

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 745 525**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.06.2016 PCT/US2016/038858**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2016 WO16210034**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2016 E 16734538 (8)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 3313840**

(54) Título: **Compuestos de aminopiridina sustituida con heteroarilo**

(30) Prioridad:

24.06.2015 IN 1877DE15

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.03.2020

(73) Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

(72) Inventor/es:

GARDNER, DANIEL S.;
SANTELLA, JOSEPH B.;
PAIDI, VENKATRAM REDDY;
WU, HONG;
DUNCIA, JOHN V.;
NAIR, SATHEESH KESAVAN;
HYNES, JOHN y
ZHU, XIAO

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 745 525 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

Compuestos de aminopiridina sustituida con heteroarilo

- 5 La presente invención se refiere en general a compuestos de aminopiridina sustituidos con heteroarilo útiles como inhibidores de cinasa, incluyendo la modulación de IRAK-4. En el presente documento se proporcionan compuestos de aminopiridina sustituidos con heteroarilo, composiciones que comprenden dichos compuestos y para su uso. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, que son útiles para el tratamiento de afecciones relacionadas con modulación de cinasa y métodos de inhibición de la actividad de las cinasas, incluyendo IRAK-4 en un mamífero.

10 Los miembros de la familia de receptores Toll/IL-1 son importantes reguladores de la inflamación y de la resistencia del hospedador. La familia del receptor de tipo Toll (TLR) reconoce los patrones moleculares derivados de organismos infecciosos incluyendo bacterias, hongos, parásitos y virus (revisado en Kawai, T et. al., *Nature Immunol.*, 11:373-384 (2010)). El ligando que se une al receptor induce la dimerización y el reclutamiento de moléculas adaptadoras a un motivo citoplasmático en el receptor llamado el dominio del receptor de Toll/IL-1 (TIR). Con la excepción de TLR3, todos los TLR reclutan la molécula adaptadora MyD88. La familia del receptor de IL-1 también contiene un motivo TIR citoplasmático y recluta MyD88 tras la unión del ligando (revisado en Sims, J.E. y col., *Nature Rev. Immunol.*, 10:89-102 (2010)).

15 20 Los miembros de la familia IRAK de serina/treonina cinasas se reclutan para el receptor a través de interacciones con MyD88. La familia consiste en cuatro miembros. Varias líneas de evidencias indican que IRAK4 desempeña un papel importante y no redundante en el inicio de la señalización a través de los TLR dependientes de MyD88 y los miembros de la familia de IL-1R. Los datos estructurales confirman que IRAK4 interactúa directamente con MyD88 y posteriormente recluta bien IRAK1 o IRAK2 al complejo receptor para facilitar la señalización aguas abajo (Lin, S. et al., *Nature*, 465:885-890 (2010)). IRAK4 fosforila directamente IRAK1 para facilitar la señalización aguas abajo hacia la ubiquitina ligasa E3 TRAF6, dando como resultado la activación de la serina/treonina cinasa TAK1 con la posterior activación de la vía de NFKB y la cascada de MAPK (Flannery, S. et al., *Biochem. Pharmacol.*, 80:1981-1991 (2010)). Se identificó un subconjunto de pacientes humanos que carecía de la expresión de IRAK4 (Picard, C. et al., *Science*, 299:2076-2079 (2003)). Las células de estos pacientes fallan al responder a todos los agonistas de TLR con la excepción de TLR3 así como con todos los miembros de la familia de IL-1, incluyendo IL-1 β e IL-18 (Ku, C. et al., *J. Exp. Med.*, 204:2407-2422 (2007)). La delección de IRAK4 en ratones da como resultado un bloqueo grave de las respuestas dependientes de IL-1, IL-18 y todos los TLR con la excepción de TLR3 (Suzuki, N. et al., *Nature*, 416:750-754 (2002)). Por el contrario, la delección de cualquier IRAK1 (Thomas, J.A. et al., *J. Immunol.*, 163:978-984 (1999); Swantek, J.L. et al., *J. Immunol.*, 164:4301-4306 (2000) o IRAK2 (Wan, Y. et al., *J. Biol. Chem.*, 284:10367-10375 (2009)) da como resultado una pérdida parcial de la señalización. Adicionalmente, IRAK4 es el único miembro de la familia IRAK cuya actividad cinasa ha demostrado ser requerida para la iniciación de la señalización. La sustitución de IRAK4 de tipo silvestre en el genoma de ratón con un mutante inactivo de cinasa (KDKI) altera la señalización a través de todos los receptores dependientes de MyD88, incluyendo IL-1, IL-18 y todos los TLR con la excepción de TLR3 (Koziczk-Holbro, M. et al., *J. Biol. Chem.*, 282:13552-13560 (2007); Kawagoe, T. et al., *J. Exp. Med.*, 204:1013-1024 (2007); y Fraczek, J. et al., *J. Biol. Chem.*, 283:31697-31705 (2008)).

25 30 35 40 45 50 55 60 65 En comparación con los animales de tipo silvestre, los ratones IRAK4 KDKI presentan una gravedad de la enfermedad bastante reducida en modelos de ratón de esclerosis múltiple (Staschke, K.A. et al., *J. Immunol.*, 183:568-577 (2009)), artritis reumatoide (Koziczk-Holbro, M. et al., *Arthritis Rheum.*, 60:1661-1671 (2009)), aterosclerosis (Kim, T.W. et al., *J. Immunol.*, 186:2871-2880 (2011) y Rekhter, M. et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 367:642-648 (2008)), e infarto de miocardio (Maekawa, Y. et al., *Circulation*, 120:1401-1414 (2009)). Como se describe, los inhibidores de IRAK4 bloquearán toda la señalización dependiente de MyD88. Se ha demostrado que los TLR dependientes de MyD88 contribuyen a la patogénesis de la esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, síndrome séptico, lupus eritematoso sistémico, enfermedad intestinal inflamatoria incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, uveítis autoinmunitaria, asma, alergia, diabetes tipo I y rechazo de aloinjerto (Keogh, B. et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, 32:435-442 (2011); Mann, D.L., *Circ. Res.*, 108:1133-1145 (2011); Horton, C.G. et al., *Mediators Inflamm.*, ID del artículo 498980 (2010), doi:10.1155/2010/498980; Goldstein, D.R. et al., *J. Heart Lung Transplant.*, 24:1721-1729 (2005); y Cario, E., *Inflamm. Bowel Dis.*, 16:1583-1597 (2010)). Se han identificado las mutaciones de MyD88 oncogénicamente activas en linfomas difusos de células B grandes que son sensibles a la inhibición de IRAK4 (Ngo, V.N. et al., *Nature*, 470:115-121 (2011)). La secuenciación del genoma completo también identificó mutaciones en MyD88 asociadas con la leucemia linfática crónica, lo que sugiere que los inhibidores de IRAK4 también pueden tener utilidad en el tratamiento de leucemia (Puente, X.S. et al., *Nature*, 475:101-105 (2011)).

Además de bloquear la señalización de TLR, los inhibidores de IRAK4 también bloquearán la señalización por los miembros de la familia de IL-1. La neutralización de IL-1 ha demostrado ser eficaz en múltiples enfermedades incluyendo gota; artritis gotosa; diabetes de tipo 2; enfermedades autoinflamatorias incluyendo síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS), síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS), poliserositis familiar recurrente (FMF), enfermedad de Still del adulto; artritis idiopática juvenil de inicio sistémico; ictus; enfermedad del injerto contra el hospedador (EICH); mieloma múltiple asintomático; pericarditis recurrente; osteoartritis; enfisema (Dinarello, C.A., *Eur. J. Immunol.*, 41:1203-1217 (2011) y Couillin, I. et al., *J. Immunol.*, 183:8195-8202 (2009)). En un

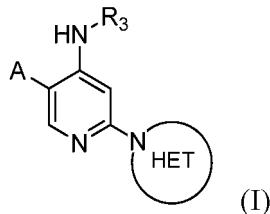
- 5 modelo de ratón de la enfermedad de Alzheimer, el bloqueo del receptor de IL-1 mejoró los defectos cognitivos, atenuó la patología de tau y redujo las formas oligoméricas de amiloide- β (Kitazawa, M. et al., J. Immunol., 187:6539-6549 (2011)). También se ha demostrado que IL-1 es un enlace importante con la inmunidad adaptativa, que lleva a la diferenciación del subconjunto de linfocitos T efectores TH17 (Chung, Y. et al., Immunity, 30:576-587 (2009)). Por lo tanto, se predice que los inhibidores de IRAK4 tienen eficacia en las enfermedades asociadas a TH17 incluyendo esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedades inflamatorias intestinales, uveítis autoinmunitaria y artritis reumatoide (Wilke, C.M. et al., Trends Immunol., 32:603-661 (2011)).
- 10 WO2013/106612, WO2013/106614, WO2013/106641, WO2014/074657 y WO2014/074675 desvelan compuestos de piridilo sustituidos útiles como inhibidores de cinasa, incluyendo la modulación de IRAK4.
- 15 En vista de las afecciones que pueden beneficiarse del tratamiento que implica la modulación de las citocinas y/o de las proteína cinasas, es inmediatamente evidente que nuevos compuestos capaces de modular las proteínas cinasas tales como IRAK-4 y métodos de uso de estos compuestos pudiesen proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales a una amplia variedad de pacientes.
- 20 La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos de aminopiridina sustituidos con heteroalilo descubiertos por ser inhibidores eficaces de proteína cinasas incluyendo IRAK-4. Estos compuestos se proporcionan para ser útiles como productos farmacéuticos con estabilidad deseable, biodisponibilidad, índice terapéutico y valores de toxicidad que son importantes para su capacidad de tratamiento.
- Sumario de la invención**
- 25 La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) que son útiles como inhibidores de IRAK-4 y son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias, o estereoisómeros, tautómeros, sales solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 30 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos divulgados farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 35 La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos divulgados farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en la inhibición de IRAK-4.
- 40 La presente invención también proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos divulgados farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas, metabólicas, alérgicas, autoinmunes e inflamatorias.
- 45 Una realización se refiere a enfermedades inflamatorias y autoinmunes en donde el tratamiento de las enfermedades inflamatorias es aún más preferente. En particular, las enfermedades inflamatorias y autoinmunes incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, nefritis por lupus, lupus cutáneo, psoriasis, síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS), fiebre mediterránea familiar (FMF), enfermedad de Still del adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota y artritis gotosa.
- 50 Una realización se refiere a gota y artritis gotosa.
- 55 Una realización preferida alternativa se refiere a enfermedades metabólicas, que incluyen las diabetes de tipo 2 y la aterosclerosis.
- 60 Una realización proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos desvelados farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento de cáncer.
- 65 La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos divulgados farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en terapia.
- La presente divulgación también divulga el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
- La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica en un kit con instrucciones para usar el compuesto o la composición.

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Estas y otras características de la invención se explicarán de forma desarrollada conforme continúa la divulgación.

