,

10 y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, en los que

Ar indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por SOA, S(=O, =NH)A, SO₂A, A, CN y/o (CH₂)_nOH,

15 y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

4. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-3, en los que

R¹ indica H, Het, Ar, (CH₂)_nOH, 1-metilsulfonyl-cicloprop-1-ilo, CONH₂, CONHA, CONA₂, Cic, OA o CH(A)SO₂A,

R² indica H, A, (CH₂)_nAr, (CH₂)_nCic o (CH₂)_nHet,

20 R³ indica H o A,

Het indica 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, indolilo, bencimidazolilo, imidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, pirazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, 3,6-dihidro-2*H*-piranilo, tetrahidropiranilo, 3,6-dihidro-2*H*-tiopiranilo o hexahidro-tiopiranilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está mono, di o trisustituido por A, SOA, SO₂A, Hal y/u =O,

Ar indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por SOA, S(=O, =NH)A, SO₂A, A, CN y/o (CH₂)_nOH,

30 A indica un alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 6 átomos de C, en el que 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos por OH, F, Cl y/o Br y/o en el que uno o dos grupos CH₂ no adyacentes pueden estar sustituidos por O y/o grupos NH,

Cic indica alquilo cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de C,

Hal indica F, Cl, Br o I,

n indica 0, 1, 2, 3 o 4,

35 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados entre el grupo compuesto por

N.º	Estructura
(1)	1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-7-(6-metil-piridin-3-il)-3-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridina
(2)	5-((R)-3-Metil-morfolin-4-il)-7-(6-metil-piridin-3-il)-3-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridina

ES 2 954 572 T3

(3)	(3R)-3-Metil-4-[3-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-7-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina
(4)	1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-7-(2-metil-piridin-3-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina
(5)	7-(4-Metanosulfinil-fenil)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina
(6)	Imino(metil)4-{1-metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il}fenil)-lambda6-sulfanona
(7)	7-(4-Metanosulfonyl-fenil)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina
(8)	7-(6-Metanosulfinil-2-metil-piridin-3-il)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina
(9)	(3R)-4-(7-{6-[(S)-Metanosulfinil]-2-metilpiridin-3-il}-1-metil-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-metilmorfolina
(10)	(3R)-4-(7-{6-[(R)-Metanosulfinil]-2-metilpiridin-3-il}-1-metil-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-metilmorfolina
(11)	(3R)-4-[7-(6-Metanosulfonyl-2-metilpiridin-3-il)-1-metil-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina
(12)	7-(6-Metanosulfonyl-2-metil-piridin-3-il)-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina
(13)	(3R)-4-[7-(6-Metanosulfonyl-2-metilpiridin-3-il)-3-(3-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina
(14)	2-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-7-(6-metil-piridin-3-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-b]piridina
(15)	1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina
(16)	2-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-7-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-b]piridina
(17)	7-(6-Metanosulfonyl-4-metil-piridin-3-il)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina
(18)	7-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina
(19)	7-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina
(20)	7-(3-Fluoro-piridin-4-il)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina
(21)	7-(6-Metanosulfonyl-4-metil-piridin-3-il)-2-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-b]piridina
(22)	7-(2,4-Dimetil-piridin-3-il)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina
(23)	1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-7-(3-metil-piridin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina

(24)	[1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-il]-metanol
(25)	2-[1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-il]-propan-2-ol
(26)	7-(1-Metanosulfonil-ciclopropil)-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridina
(27)	Dimetilamida del ácido 5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-carboxílico
(28)	Metilamida del ácido 5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-carboxílico
(29)	Amida del ácido 5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-carboxílico
(30)	Dimetilamida del ácido 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-carboxílico
(31)	Metilamida del ácido 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-carboxílico
(32)	Amida del ácido 1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-carboxílico
(33)	1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-7-(6-metil-piridin-2-il)-3-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridina
(34)	7-[1-(2-Fluoro-etil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridina
(35)	(3 <i>R</i>)-3-Metil-4-[7-(2-metilfenil)-3-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-5-il]morfolina
(36)	7-[2-(2-Fluoro-etil)-2 <i>H</i> -pirazol-3-il]-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridina
(37)	2-{3-[1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-7-il]-pirazol-1-il}-etanol
(38)	(3 <i>R</i>)-3-Metil-4-[3-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-7-(piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-5-il]morfolina
(39)	(3 <i>R</i>)-3-Metil-4-[7-(3-metilpiridin-2-il)-3-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-5-il]morfolina
(40)	(3 <i>R</i>)-3-Metil-4-[1-metil-3-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-5-il]morfolina
(41)	(3 <i>R</i>)-4-[7-(4-Metanosulfonilfenil)-1-(propan-2-il)-3-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-5-il]-3-metilmorfolina
(42)	1-Metil-7-(3-metil-3 <i>H</i> -imidazol-4-il)-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridina
(43)	7-Ciclopropil-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridina
(44)	7-Isopropoxi-1-metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridina

ES 2 954 572 T3

(45)	1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-ol
(46)	1-(4-Metanosulfonil-fenil)-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina
(47)	1-(3-Metanosulfonil-fenil)-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina
(48)	3-{1-Metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il}benzoniitrilo
(49)	(3R)-3-Metil-4-[1-metil-7-(2-metilfenil)-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina
(50)	(3R)-4-[7-(4-Metanosulfonil-2-metilfenil)-1-metil-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina
(51)	(3R)-4-{7-[4-(Metoximetil)fenil]-1-metil-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il}-3-metilmorfolina
(52)	(4-{1-Metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il}fenil)metanol
(53)	3-[5-((3R)-3-Metil-morfolin-4-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]-benzoniitrilo
(54)	(3R)-4-[7-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina
(55)	1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2H-pirazol-3-il)-7-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina
(56)	(3R)-3-Metil-4-[3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina
(57)	(3R)-4-{1-[(3-Metanosulfonilfenil)metil]-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il}-3-metilmorfolina
(58)	(3R)-3-Metil-4-[1-metil-3-(1H-pirazol-3-il)-7-(piridin-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina
(59)	(3R)-4-[1-Bencil-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina
(60)	4-[5-[(3R)-3-Metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]benzoniitrilo
(61)	(3R)-3-Metil-4-[1-metil-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina
(62)	(3R)-3-Metil-4-[1-metil-7-(3-metilpiridin-2-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina
(63)	(3R)-4-[1-(Ciclopropilmetil)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina
(64)	5-((R)-3-Metil-morfolin-4-il)-1-fenil-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina
(65)	(3R)-3-Metil-4-[1-metil-3-(1H-pirazol-3-il)-7-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina
(66)	(3R)-3-Metil-4-[1-metil-3-(1H-pirazol-3-il)-7-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina

(67)	1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2H-pirazol-3-il)-7-(tetrahidro-piran-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina
(68)	1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2H-pirazol-3-il)-7-(R)-tetrahidro-piran-3-il-1H-pirazolo[4,3-b]piridina
(69)	1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2H-pirazol-3-il)-7-(S)-tetrahidro-piran-3-il-1H-pirazolo[4,3-b]piridina
(70)	1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2H-pirazol-3-il)-7-(tetrahidro-furan-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina
(71)	1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2H-pirazol-3-il)-7-(S)-tetrahidro-furan-3-il-1H-pirazolo[4,3-b]piridina
(72)	1-Metil-5-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-3-(2H-pirazol-3-il)-7-(R)-tetrahidro-furan-3-il-1H-pirazolo[4,3-b]piridina
(73)	(3R)-3-Metil-4-[1-(propan-2-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina
(74)	(3R)-4-[7-(6-Metanosulfonil-2-metilpiridin-3-il)-1-metil-3-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina
(75)	(3R)-4-[7-(5-Metanosulfonil-2-metilfenil)-1-metil-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina
(76)	(3R)-4-[7-(3-Metanosulfonilfenil)-1-metil-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina
(77)	(3R)-3-Metil-4-[3-(1H-pirazol-3-il)-1-[2-(piridin-4-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina
(78)	(3R)-4-[7-[1-(Difluorometil)-1H-pirazol-5-il]-1-metil-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina
(79)	(3R)-4-[7-(3,6-Dihidro-2H-tiopiran-4-il)-1-metil-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina
(80)	4-[1-Metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-3,6-dihidro-2H-1lambda4-tiopiran-1-ona
(81)	4-[1-Metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-3,6-dihidro-2H-1lambda6-tiopiran-1,1-diona
(82)	4-[1-Metil-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il]-2H-1lambda6-tiopiran-1,1-diona
(83)	(3R)-3-Metil-4-[3-(1H-pirazol-3-il)-1-[(piridin-3-il)metil]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina
(84)	(3R)-4-[7-(1,5-Dimetil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1-metil-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]-3-metilmorfolina
(85)	2-Metil-1-[5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]propan-2-ol
(86)	2-Metil-2-[5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]propan-1-ol
(87)	(3R)-3-Metil-4-[1-metil-7-(4-metilpirimidin-5-il)-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il]morfolina

(88)	(3R)-3-Metil-4-[3-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1-[(piridin-2-il)metil]-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-5-il]morfolina
(89)	(3R)-4-[7-(1-Metanosulfoniletil)-1-metil-3-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>b</i>]piridin-5-il]-3-metilmorfolina

y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 6. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula la o lb según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y opcionalmente un transportador, excipientes o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 7. Compuestos para su uso de fórmula la o lb según la reivindicación 1 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para el tratamiento y/o prevención del cáncer, degeneración macular relacionada con la edad (DME), neovascularización coroidea (NVC), retinopatía diabética, edema macular diabético (EMD), fibrodisplasia osificante progresiva, inflamación, enfermedades relacionadas con angiogénesis e infecciones bacterianas.
- 15 8. Compuestos para su uso según la reivindicación 7 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas a partir del grupo de cáncer de cabeza, cuello, ojos, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, tórax, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores en la sangre.
- 20 9. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula la o lb según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y al menos un principio activo adicional.
- 25 10. Set (kit) compuesto por envases independientes de
 - (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula la o lb según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones,
 - y
 - (b) una cantidad eficaz de un principio activo adicional de un medicamento.