Descripción detallada

10 El primer aspecto de la presente invención proporciona al menos un compuesto de fórmula (I):



o una de sus sales, en donde:

15 HET es un heteroarilo seleccionado entre pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, imidazolo[4,5-b]piridinilo y imidazolo[4,5-d]pirimidinilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de fórmula (I) mediante un átomo del anillo de nitrógeno en dicho heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con de cero a 2 R_b;

20 A es pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo o dihidroisoxazolilo, cada uno sustituido con R_a; R₃ es alquilo C₂₋₃, fluoroalquilo C₂₋₃, hidroxialquilo C₃₋₄ o un grupo cíclico seleccionado entre cicloalquilo C₃₋₆, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y pirazolilo, en donde dicho grupo cíclico está sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, alquilo C₁₋₂ y -CH₂CHF₂; R_a es:

25 (i) H, F, Cl, -OH, -CN, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxi-fluoroalquilo C₁₋₅, alquenilo C₂₋₄, aldehído C₁₋₆, -(CH₂)₁₋₃NHR_y, -(CH₂)₁₋₃NR_yR_y, -CH₂CH(OH)(fenilo), -CH(CH₂OH)(fenilo), -CH₂CH(OH)CH₂(fenilo), -CH₂CH(OH)CH₂O(metoxifenilo), -CH₂CH(NH₂)CH₂(fenilo), -(CH₂CH₂O)₄H, -(CH₂)₁₋₃O(alquilo C₁₋₃), -CH₂CH(OH)CH₂O(alquilo C₁₋₃), -CH₂C(O)(alquilo C₁₋₃), -CH₂C(O)NR_yR_y, -(CH₂)₁₋₃NR_yC(O)(alquilo C₁₋₃), -CH₂C(O)O(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH₂, -CH₂NR_yC(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₂NR_yC(O)O(alquilo C₁₋₂), -(CR_yR_y)₁₋₅OC(O)CH₂NR_yR_y, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -CH₂S(O)₂(fenilo) o -NH(aminociclohexilo); o

30 (ii) -(CH₂)₀₋₃R_z o -(CH₂)₀₋₁C(O)R_z, en donde R_z es cicloalquilo C₃₋₆, azetidinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirrolidinonilo, morfolinilo, pirrolidinilo, fenilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, dioxopirimidinilo, benzo[d]imidazolilo, benzo[d]tiazolilo, 1,3-dioxolanilo u 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, cada uno sustituido con de cero a 4 sustituyentes independientemente entre F, -CN, -OH, -NR_yR_y, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, -CH(fenilo)₂, -O(alquilo C₁₋₄), -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)(deuteroalquilo C₁₋₄), -C(O)(hidroxialquilo C₁₋₅), -C(O)(fluoroalquilo C₁₋₃), -C(O)(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(alquilo C₁₋₃), -C(O)NR_yR_y, -C(O)(fenilo), -C(O)(piridinilo), -C(O)CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -NH(alquilo C₁₋₄), -NH(fluoroalquilo C₁₋₃), -NHC(O)CH₃, -NHC(O)O(alquilo C₁₋₃), -NHC(O)OC(CH₃)₃, -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -OS(O)₂(alquilo C₁₋₃), metil oxadiazolilo y pirimidinilo;

35 cada R_b se selecciona independientemente entre H, Cl, -CN, -NH₂ y -C(O)NH₂; y cada R_y es independientemente H o alquilo C₁₋₂.

40 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde:

45 HET es un heteroarilo seleccionado entre pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, imidazolo[4,5-b]piridinilo y imidazolo[4,5-d]pirimidinilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de fórmula (I) mediante un átomo del anillo de nitrógeno en dicho heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con de cero a 2 R_b; A es pirazolilo, imidazolilo o triazolilo, cada uno sustituido con R_a;

50 R₃ es -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CH₂OH, ciclopropilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, etil pirazolilo o 2,2-difluoroethyl pirazolilo;

55 R_a es:

(i) H, F, Cl, -OH, -CN, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxi-fluoroalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, aldehído C₁₋₆, -(CH₂)₁₋₃NHR_y, -(CH₂)₁₋₃NR_yR_y, -CH₂CH(OH)(fenilo), -CH(CH₂OH)(fenilo), -CH₂CH(OH)CH₂(fenilo), -CH₂CH(OH)CH₂O(metoxifenilo), -CH₂CH(NH₂)CH₂(fenilo), -(CH₂CH₂O)₄H, -(CH₂)₁₋

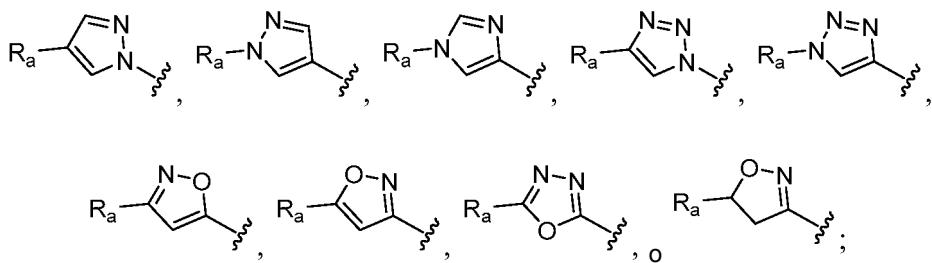
$\text{^3O}(\text{alquilo C}_{1-3}), -\text{CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{O}(\text{alquilo C}_{1-3}), -\text{CH}_2\text{C(O)(alquilo C}_{1-3}), -\text{CH}_2\text{C(O)NR}_y\text{R}_y, -\text{CH}_2\text{C(O)O(alquilo C}_{1-3}), -\text{C(O)NH}_2, -\text{CH}_2\text{NHC(O)NH}_2, -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S(O}_2\text{)CH}_3, -\text{CH}_2\text{S(O}_2\text{)(alquilo C}_{1-3}) \text{ o } -\text{CH}_2\text{S(O}_2\text{)fenilo}; \text{o}$

(ii) $-(\text{CH}_2)_3\text{R}_z$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_z$, en donde R_z es cicloalquilo C_{3-6} , azetidinilico, oxetanilico, tetrahidrofuranilico,

tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirrolidinonilo, morfolinilo, pirrolidinilo, fenilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, dioxopirimidinilo, benzo[d]imidazolilo o benzo[d]tiazolilo, cada uno sustituido con de cero a 4 sustituyentes independientemente entre F, -CN, -OH, -NR₂R_y, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, -CH(fenilo)₂, -O(alquilo C₁₋₄), -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)(deuteroalquilo C₁₋₄), -C(O)(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₃), -C(O)NR₂R_y, -C(O)(fenilo), -C(O)(piridinilo), -C(O)CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -NHCH(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)OC(CH₃)₃, -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -OS(O)₂(alquilo C₁₋₃), metil oxadiazolilo y pirimidinilo;

cada R_b se selecciona independientemente entre H, Cl, -CN, -NH₂ y -C(O)NH₂; y cada R_V es independientemente H o alquilo C₁₋₂.

15 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde A es



R es:

(i) H, -CN, alquilo C₁₋₅, fluoroalquilo C₁₋₅, cianoalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₅, -CH₂CH(OH)CF₃, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH, -CH₂CH(OH)(fenilo), -CH(CH₂OH)(fenilo), -CH₂CH(OH)CH₂(fenilo), CH₂CH(OH)CH₂O(metoxifenilo), -CH=CH₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH-NH₂,

CH2CH2N(CH3)2, -CH2CH2CH2NHRy, -C(CH3)2NH2, -(CH2)5NH2, -CH2CH(NH2)CH2(fenilo), -CH2N(CH2CH3)2, -(CH2CH2O)4H, -CH2OCH3, -CH2CH2OCH3, -CH2CH2OCH2CH3, -CH2CH(OH)CH2OCH3, CH2CH(OH)CH2OCH2CH3, -CH2C(O)CH3, -CH2C(O)NH2, -CH2C(O)NHCH3, -CH2C(O)OCH2CH3, -C(O)NH2, -

(ii) ciclopropilo, ciclopentilo, hidroxiciclopentilo, oxetanilo o ciclohexilo sustituido con cero o un sustituyente seleccionado entre -OH, alquilo C₁₋₂, -NH₂, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)O(alquilo C₁₋₃) y -NHCH₂CHF₂:

(iii) fenilo sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -CN, -OH, -OCH₃ y -C(O)OCH₃;

(iv) -CH₂(ciclopropilo), -CH₂(difluorociclopropilo), -CH₂(ciclobutilo), -CH₂(oxetanilo), -CH₂(hidroxioxetanilo), -CH₂(morfolinilo), -CH₂(fenilo), -CH₂(fluorofenilo), -CH₂(metoxifenilo), -CH₂(piridinilo), -CH₂(butoxicarbonilo, hidroxipiperidinilo), -CH₂(butoxicarbonil pirrolidinilo), -CH₂(acetilazetidinilo), -CH₂(benzo[d]imidazolilo), -

CH₂(metil benzo[d]tiazolilo), -CH₂CH₂(morfolinilo), -CH₂CH₂(fenilo), -CH₂CH₂(piridinilo), -CH₂CH₂(dimetilpirazolilo), -CH₂CH₂CH₂(fenilo), -CH₂CH₂CH₂(pirrolidinilo), -CH₂C(O)(morpholinilo), CH₂C(O)(piperazinilo), -CH₂C(O)(acetilpiperazinilo), -CH₂C(O)(metilsulfonil piperazinilo), CH₂CH(NH₂)CH₂(fenilo), -CH₂S(O)₂(fenilo), -C(O)(morpholinilo) o-NH(aminociclohexilo); (v) piridinilo tetrahidrofuranilo tetrahydropiranilo pirrolidinilo morpholinilo pirrolidinonilo dioxopirimidinilo

(v) piridinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pironanilino, tricloranilino, piroxidinilino, dioxopiranilino, imidazolilo, 1,3-dioxolanilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo o azetidinilo sustituido con de uno a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -C(O)ciclopropilo, -C(O)fenilo, -C(O)CH₃, -C(O)CD₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)CH₂ciclopropilo), -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -CH(fenilo)₂, metil oxadiazolilolo y pirimidinilo; o
(vi) piperidinilo sustituido con de uno a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, CH₃

(vi) piperidinilo sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -C(O)NH₂, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)CH₂C(CH₃)₂OH, -C(O)CF₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)(piridinilo), -S(O)₂(C₁₋₂ alquilo) y -OS(O)₂CH₃;

y HET y R_3 se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde R_a es:

(i) H, -CN, alquilo C₁₋₅, fluoroalquilo C₁₋₃, cianoalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₅, -CH₂CH(OH)CF₃, -CH₂CH(OH)(fenilo), -CH(CH₂OH)(fenilo), -CH₂CH(OH)CH₂(fenilo), -CH₂CH(OH)CH₂O(metoxifenilo), -CH=CH₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -C(CH₃)₂NH₂, -(CH₂)₅NH₂, -CH₂CH(NH₂)CH₂(fenilo), -CH₂N(CH₂CH₃)₂, -(CH₂CH₂O)₄H, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -

CH₂CH(OH)CH₂OCH₃, -CH₂CH(OH)CH₂OCH₂CH₃, -CH₂C(O)CH₃, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHCH₃, -CH₂C(O)OCH₂CH₃, -C(O)NH₂, -CH₂NHC(O)NH₂ o -CH₂CH₂S(O)₂CH₃;
 (ii) ciclopropilo, ciclopentilo, hidroxiciclopentilo, oxetanilo o ciclohexileno sustituido con cero o un sustituyente seleccionado entre -OH, -CH₃, -NH₂, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃ y -NHC(O)OC(CH₃)₃;
 (iii) fenilo sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -CN, -OH, -OCH₃ y -C(O)OCH₃;
 (iv) -CH₂(ciclopropilo), -CH₂(difluorociclopropilo), -CH₂(ciclobutilo), -CH₂(oxetanilo), -CH₂(hidroxietanilo), -CH₂(morpholinilo), -CH₂(fenilo), -CH₂(fluorofenilo), -CH₂(metoxifenilo), -CH₂(piridinilo), -CH₂(butoxicarbonilo, hidroxipiperidinilo), -CH₂(butoxicarbonil pirrolidinilo), -CH₂(acetilazetidinilo), -CH₂(benzo[d]imidazolilo), -CH₂(metil benzo[d]tiazolilo), -CH₂CH₂(morpholinilo), -CH₂CH₂(fenilo), -CH₂CH₂(piridinilo), -CH₂CH₂(dimetilpirazolilo), -CH₂CH₂CH₂(fenilo), -CH₂CH₂CH₂(pirrolidinilo), -CH₂C(O)(morpholinilo), -CH₂C(O)(piperazinilo), -CH₂C(O)(acetilpiperazinilo), -CH₂C(O)(metsulfonil piperazinilo), -CH₂CH(NH₂)CH₂(fenilo) o -CH₂S(O)₂(fenilo);
 (v) piridinilo, cianopiridinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, hidroxitetrahidrofuranoilo, trihidroxihidroximetiltetrahidropiranilo, acetopirrolidinilo, metilpirrolidinonilo, dioxopirimidinilo, metilimidazolilo o azetidinilo sustituido con de cero a 1 sustituyente seleccionado entre -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(O)ciclopropilo, -C(O)fenilo, -C(O)CH₃, -C(O)CD₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)CH₂(ciclopropilo), -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -CH(fenilo)₂, metil oxadiazolilo y pirimidinilo; o
 (vi) piperidinilo sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -C(O)NH₂, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)(piridinilo), -S(O)₂CH₃ y -OS(O)₂CH₃;

y HET, A y R₃ se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde R_a es:

(i) H, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHFC₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂C(CH₃)₂F, -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂CH₂CN, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂CH(OH)CH₃, -CH₂CH₂CH₂OH, -(CH₂)₄OH, -C(CH₃)(OH)CH₂CH₃, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH(CH₃)CH₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)(OH)CH₂OH, -CH₂CH(OH)CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)(OH)CH₂CH₃, -CH₂CH₂C(CH₃)(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂O(metoxifenilo), -CH=CH₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -C(CH₃)₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NHCH₃, -(CH₂)₅NH₂, -CH₂CH(NH₂)CH₂(fenilo), -CH₂N(CH₂CH₃)₂, -(CH₂CH₂O)₄H, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH(OH)CH₂OCH₃, -CH₂CH(O)CH₂CH₃, -CH₂C(O)CH₃, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHCH₃, -CH₂C(O)OCH₂CH₃, -C(O)NH₂, -CH₂NHC(O)NH₂, -CH₂NHC(O)OCH₃, -CH₂CH₂NHC(O)OCH₃, -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)C(O)CH₃, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OC(O)CH₂NH₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OC(O)CH₂N(CH₃)₂ o -CH₂CH₂S(O)₂CH₃; (ii) ciclopropilo, ciclopentilo, oxetanilo o ciclohexileno sustituido con cero o un sustituyente seleccionado entre -OH, -CH₃, -NH₂, -NHCH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NHCH₂CHF₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)OCH₂CH₃ y -NHC(O)OC(CH₃)₃; (iii) fenilo sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -CN, -OH, -OCH₃ y -C(O)OCH₃; (iv) -CH₂(ciclopropilo), -CH₂(difluorociclopropilo), -CH₂(ciclobutilo), -CH₂(oxetanilo), -CH₂(hidroxietanilo), -CH₂(morpholinilo), -CH₂(fenilo), -CH₂(fluorofenilo), -CH₂(metoxifenilo), -CH₂(piridinilo), -CH₂(butoxicarbonilo, hidroxipiperidinilo), -CH₂(butoxicarbonil pirrolidinilo), -CH₂(acetilazetidinilo), -CH₂(benzo[d]imidazolilo), -CH₂(metil benzo[d]tiazolilo), -CH₂CH₂(morpholinilo), -CH₂CH₂(fenilo), -CH₂CH₂(piridinilo), -CH₂CH₂(dimetilpirazolilo), -CH₂CH₂CH₂(fenilo), -CH₂CH₂CH₂(pirrolidinilo), -C(O)(morpholinilo), -CH₂C(O)(morpholinilo), -CH₂C(O)(piperazinilo), -CH₂C(O)(acetilpiperazinilo), -CH₂C(O)(metsulfonil piperazinilo), -CH₂CH(NH₂)CH₂(fenilo) o -CH₂S(O)₂(fenilo); (v) piridinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, morpholinilo, dioxopirimidinilo, imidazolilo, azetidinilo, 1,3-dioxolanilo u 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, cada uno sustituido con de cero a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -C(O)ciclopropilo, -C(O)fenilo, -C(O)CH₃, -C(O)CD₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)CH₂(ciclopropilo), -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -CH(fenilo)₂, metil oxadiazolilo y pirimidinilo; o (vi) piperidinilo sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -C(O)NH₂, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)CF₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)CH₂C(CH₃)₂OH, -C(O)(piridinilo), -S(O)₂CH₃, -S(O)₂CH₂CH₃ y -OS(O)₂CH₃;

y HET. A y R₃ se definen en el primer aspecto.

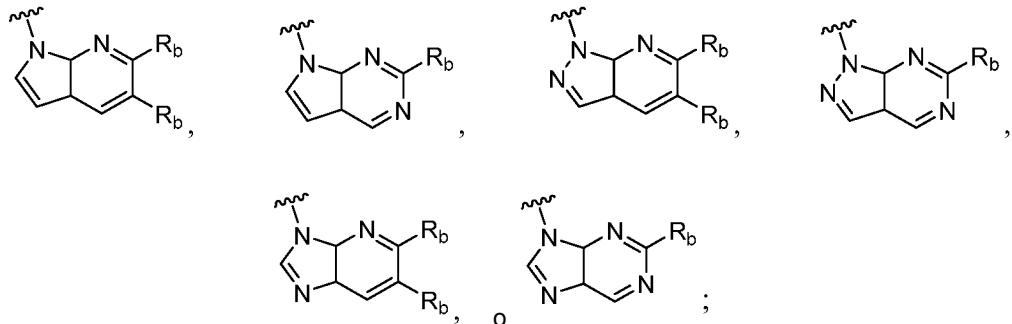
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde R₃ es:

(i) H, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHFCH₃, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂CH₂CN, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂CH(OH)CH₃, -CH₂CH₂CH₂OH, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₅OH, -C(CH₃)(OH)CH₂CH₃, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH(CH₃)CH₂OH

CH₂CH(OH)CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(OH)CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)(OH)CH₂CH₃, -CH₂CH(OH)CF₃, -CH₂CH(OH)(fenilo), -CH(CH₂OH)(fenilo), -CH₂CH(OH)CH₂(fenilo), -CH₂CH(OH)CH₂O(metoxifenilo), -CH=CH₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -C(CH₃)₂NH₂, -(CH₂)₅NH₂, -CH₂CH(NH₂)CH₂(fenilo), -CH₂N(CH₂CH₃)₂, -(CH₂CH₂O)₄H, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH(OH)CH₂OCH₂CH₃, -CH₂C(O)CH₃, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHCH₃, -CH₂C(O)OCH₂CH₃, -C(O)NH₂, -CH₂NHC(O)NH₂ o -CH₂CH₂S(O)₂CH₃;
 5 (ii) ciclopropilo, ciclopentilo, hidroxiciclopentilo, oxetanilo o ciclohexilo sustituido con cero o un sustituyente seleccionado entre -OH, -CH₃, -NH₂, -NHC(H₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃ y -NHC(O)OC(CH₃)₃;
 10 (iii) fenilo sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -CN, -OH, -OCH₃ y -C(O)OCH₃;
 (iv) -CH₂(ciclopropilo), -CH₂(difluorociclopropilo), -CH₂(ciclobutilo), -CH₂(oxetanilo), -CH₂(hidroxioxetanilo), -CH₂(morpholinilo), -CH₂(fenilo), -CH₂(fluorofenilo), -CH₂(metoxifenilo), -CH₂(piridinilo), -CH₂(butoxicarbonilo, hidroxipiperidinilo), -CH₂(butoxicarbonil pirrolidinilo), -CH₂(acetilazetidinilo), -CH₂(benzo[d]imidazolilo), -CH₂(metil benzo[d]tiazolilo), -CH₂CH₂(morpholinilo), -CH₂CH₂(fenilo), -CH₂CH₂(piridinilo), -CH₂CH₂(dimetilpirazolilo), -CH₂CH₂CH₂(fenilo), -CH₂CH₂CH₂(pirrolidinilo), -CH₂C(O)(morpholinilo), -CH₂C(O)(piperazinilo), -CH₂C(O)(acetilpiperazinilo), -CH₂C(O)(metilsulfonil piperazinilo), -CH₂CH(NH₂)CH₂(fenilo) o -CH₂S(O)₂(fenilo);
 15 (v) piridinilo, cianopiridinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropiranilo, hidroxitetrahidrofurano, trihidroxihidroximetiltetrahidropiranilo, acetopirrolidinilo, metilpirrolidinonilo, dioxopirimidinilo, metilimidazolilo o azetidinilo sustituido con de cero a 1 sustituyente seleccionado entre -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(O)ciclopropilo, -C(O)fenilo, -C(O)CH₃, -C(O)CD₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)CH₂(ciclopropilo), -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -CH(fenilo)₂, metil oxadiazolilo y pirimidinilo; o
 20 (vi) piperidinilo sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -C(O)NH₂, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)(piridinilo), -S(O)₂CH₃ y -OS(O)₂CH₃;
 25

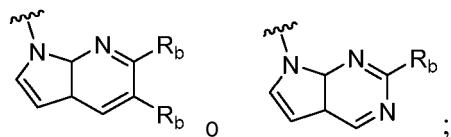
y HET, A y R_b se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es:



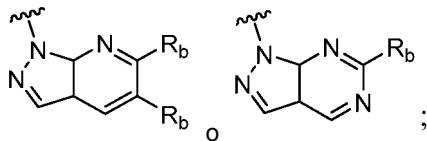
35 y A, R₃ y R_b se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que cada R_b se selecciona independientemente entre H, Cl, -CN y -NH₂.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es



40 y A, R₃ y R_b se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que cada R_b se selecciona independientemente entre H, Cl, -CN y -NH₂. También se incluyen compuestos en los que cada R_b se selecciona independientemente entre H y -CN.

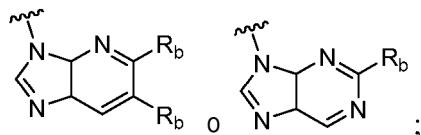
45 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es



y A, R₃ y R_b se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que cada R_b se selecciona independientemente entre H, Cl, -CN y -NH₂. También se incluyen compuestos en los que cada R_b se selecciona independientemente entre H, -CN y -NH₂.

5

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es



10 y A, R₃ y R_b se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que cada R_b se selecciona independientemente entre H, Cl, -CN y -NH₂. También se incluyen compuestos en los que cada R_b se selecciona independientemente entre H, -CN y -NH₂.

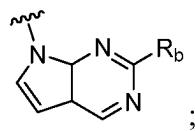
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es



15

y A, R₃ y R_b se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que cada R_b se selecciona independientemente entre H, Cl, -CN y -NH₂. También se incluyen compuestos en los que un R_b es H y el otro R_b es -CN. Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es

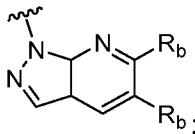
20



y A, R₃ y R_b se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que R_b se selecciona entre H, Cl, -CN y -NH₂. También se incluyen compuestos en los que R_b es H.

25

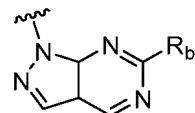
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es



30 y A, R₃ y R_b se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que cada R_b se selecciona independientemente entre H, -CN y -NH₂. También se incluyen compuestos en los que un R_b es H y el otro R_b es -CN.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es

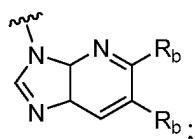
35



y A, R₃ y R_b se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que R_b se selecciona entre H, Cl, -CN y -NH₂. También se incluyen compuestos en los que cada R_b es H.

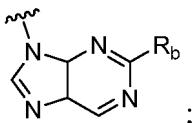
40

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es:



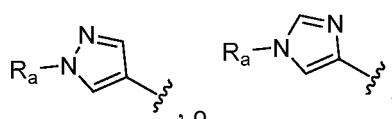
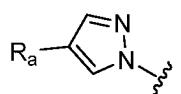
5 y A, R₃ y R_b se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que cada R_b se selecciona independientemente entre H, Cl, -CN y -NH₂. También se incluyen compuestos en los que cada R_b se selecciona independientemente entre H, -CN y -NH₂.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde HET es:

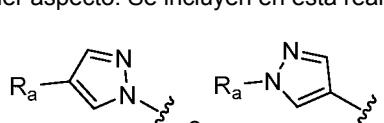


10 y A, R₃ y R_b se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que R_b se selecciona entre H, Cl, -CN y -NH₂. También se incluyen compuestos en los que R_b es -NH₂.

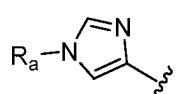
15 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde A es pirazolilo o imidazolilo, cada uno sustituido con R_a; y HET, R₃ y R_a se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que A es



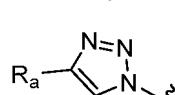
20 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde A es pirazolilo sustituido con R_a; y HET, R₃ y R_a se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que A es



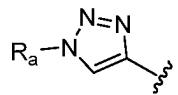
25 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde A es imidazolilo sustituido con R_a; y HET, R₃ y R_a se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que A es



30 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde A es triazolilo sustituido con R_a; y HET, R₃ y R_a se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que A es

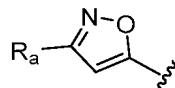


35 O

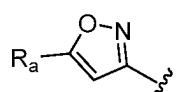


40 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde A es pirazolilo o triazolilo, cada uno sustituido con R_a; y HET, R₃ y R_a se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde A es isoxazolilo sustituido con R_a; y HET, R₃ y R_a se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que A es

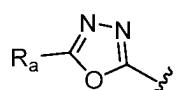


0



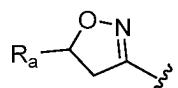
10

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde A es oxadiazolilo sustituido con R_a; y HET, R₃ y R_a se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que A es



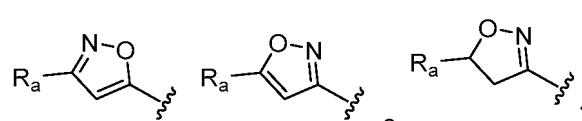
15

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde A es dihidroisoxazolilo sustituido con R_a; y HET, R₃ y R_a se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que A es

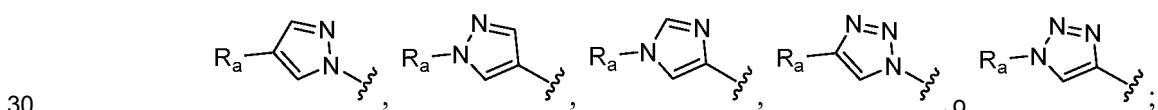


25

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde A es isoxazolilo o dihidroisoxazolilo, cada uno sustituido con R_a; y HET, R₃ y R_a se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que A es



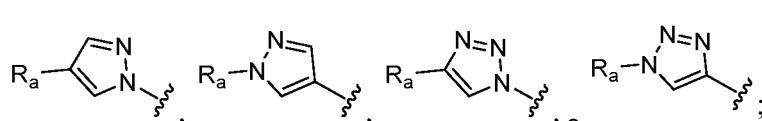
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde A es



y HET, R₃ y R_a se definen en el primer aspecto.

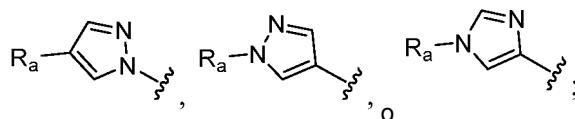
35

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde A es



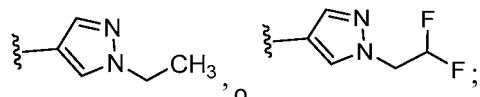
y HET, R₃ y R_a se definen en el primer aspecto.

40 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde A es



y HET, R₃ y R_a se definen en el primer aspecto.

- 5 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R₃ es -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CH₂OH, ciclopropilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo,

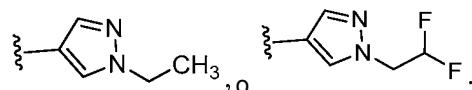


- 10 y HET y A se definen en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R₃ es -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂ o -CH(CH₃)CH₂OH; y HET y A se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que R₃ es -CH(CH₃)₂ o -CH(CH₃)CH₂OH. También se incluyen en esta realización compuestos en los que R₃ es -CH(CH₃)₂.

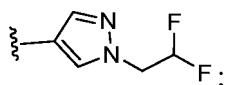
15 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde R₃ es ciclopropilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, etil pirazolilo o 2,2-difluoroethyl pirazolilo; y HET y A se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que R₃ es ciclopropilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo,

20

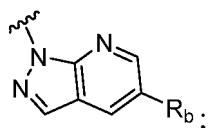


Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde: R₃ es -CH(CH₃)₂, ciclopropilo o

25

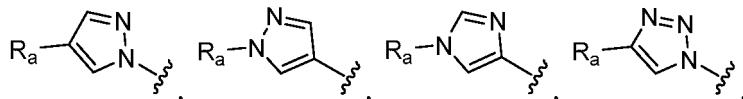


HET es



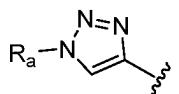
30

y A, R_a y R_b se definen en el primer aspecto. Se incluyen en esta realización compuestos en los que A es

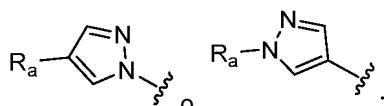


35

o

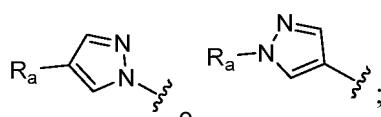


Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde:
 A es pirazolilo; HET es un heteroarilo seleccionado entre pirazolo[3,4-b]piridinilo y pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de fórmula (I) mediante un átomo del anillo de nitrógeno en dicho heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con de cero a 2 R_b; R₃ es -CH(CH₃)₂ o CH₂CHF₂; y cada R_b es independientemente H o -CN. Se incluyen en esta realización compuestos en los que A es

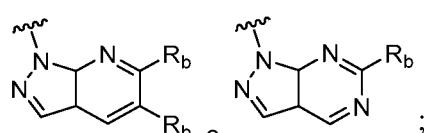


También se incluyen en esta realización compuestos en los que HET es pirazolo[3,4-b]piridinilo.

- 10 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde:
 A es

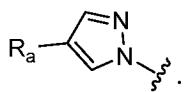


- 15 HET es

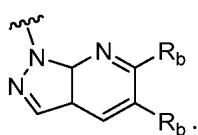


- 20 R₃ es -CH(CH₃)₂ o -CH₂CHF₂; R_a es -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CN, -CH₂CH₂CH₂CN, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂(fenilo), -CH₂(oxetanilo), ciclopropilo, tetrahidropiranilo o piridinilo; y cada R_b es independientemente H o -CN.

- 25 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde:
 A es

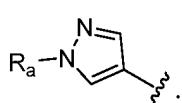


- 30 HET es

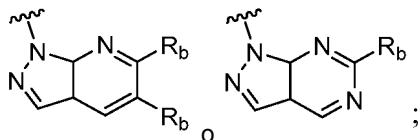


R₃ es -CH(CH₃)₂; R_a es -CN, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CN, -CH₂CH₂CH₂CN, -CF₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂(fenilo) o piridinilo; y cada R_b es independientemente H o -CN.

- 35 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde:
 A es



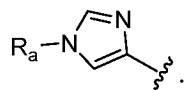
- 40 HET es



R₃ es -CH(CH₃)₂ o -CH₂CHF₂; R_a es -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂(oxetanilo), ciclopropilo o tetrahidropiranilo; y cada R_b es independientemente H o -CN.

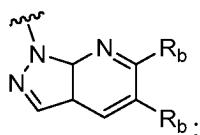
5

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde:
A es



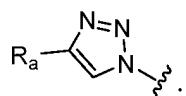
10

HET es



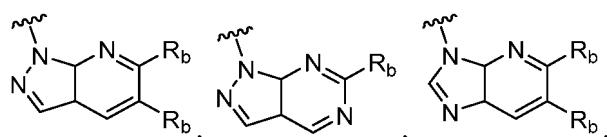
15 R₃ es -CH(CH₃)₂; R_a es H, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH₂CH(OH)CH₃, -CH₂CH(CH₃)CH₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHCH₃, -CH₂(cicloalquilo C₃₋₄), -CH₂(fenilo), -CH₂(piridinilo), -CH₂(oxetanilo), -CH₂(hidroxioxetanilo), -CH₂(acetilazetidinilo), -CH₂C(O)(morpholinilo), -CH₂CH₂CH₂(fenilo), acetilazetidinilo o piridinilo; y cada R_b es independientemente H o -CN.

20 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde A es

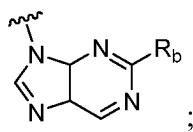


HET es:

25



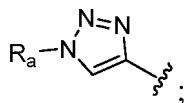
o



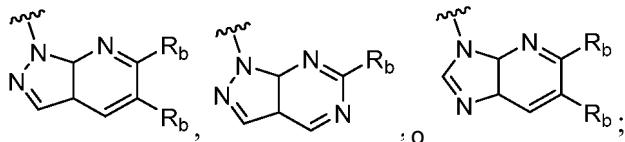
30

R₃ es -CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, ciclopropilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo o difluoroethyl pirazolilo; R_a es -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH(OH)CH₃, -C(CH₃)₂OH, -(CH₂)₄OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂CH₃, -C(CH₃)(OH)CH₂CH₃, -CH₂C(CH₃)(OH)CH₂CH₃, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂F, -CH₂CHFCH₃, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂CH₂CN, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NH₂, -C(CH₃)₂NH₂, -CH₂N(CH₂CH₃)₂, -CH₂OCH₃, -CH₂C(O)CH₃, -CH₂NHC(O)NH₂, -C(O)NH₂, -CH=CH₂, -CH₂(morpholinilo), -CH₂CH₂(fenilo), -CH₂CH(OH)(fenilo), -CH₂S(O)₂(fenilo), acetilazetidinilo, ciclopropilo, ciclopentilo, fenilo, dimetoxifenilo, piridinilo, ciclohexilo sustituido con -NH₂, -NHC(O)CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(O)OCH₃ o -NHC(O)OC(CH₃)₃; o piperidinilo sustituido con cero o 1 substituyente seleccionado entre -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -C(O)NH₂, -C(O)OCH₃ y -C(O)OC(CH₃)₃; y cada R_b es independientemente H, -CN o -NH₂.

40 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde A es

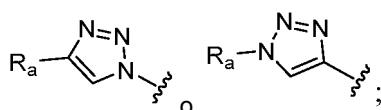


HET es



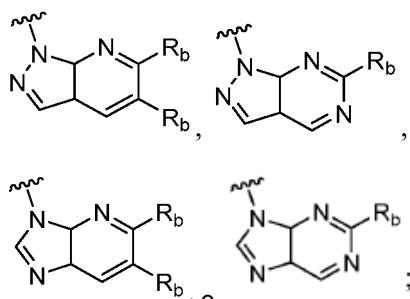
R₃ es -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂OH, ciclopropilo, tetrahidropiranilo, etil pirazolilo o difluoroetil pirazolilo; R_a es (i) H, alquilo C₁₋₅, fluoroalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₅, -CH₂CH(OH)CF₃, -CH₂CH(OH)(fenilo), -CH₂(CH₂OH)(fenilo), -CH₂CH(OH)CH₂(fenilo), -CH₂CH(OH)CH₂O(metoxifenilo), -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂; (ii) CH₂CH₂CH₂NH₂, -(CH₂)₅NH₂, -CH₂CH(NH₂)CH₂(fenilo), -(CH₂CH₂O)₄H, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH(OH)CH₂OCH₃, -CH₂C(O)OCH₂CH₃ o -CH₂CH₂S(O)₂CH₃; (iii) hidroxiciclopentilo, oxetanilo o ciclohexilo sustituido con cero o un sustituyente seleccionado entre -OH y -CH₃; (iv) fenilo sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -CN, -OH y -C(O)OCH₃; (v) -CH₂(ciclopropilo), -CH₂(difluorociclopropilo), -CH₂(ciclobutilo), -CH₂(oxetanilo), -CH₂(fenilo), -CH₂(fluorofenilo), -CH₂(metoxifenilo), -CH₂(butoxicarbonilo), hidroxipiperidinilo), -CH₂(butoxicarbonil pirrolidinilo), -CH₂(benzo[d]imidazolilo), -CH₂(metil benzo[d]tiazolilo), -CH₂CH₂(morpholinilo), -CH₂CH₂(fenilo), -CH₂CH₂(piridinilo), -CH₂CH₂(dimetilpirazolilo), -CH₂CH₂CH₂(fenilo), -CH₂CH₂CH₂(pirrolidinilo), -CH₂C(O)(morpholinilo), -CH₂C(O)(piperazinilo), -CH₂C(O)(acetilpiperazinilo), -CH₂C(O)(acetilpiperazinilo) o -CH₂C(O)(methylsulfonil piperazinilo); (vi) piridinilo, cianopiridinilo, tetrahidropuranilo, tetrahidropiranilo, hidroxitetrahidropuranilo, trihidroxihidroximetiltetrahidropiranilo, acetopirrolidinilo, metilpirrolidinono, dioxopirimidinilo o azetidinilo sustituido con de cero a 1 sustituyente seleccionado entre -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(O)ciclopropilo, -C(O)fenilo, -C(O)CH₃, -C(O)CD₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)CH₂ciclopropilo), -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -CH(fenilo)₂, metil oxadiazolilo y pirimidinilo; o (vii) piperidinilo sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -CH₃, -C(O)CH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)(piridinilo), -S(O)₂CH₃ y -OS(O)₂CH₃; y cada R_b es independientemente H, Cl, -CN, -NH₂ o -C(O)NH₂.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde A es



30

HET es:

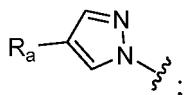


35

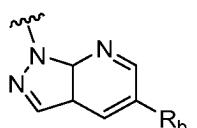
R₃ es -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, ciclopropilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, etil pirazolilo o difluoroetil pirazolilo; R_a es H, alquilo C₁₋₅, fluoroalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₅, -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂CH₂CN, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -(CH₂)₅NH₂, -CH₂N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH(OH)CF₃, -(CH₂CH₂O)₄H, -CH₂OCH₃, -CH₂C(O)CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH(OH)CH₂OCH₃, -CH₂CH(OH)CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂NHC(O)NH₂, -C(O)NH₂, -CH=CH₂, -CH₂(ciclopropilo), -CH₂(difluorociclopropilo), -CH₂(ciclobutilo), -CH₂(oxetanilo), -CH₂(morpholinilo), -CH₂(fenilo), -CH₂(fluorofenilo), -CH₂(metoxifenilo), -CH₂(butoxicarbonilo), hidroxipiperidinilo), -CH₂(butoxicarbonil pirrolidinilo), -CH₂(benzo[d]imidazolilo), -CH₂(metil benzo[d]tiazolilo), -CH₂CH₂(morpholinilo), -CH₂CH₂(fenilo), -CH₂CH(OH)(fenilo), -CH₂CH₂(piridinilo), -CH₂CH₂(dimetilpirazolilo), -CH(CH₂OH)(fenilo), -CH₂CH₂CH₂(pirrolidinilo), -CH₂CH₂CH₂(phenoxido).

CH₂CH(OH)CH₂(fenilo), -CH₂CH(OH)CH₂O(metoxifenilo), -CH₂CH(NH₂)CH₂(fenilo), -CH₂C(O)(morpholinilo), -CH₂C(O)(piperazinilo), -CH₂C(O)(acetilpiperazinilo), -CH₂C(O)(acetilpiperazinilo), -CH₂C(O)(metilsulfonil piperazinilo), -CH₂S(O)₂(fenilo), acetilazetidinilo, ciclopropilo, ciclopentilo, hidroxiciclopentilo, fenilo, oxetanilo, dimetoxifenilo, piridinilo; ciclohexilo sustituido con -OH, -CH₃, -NH₂, -NHC(O)CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(O)OCH₃ o -NHC(O)OC(CH₃)₃; 5 piridinilo, cianopiridinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, hidroxitetrahidrofuranoilo, trihidroxihidroximetiltetrahidropiranilo, acetopirrolidinilo, metilpirrolidinonilo, dioxopirimidinilo; fenilo sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -CN, -OH y -C(O)OCH₃; o piperidinilo sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -C(O)NH₂, -C(O)CH₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)(piridinilo), -S(O)₂CH₃ y -OS(O)₂CH₃; o azetidinilo 10 sustituido con de cero a 1 sustituyente seleccionado entre -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(O)ciclopropilo, -C(O)fenilo, -C(O)CH₃, -C(O)CD₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)CH₂(ciclopropilo), -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -CH(fenilo)₂, metil oxadiazolilo y pirimidinilo; y cada R_b es independientemente H, Cl, -CN, -NH₂ o -C(O)NH₂.

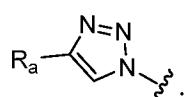
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde: HET es un heteroarilo 15 seleccionado entre pirazolo[3,4-b]piridinilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de fórmula (I) mediante un átomo en el anillo de nitrógeno en dicho heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con R_b; A es



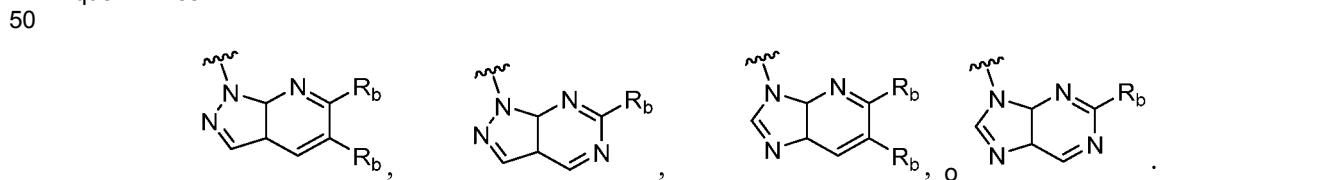
R₃ es -CH(CH₃)₂; R_a es -CN, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CN, -CH₂CH₂CH₂CN, -CH₂(fenilo) o piridinilo; y R_b es -CN. Se incluyen en esta realización compuestos en los que HET es 20



Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde: HET es un heteroarilo 25 seleccionado entre pirazolo[3,4-b]piridinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, imidazolo[4,5-b]piridinilo y imidazolo[4,5-d]pirimidinilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de fórmula (I) mediante un átomo del anillo de nitrógeno en dicho heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con de cero a 2 R_b; A es 30

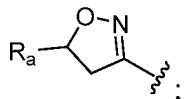


R₃ es -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH₂F, -CH(CH₂F)₂, -CH₂CH₂CF₃, ciclopropilo, metilciclopropilo, difluorociclobutilo, fluorociclopentilo, difluorociclopentilo, 35 fluorociclohexilo, hidroxiciclohexilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, fluorotetrahidrofuranoilo, tetrahidropiranilo y difluoroetylpirazolilo; R_a es (i) -CH₂F, -CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CHFCH₃, -CH₂CH₂CH₂CN, -CH₂CH(OH)CH₃, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(OH)CH₂CH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂NH₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₄OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)(OH)CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)(OH)CH₂CH₃, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH=CH₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₂F, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OC(O)CH₂NH₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OC(O)CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂N(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂OCH₃, -CH₂C(O)CH₃, -CH₂NHC(O)NH₂, -CH₂CH₂NHC(O)OCH₃ o -C(O)NH₂; (ii) ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo sustituido con -NH₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OC(CH₃)₃, -NHC(O)OCH₃, -NH-CH(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃ o -NHCH₂CHF₂; (iii) fenilo o dimetoxifenilo; (iv) -CH₂(morpholinilo), -CH₂CH₂(fenilo), -CH₂S(O)₂(fenilo), -CH₂CH₂(morpholinilo) o -CH₂CH(OH)(fenilo); (v) acetoazetidinilo, metilimidazolilo, 40 piridinilo o tetrahidropiranilo; o (vi) piperidinilo sustituido con de cero a 1 sustituyente seleccionado entre -C(O)NH₂, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂C(CH₃)₂OH, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)OCH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -S(O)₂CH₂CH₃ o -S(O)₂CH₃; y 45 cada R_b se selecciona independientemente entre Cl, -CN y -NH₂. Se incluyen en esta realización compuestos en los que HET es:



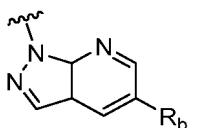
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde: HET es un heteroarilo seleccionado entre pirazolo[3,4-b]piridinilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de fórmula (I) mediante un átomo en el anillo de nitrógeno en dicho heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con R_b; A es

5



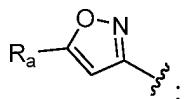
R₃ es -CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ o -CH₂CHF₂; R_a es -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH o -CH₂NHC(O)OCH₃; y R_b es -CN. Se incluyen en esta realización compuestos en los que HET es

10

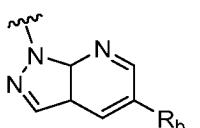


Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde: HET es un heteroarilo seleccionado entre pirazolo[3,4-b]piridinilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de fórmula (I) mediante un átomo en el anillo de nitrógeno en dicho heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con R_b; A es

15

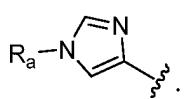


20 R₃ es -CH(CH₃)₂; R_a es -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, morfolinilo, etilmorfolinilo, piperidinilo o metilsulfonilpiperidinilo; y R_b es -CN. Se incluyen en esta realización compuestos en los que HET es

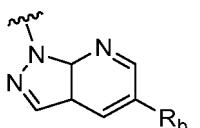


25 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde: HET es un heteroarilo seleccionado entre pirazolo[3,4-b]piridinilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de fórmula (I) mediante un átomo en el anillo de nitrógeno en dicho heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con R_b; A es

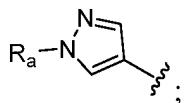
30



R₃ es -CH(CH₃)₂; R_a es H, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂CH(OH)CH₃, -CH₂CH(CH₃)CH₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂C(O)NHCH₃, piridinilo, acetilazetidinilo, -CH₂(acetilazetidinilo), -CH₂(ciclopropilo), -CH₂(ciclobutilo), -CH₂(oxetanilo), -CH₂(hidroxioxetanilo), -CH₂(fenilo), -CH₂(piridinilo), -CH₂CH₂CH₂(fenilo) o -CH₂C(O)(morpholinilo); y R_b es -CN. Se incluyen en esta realización compuestos en los que HET es

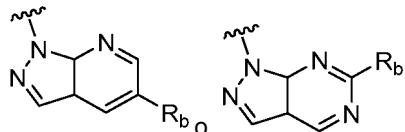


40 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde: HET es un heteroarilo seleccionado entre pirazolo[3,4-b]piridinilo y pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de fórmula (I) mediante un átomo del anillo de nitrógeno en dicho heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con de cero a un R_b; A es

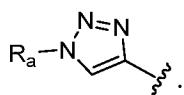


R₃ es -CH(CH₃)₂ o difluoroethyl pirazolilo; R_a es -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂(oxetanilo), ciclopropilo o tetrahidropiranilo; y R_b es -CN. Se incluyen en esta realización compuestos en los que HET es

5



10 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde: HET es un heteroarilo seleccionado entre pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo e imidazolo[4,5-b]piridinilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de fórmula (I) mediante un átomo del anillo de nitrógeno en dicho heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con de cero a 2 R_b; A es



15

R₃ es -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂OH, ciclopropilo, tetrahidropiranilo, etil pirazolilo y difluoroethyl pirazolilo; R_a es: (i) -CH₃, -CH₂CN, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH(OH)CH₃, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CHFCH₃, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CH(OH)CF₃, -CH₂CH(OH)CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH(OH)CH₂OCH₃, -CH₂C(CH₃)₂OH, -(CH₂)₄OH, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)(OH)CH₂CH₃, -CH₂CH(OH)CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -(CH₂)₅NH₂, -CH₂C(O)CH₃, -CH₂C(O)OCH₂CH₃, -CH₂CH(OH)(fenilo), -CH(CH₂OH)(fenilo), -CH₂CH(OH)CH₂(fenilo), -CH₂CH(OH)CH₂O(metoxifenilo) o -(CH₂CH₂O)₄H; (ii) oxetanilo o C₅₋₆ cicloalquilo sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -CH₃, -NH₂, -NHCH₂CH₂F, -NHC(O)OCH₃ y -NHC(O)OCH₂CH₃; (iii) fenilo sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -CN, -C(O)OCH₃ y -NHC(O)OC(CH₃)₃; (iv) -CH₂(ciclopropilo), -CH₂(difluorociclopropilo), -CH₂(ciclobutilo), -CH₂(oxetanilo), -CH₂(fenilo), -CH₂(fluorofenilo), -CH₂(metoxifenilo), -CH₂(butoxicarbonilpirrolidinilo), -CH₂(butoxicarbonilo, hidroxipiperidinilo), -CH₂(benzo[d]imidazolilo), -CH₂(metilbenzo[d]tiazolilo), -CH₂CH₂(morpholinilo), -CH₂CH₂(fenilo), -CH₂CH₂(dimetilpirazolilo), -CH₂CH₂(piridinilo), -CH₂CH₂CH₂(fenilo), -CH₂CH₂CH₂(pirrolidinilo), -CH₂C(O)(morpholinilo), -CH₂C(O)(piperazinilo), -CH₂C(O)(acetopiperazinilo), -CH₂C(O)(metsulfonilpiperazinilo) o -CH₂CH(NH₂)CH₂(fenilo); (v) piridinilo, cianopiridinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropiranilo, hidroxitetrahidrofurano, trihidroxi-hidroximetiltetrahidropiranilo, acetopirrolidinilo, metilpirrolidinono, dioxopirimidinilo o azetidinilo sustituido con de cero a 1 sustituyente seleccionado entre -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(O)ciclopropilo, -C(O)(fenilo), -C(O)CH₃, -C(O)CD₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)CH₂ciclopropilo, -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -CH(fenilo)₂,

20

metiloxadiazolilo y pirimidinilo; o (vi) piperidinilo sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -CH₃, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)(piridinilo), -S(O)₂CH₃ y -OS(O)₂CH₃; y R_b es Cl, -CN, -NH₂ o -C(O)NH₂. Se incluyen en esta realización compuestos en los que HET es:

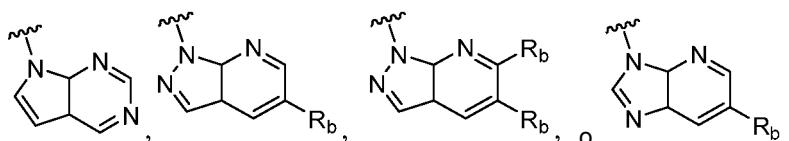
25

30 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde: HET es un heteroarilo seleccionado entre pirazolo[3,4-b]piridinilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de fórmula (I) mediante un átomo en el anillo de nitrógeno en dicho heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con R_b; A es

35

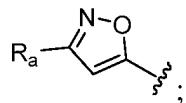


40

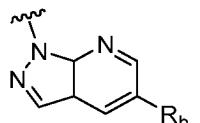


45

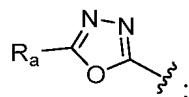
Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde: HET es un heteroarilo seleccionado entre pirazolo[3,4-b]piridinilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de fórmula (I) mediante un átomo en el anillo de nitrógeno en dicho heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con R_b; A es



R_3 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; R_a es $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, morfolinilo, piperidinilo, acetilpiperidinilo, acetamidociclohexilo, ((metoxicarbonil)amino)ciclohexilo, difluoropiperidinilo, hidroxipiperidinilo, dimetilmorfolinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, acetilpirrolidinilo, fluoro-acetylpiridinilo, metoxicarbonilpiperidinilo, azetidinilo, acetilazetidinilo, metoxicarbonilazetidinilo, dimetil-1,3-dioxolanilo o acetil-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo; y R_b es $-\text{CN}$. Se incluyen en esta realización compuestos en los que HET es



- 10 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en donde: HET es un heteroarilo seleccionado entre pirazolo[3,4-b]piridinilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de fórmula (I) mediante un átomo en el anillo de nitrógeno en dicho heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con R_b ; A es
- 15



R_3 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; R_a es $-\text{C}(\text{O})(\text{morpholinilo})$ o $-\text{NH}(\text{aminociclohexilo})$; y R_b es $-\text{CN}$. Se incluyen en esta realización compuestos en los que HET es

- 20
-
- Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde dicho compuesto se selecciona entre: 2-(4-(4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etanol (1); 2-(4-(4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetato de etilo (2); N-isopropil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-4-amino (3); (3R,4R)-4-(4-(4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-3-ol (4); 5-(1-(5-aminopentil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropil-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-4-amino (5); (3R,4S)-4-(4-(4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-3-ol (6); (3S,4R)-4-(4-(4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-3-ol (7); 6-((4-(4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)methyl)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (8); 2-(2-(2-(4-(4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etoxi)etoxi)etanol (9); 1-(5-(1-isopentil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, TFA (10); 1-(5-(1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (11); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (12); 1-(4-(ciclopropilamino)-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (13); 1-(4-(ciclopropilamino)-5-(1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (14); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(oxetan-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (15); 1-(5-(1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (16); 1-(5-(1-ciclohexil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (17); 1-(5-(1-(terc-butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (18); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (19); 1-(5-(1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (20); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (21 y 22); 3-(5-(1-(terc-butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (23); 3-(4-(isopropilamino)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (24); 6-amino-1-(5-(1-ciclohexil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (25); 2-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-isopropil-5-(1-(oxetan-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amino (26); 2-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-5-(1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropilpiridin-4-amino (27); 1-(5-(1-(3-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (28); 6-amino-1-(5-(1-(3-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (29); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (30); 1-(5-(1-

((2,2-difluorociclopropil)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (31 y 32); 6-amino-1-(4-(isopropilamino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (33); 1-(4-(ciclopropilamino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (34); 6-amino-1-(4-(ciclopropilamino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (35); 2-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-ciclopropil-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina (36); 1-(5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (37); 3-(5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (38); 2-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-5-(1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropilpiridin-4-amina (39); 3-(4-(isopropilamino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (40); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (41); 3-(4-(isopropilamino)-5-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (42); 3-(4-(ciclopropilamino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (43); 1-(5-(1-(3-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (44); 3-(5-(1-(3-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (45); 6-amino-1-(5-(1-(3-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (46); 1-(5-(1-(cianometil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (47); 1-(5-(1-(4-fluorobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (48); 1-(5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (49); 3-(5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (50); 6-amino-1-(5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (51); (S)-1-(4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (52); (S)-3-(4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (53); 1-(4-(etilamino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (54); 3-(4-(etilamino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (55); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-fenetyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (56); 3-(4-(isopropilamino)-5-(1-fenetyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (57); 1-(4-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (58); 3-(4-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (59); 1-(4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (60); 3-(4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (61); 9-(4-(isopropilamino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-purin-2-amina (62); 1-(5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (63); 1-(5-(1-(1R,2R)-2-hidroxi-2-metilciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (64); (S)-1-(5-(1-(2-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (65); (R)-1-(5-(1-(2-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (66); 3-(5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (67); (R)-3-(5-(1-(2-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (68); (S)-3-(5-(1-(2-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (69); (S)-6-amino-1-(5-(1-(2-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (70); (S)-1-(4-(etilamino)-5-(1-(2-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (71); (S)-3-(4-(etilamino)-5-(1-(2-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (72); 3-(5-(1-(3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (73 y 75); 1-(5-(1-(2-hidroxi-3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (76 y 77); 3-(5-(1-(2-hidroxi-3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (78 y 79); 1-(5-(1-(1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (80 y 82); 3-(5-(1-(1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (81 y 83); (S)-1-(5-(1-(2-hidroxi-2-feniletil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (84); (R)-1-(5-(1-(2-hidroxi-2-feniletil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (85); (R)-1-(5-(1-(2-hidroxi-1-feniletil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (86); (S)-1-(5-(1-(2-hidroxi-1-feniletil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (87); 1-(5-(1-(2R,3S)-3-hidroxibutan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (88 y 89); 1-(5-(1-((2S,3S)-3-hidroxibutan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (90 y 91); 1-(5-(1-(2-hidroxi-2-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (92 y 93); 3-(5-(1-(2-hidroxi-2-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (94 y 95); 1-(5-(1-(1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (96); 6-amino-1-(5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (97); 2-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetato de etilo (98); 2-((4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (99); 1-(5-(1-(1-benzhidrilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (100); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-morfolin-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (101); 1-(5-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-

(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (102); 1-(5-(1-(3-hidroxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (103); 1-(5-(1-(3-ciano-4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (104); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-5-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (105); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-((2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (106); 1-(5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (107); 1-(5-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (108); 1-(5-(1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (109); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (110); 1-(5-(1-(2-cianopiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (111); 1-(5-(1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (112); 3-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (113); 1-(5-(1-(5-aminopentil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (114); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (115); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-(metilsulfonil)etyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (116); 1-(5-(1-(ciclobutilmetyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (117); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-(piridin-2-il)etyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (118); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-(piridin-3-il)etyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (119); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-(piridin-4-il)etyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (120); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (121); 1-(5-(1-(2-etoxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (122); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (123); 1-(5-(1-(4-hidroxibutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (124); 1-(5-(1-(5-hidroxipentil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (125); 1-(5-(1-(2-(dimetilamino)etyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (126); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (127); 1-(5-(1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (128); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (129); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (130); 1-(5-(1-(2,3-dihidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (131); 4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (132); 1-(5-(1-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (133); (S)-1-(5-(1-(2-hidroxibutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (134); 1-(5-(1-(2-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (135); 1-(5-(1-(2-hidroxi-3-(4-metoxifenoxy)propil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (136); 1-(5-(1-(3-etoxi-2-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (137); 1-(5-(1-(azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (138); 1-(5-(1-(1-(2-ciclopropilacetil)azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (139); 1-(5-(1-(1-trideuteroacetilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (140); 1-(5-(1-(1-cianoazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (141); 3-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de metilo (142); 1-(5-(1-(1-benzoilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (143); 1-(5-(1-(1-isobutirilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (144); 1-(5-(1-(1-(ciclopropanocarbonil)azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (145); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(1-pivaloilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (146); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (147); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (148); 1-(5-(1-(1-etylazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (149); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(1-isopropilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (150); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, 2 TFA (151); 3-(4-(isopropilamino)-5-(1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (152); 3-(5-(1-(1-(2,2-difluoroetyl)azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (153); 1-(5-(1-(1-acetilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (154); 1-(3-(4-(6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, 2 TFA (155); 3-(4-(isopropilamino)-5-(1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (156); 1-(5-(1-(1-acetilpirrolidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (157 y 158); 1-(5-(1-(1-acetilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (159); 1-(5-(1-(1-acetilpiperidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (160 y 161); 1-(5-(1-(1-acetilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo, TFA (162); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-morfolinoetyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-

il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo, 2 TFA (163); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (164); 2-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-isopropil-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina (165); 1-(5-(1-(2-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (166 y 167); (S)-1-(5-(1-(2-amino-3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (168); (R)-1-(5-(1-(2-amino-3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (169); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-oxopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (170); 1-(5-(1-(3-aminopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (171); 1-(5-(1-(2-aminoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (172); 1-(5-(1-(2-cianofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (173); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (174); 2-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoato de metilo (175); 4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3R,4S)-terc-butilo (176); 1-(5-(1-((3R,4S)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (177); 1-(5-(1-((3R,4S)-1-acetil-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (178); 1-(5-(1-((3R,4S)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3R,4S)-etilo (179); 4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3R,4S)-etilo (180); 1-(5-(1-((3R,4S)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (181); metanosulfonato de (3R,4S)-4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-ilo (182); 1-(5-(1-((3R,4S)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (183); 1-(5-(1-((3R,4S)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3S,4R)-etilo (184); 1-(5-(1-((3R,4S)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (185); 1-(5-(1-((3S,4R)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (186); 1-(5-(1-((3S,4R)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida (187); 1-(5-(1-((3S,4R)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (188); 4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3S,4R)-etilo (189); 1-(5-(1-((3S,4R)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (190); 1-(5-(1-((3S,4R)-1-acetil-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (191); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-oxo-2-(piperazin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (192); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (193); 1-(5-(1-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (194); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (195); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (196); 1-(5-(1-((trans)-1-acetil-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (197); 1-(5-(1-((3R,4R)-1-acetil-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (198 y 203); 1-(5-(1-((3R,4R)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (199 y 204); 1-(5-(1-((3R,4R)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (200 y 206); metil-(3R,4R)-metil-4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato (201 y 205); metanosulfonato de (3R,4R)-4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-ilo (202); 1-(4-(ciclopropilamino)-5-(1-((trans)-4-hidroxipiperidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (207); 1-(5-(1-((3R,4R)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (205 y 206); 1-(4-(ciclopropilamino)-5-(1-((trans)-4-hidroxipiperidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (207); 4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (trans)-metilo (208); 1-(5-(1-((cis)-3-fluoropiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (209); 1-(5-(1-((trans)-3-fluoro-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (210 y 211); ((trans)-4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (212); 1-(5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (213); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (214 y 215); 1-(5-(1-((1S,2R)-2-hidroxyciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (216); 2-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-5-(1-isopentil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropilpiridin-4-amina (217); 2-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-isopropil-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina (218); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-propil-1H-imidazol-4-il)piridin-2-il)-1H-indazol-5-carbonitrilo (219); 1-(5-(1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (220); 1-(5-(1-isobutil-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (221); (S)-1-(5-(1-(2-hidroxipropil)-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (222); 1-(5-(1-acetylazetidin-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (223); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(piridin-3-il)-1H-imidazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (224); 1-(5-(1-

isopropil-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (225); 1-(5-(1-(2,2-difluoroetyl)-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (226); 1-(5-(1-ethyl-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (227); (S)-1-(5-(1-(3-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (228); 1-(5-(1-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (229); 1-(5-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (330); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-morfolin-2-oxoetyl)-1H-imidazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (331); 1-(5-(1-((3-hidroxioxetan-3-il)metil)-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (332); 1-(5-(1-(ciclobutilmetil)-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (333); 1-(5-(1-((1-acetilazetidin-3-il)metil)-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (334); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(piridin-3-il)metil)-1H-imidazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (335); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(oxetan-3-il)metil)-1H-imidazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (336); 2-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)acetamida (337); 2-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-N-metilacetamida (238); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(piridin-2-il)metil)-1H-imidazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (239); 1-(5-(1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (240); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(3-fenilpropil)-1H-imidazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (241); 1-(5-(4-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (242); 1-(5-(4-bencil-1H-pirazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (243); 1-(5-(4-isopropil-1H-pirazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (244); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (245); 1-(4-(isopropilamino)-5-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (246); 1-(4-(isopropilamino)-5-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (247); 1-(5-(3-ciano-1H-pirazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (248); 1-(4-(isopropilamino)-5-(3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (249); 1-(5-(3-(cianometil)-1H-pirazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (250); 1-(5-(4-(3-aminopropil)-1H-pirazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (251); 1-(5-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (252); 1-(5-(1-ethyl-1H-pirazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (253); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2,2,2-trifluoroetyl)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (254); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (257); 1-(5-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (258); 1-(5-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (259); 1-(5-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (260); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (261); N-isopropil-2-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-5-(1-(2,2,2-trifluoroetyl)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-amino (262); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (263); 1-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-5-(4-(2-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (264); 1-(5-(4-(2-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (265 y 268); 1-(5-(4-ciclopentil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (266); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (267); 1-(4-(1-(2,2-difluoroetyl)-1H-pirazol-4-il)amino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (269); N-(1-(2,2-difluoroetyl)-1H-pirazol-4-il)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-4-amino (270 y 271); (R)-1-(4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (272); (S)-1-(4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (273); 1-(4-(ciclopropilamino)-5-(4-(2-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (274 y 275); 1-(4-(oxetan-3-ilamino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (276); 3-(4-(oxetan-3-ilamino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (277); 3-(4-(isopropilamino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-9H-purin-2-amina (278); 6-amino-1-(4-(isopropilamino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (280); 6-amino-1-(4-(oxetan-3-ilamino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carbonitrilo (281); 2-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-isopropil-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-4-amino (282); 1-(5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (283); 3-(4-(isopropilamino)-5-(4-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (284); (S)-3-(4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (285); (R)-3-(4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (286); 1-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (287); 3-(5-(4-(3-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (288); 1-(5-(4-(2-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (289); 3-(5-(4-(2-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (290); 3-(5-(4-(2-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (291); 1-(5-(4-(2-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (292); 9-(5-(4-(2-fluoropropil)-1H-

1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-9H-purin-2-amina (293); 1-(5-(4-(2-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (294); 1-(5-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (295); 1-(5-(4-(3-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (296); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (297); 1-(5-(4-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (298); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (299); 1-(5-(4-(ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (300); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(morpholinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (301); 1-(5-(4-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (302); 1-(5-(4-(2-hidroxibutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (303); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (304); 1-(5-(4-isobutil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (305); 1-(5-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (306); 1-(5-(4-isopentil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (307); 1-(5-(4-(dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (308); 1-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (309); 1-(5-(4-(aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (310); 1-(5-(4-(4-hidroxibutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (311); 1-(5-(4-(2-aminopropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (312); 1-((1-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)urea (313); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(metilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (314); (R)-1-(5-(4-(2-hidroxi-2-feniletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (315); 1-(5-(4-(3,5-dimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (316); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (317); 1-(5-(4-(2-hidroxi-2-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (318); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-fenetyl-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (319); 1-(5-(4-butil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (320); 1-(5-(4-(2-cianoetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (321); 1-(5-(4-(2-hidroxibutan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (322); 1-(5-(4-(3-cianopropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (323); 1-(5-(4-(dietilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (324); 1-(5-(4-etyl-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (325); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (326); 1-(5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (327); 1-(5-(4-(2-aminoetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (328); 1-(5-(4-(fluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (329); 1-(5-(4-alil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (330); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(2-oxopropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (331); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(fenilsulfonil)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (332); 4-(1-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (333); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, 2 HCl (334); 1-(5-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (335); 1-(5-(4-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (336); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(1-isopropilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (337); 4-(1-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de metilo (338); 1-(5-(4-(1-acetilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (339); 1-(5-(4-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (340); N-((1s,4s)-4-(1-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclohexil)acetamida (341); ((1s,4s)-4-(1-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (342); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-((1s,4s)-4-(isopropilamino)ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (343); ((1s,4s)-4-(1-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)ciclohexil)carbamato de metilo (344); (\pm)-1-(5-(4-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (345); 1-(5-(4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (346); 1-(4-((3,3-difluorociclopentil)amino)-5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (347); 1-(4-(ciclopropilamino)-5-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (348); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(2-morfolinoetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (349); 4-(1-(6-(6-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilbutan-2-ol (350); 1-(5-(4-(3-fluoro-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (351); (2-(1-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)ethyl)carbamato de metilo (352); 1-(4-(ciclopropilamino)-5-(4-(2-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (353 y 354); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (355)

(355); 1-(5-(4-((1s,4s)-4-(etilamino)ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (356); 4-(1-(6-(5-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilbutan-2-ol (357); 1-(5-(4-((1s,4s)-4-((2,2-difluoroetil)amino)ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (358); 1-(5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(oxetan-3-ilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (359); 1-(5-(4-(1-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (360); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (361); 1-(5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (362); 1-(5-(4-(3-fluoro-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(oxetan-3-ilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (363); 1-(4-((3-fluorociclopentil)amino)-5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (364); (R)-1-(5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (365); (S)-1-(5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (366); 1-(4-((3,3-difluorociclobutil)amino)-5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (367); 1-(4-((1S,3S)-3-fluorociclopentil)amino)-5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (368); 1-(4-(etilamino)-5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (369); 1-(4-((3-fluoropropil)amino)-5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (370); 6-amino-1-(5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (371); 1-(4-((1S,3R)-3-fluorociclopentil)amino)-5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (372); (R)-1-(5-(4-(3-fluoro-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-((tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (373); 1-(4-((1r,4r)-4-fluorociclohexil)amino)-5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (374); 1-(4-((1R,2S)-2-fluorociclopentil)amino)-5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (375); (S)-1-(5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (376); 1-(4-((1,3-difluoropropan-2-il)amino)-5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (377); glicinato de 4-(1-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilbutan-2-ilo (378); 1-(4-((4-fluorotetrahidrofuran-3-il)amino)-5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (379); 1-(4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (381); ciclopropanocarboxilato de 4-(1-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilbutan-2-ilo (382); 1-(5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (383); dimetilglicinato de 4-(1-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilbutan-2-ilo (384); 1-(5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-((1s,4s)-4-hidroxyciclohexil)amino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (385); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (386); (S)-1-(5-(4-(3,4-dihidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (387); (R)-1-(5-(4-(3,4-dihidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (388); 1-(5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(propilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (389); 1-(5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (390); 1-(5-(1-((1r,4r)-4-aminociclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (392); ((1r,4r)-4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil)carbamato de metilo (393); 1-(5-(1-((1r,4r)-4-((2,2-difluoroetil)amino)ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (394); ((1r,4r)-4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil)carbamato de etilo (395); 1-(5-(3-(azetidin-3-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (397); 1-(5-(3-(1-acetilazetidin-3-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (398); 1-(5-(3-(1,3-dihidroxipropan-2-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (399); 1-(4-(isopropilamino)-5-(3-(morfolin-3-il)isoxazol-5-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (400); 3-(5-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)isoxazol-3-il)azetidin-1-carboxilato de metilo (401); 1-(5-(3-(1-acetilpiperidin-4-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (402); 1-(4-(isopropilamino)-5-(3-(piperidin-4-il)isoxazol-5-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (403); (S)-1-(4-(isopropilamino)-5-(3-(pirrolidin-3-il)isoxazol-5-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (404); (S)-1-(5-(3-(1-acetylpirrolidin-3-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (405); (R)-1-(5-(3-(1-acetylpirrolidin-3-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (406); (R)-1-(5-(3-(1-acetylpirrolidin-3-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (407); (R)-3-(5-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)isoxazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de metilo (408); (S)-1-(5-(3-(1-acetylpirrolidin-3-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (409); N-((1s,4s)-4-(5-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)isoxazol-3-il)ciclohexil)acetamida (410); ((1s,4s)-4-(5-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)isoxazol-3-il)ciclohexil)carbamato de metilo (411); (S)-1-(4-(isopropilamino)-5-(3-(piperidin-2-il)isoxazol-5-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (412); (S)-1-(4-(isopropilamino)-5-(3-(piperidin-2-il)isoxazol-5-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (413); 1-(4-(isopropilamino)-5-(3-(3-(metilamino)propil)isoxazol-5-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (414); N-(3-(5-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)isoxazol-3-il)propil)-N-metilacetamida (415); 1-(4-(isopropilamino)-5-(3-(tetrahidro-2H-

piran-3-il)isoxazol-5-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (416); (R)-1-(5-(3-(1-acetilpirrolidin-2-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (417); 1-(4-(isopropilamino)-5-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoxazol-5-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (418); 1-(5-(3-(8-acetyl-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (419);
 5 (R)-1-(5-(3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (420); 1-(5-(3-(1-acetyl-4-fluoropiperidin-4-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (421); 1-(5-(3-(4,4-difluoropiperidin-2-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (422); 1-(5-(3-(6,6-dimetilmorfolin-3-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (423); 1-(5-(3-((2S,4R)-4-hidroxipiperidin-2-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (424); 1-(5-(3-((2R,4S)-4-hidroxipiperidin-2-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (425); 1-(5-(3-(3-hidroxi-3-metilbutil)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (426); (S)-1-(5-(3-(1-acetilazetidin-2-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (427); (S)-1-(4-(isopropilamino)-5-(5-(morpholin-3-il)isoxazol-3-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (428); 1-(5-(5-(3-hidroxi-3-metilbutil)isoxazol-3-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (429); (S)-1-(4-(isopropilamino)-5-(5-(piperidin-2-il)isoxazol-3-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (430); (S)-1-(5-(5-(4-etilmorfolin-3-il)isoxazol-3-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (431); (S)-1-(4-(isopropilamino)-5-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-2-il)isoxazol-3-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (432); 1-(4-(isopropilamino)-5-(5-(morpholin-4-carbonil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (433); 1-(5-(5-(((1r,4r)-4-aminoclohexil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (434); 1-(5-(5-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (435); ((3-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil)carbamato de metilo (436); 1-(5-(5-(2-hidroxi-2-metilpropil)isoxazol-3-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (438 y 439); 1-(4-(etilamino)-5-(5-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (440 y 441) y 1-(4-((2,2-difluoroethyl)amino)-5-(5-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (442 y 443).

30 Una realización proporciona compuestos de la fórmula (I) que tiene valores de Cl_{50} de IRAK4 de $\leq 0,6 \mu\text{M}$.

Una realización proporciona compuestos de la fórmula (I) que tiene valores de Cl_{50} de IRAK4 de $\leq 0,1 \mu\text{M}$.

Una realización proporciona compuestos de la fórmula (I) que tiene valores de Cl_{50} de IRAK4 de $\leq 0,05 \mu\text{M}$.

35 Una realización proporciona compuestos de la fórmula (I) que tiene valores de Cl_{50} de IRAK4 de $\leq 0,025 \mu\text{M}$.

Una realización proporciona compuestos de la fórmula (I) que tiene valores de Cl_{50} de IRAK4 de $\leq 0,015 \mu\text{M}$.

Una realización proporciona compuestos de la fórmula (I) que tiene valores de Cl_{50} de IRAK4 de $\leq 0,01 \mu\text{M}$.

40 Definiciones

Los expertos en la técnica entenderán más fácilmente las características y ventajas de la invención tras la lectura de la siguiente descripción detallada. Se apreciará que ciertas características de la invención que, por razones de claridad, 45 se describen anteriormente y a continuación en el contexto de realizaciones separadas, pueden combinarse para formar una única realización. Por el contrario, varias características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una única realización, se pueden combinar también para formar sub-combinaciones de las mismas. Las realizaciones identificadas en el presente documento como ejemplares o preferidas pretenden ser ilustrativas y no limitativas.

50 A menos que se indique específicamente otra cosa en el presente documento, las referencias hechas en el singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "una" pueden referirse a uno o a uno o más.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "compuestos" se refiere a al menos un compuesto. Por 55 ejemplo, un compuesto de fórmula (I) incluye un compuesto de fórmula (I) y dos o más compuestos de fórmula (I).

A menos que se indique otra cosa, se supone que cualquier heteroátomo con valencias no completas tiene átomos de hidrógeno suficientes para completar las valencias.

60 A continuación se enumeran las definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos que se usan a lo largo de la memoria descriptiva (a menos que estén limitados en casos específicos) individualmente o como parte de un grupo más grande.

A lo largo de la memoria descriptiva, un experto en la técnica puede elegir los grupos y sustituyentes de los mismos 65 para proporcionar restos y compuestos estables.

De acuerdo con una convención usada en la técnica,



- 5 se usa en fórmulas estructurales del presente documento para representar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo o estructura principal.

El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

- 10 El término "amino" se refiere al grupo -NH₂.

El término "oxo" se refiere al grupo =O.

- 15 El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto de cadena lineal como ramificada, que contienen, por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e i-propilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), n-hexilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo. Cuando aparecen números en subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con mayor especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo particular. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" representa grupos alquilo de cadena lineal y ramificada con de uno a seis átomos de carbono.

- 20 El término "fluoroalquilo", tal como se usa en el presente documento, pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados, tanto de cadena lineal como ramificada, sustituidos con uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, "fluoroalquilo C₁₋₄" pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃ y C₄ sustituidos con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen, pero sin limitación, -CF₃ y -CH₂CF₃.

- 25 El término "cianoalquilo" incluye grupos alquilo saturados, tanto de cadena lineal como ramificada, sustituidos con uno o más grupos ciano. Por ejemplo, "cianoalquilo" incluye -CH₂CN, -CH₂CH₂CN y cianoalquilo C₁₋₄.

- 30 El término "aminoalquilo" incluye grupos alquilo saturados, tanto de cadena lineal como ramificada, sustituidos con uno o más grupos amino. Por ejemplo, "aminoalquilo" incluye -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂ y aminoalquilo C₁₋₄.

- 35 El término "hidroxialquilo" incluye grupos alquilo saturados, tanto de cadena lineal como ramificada, sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Por ejemplo, "hidroxialquilo" incluye -CH₂OH, -CH₂CH₂OH e hidroxialquilo C₁₋₄.

- 40 El término "hidroxi-fluoroalquilo" incluye grupos alquilo saturados, tanto de cadena lineal como ramificada, sustituidos con uno o más grupos hidroxilo y uno o más átomos de flúor. Por ejemplo, "hidroxi-fluoroalquilo" incluye -CHFCH₂OH, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH e hidroxi-fluoroalquilo C₁₋₄.

- 45 El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo derivado de una molécula de hidrocarburo, monocíclico o policíclico, no aromático, mediante eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un anillo saturado. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cuando aparecen números en subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con mayor especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo cicloalquilo particular. Por ejemplo, "cicloalquilo C₃₋₆" representa grupos cicloalquilo con de tres a seis átomos de carbono.

- 50 El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Dichos grupos ejemplares incluyen etenilo o alilo. Por ejemplo, "alquenilo C₂₋₆" representa grupos alquenilo de cadena lineal y ramificada con de dos a seis átomos de carbono.

- 55 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

- 60 Los compuestos de fórmula (I) pueden proporcionarse en forma de sólidos amorfos o sólidos cristalinos. Puede emplearse la liofilización para proporcionar los compuestos de fórmula (I) e forma de sólidos amorfos.

- Debe entenderse también que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de fórmula (I) también están dentro del alcance de la presente invención. El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de Fórmula (I) con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más

moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos ilustrativos incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, solvatos de acetonitrilo y solvatos de acetato de etilo. Los métodos de solvatación se conocen en la técnica.

5 Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos y se describen en:

- a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth *et al.*, cap. 31, (Academic Press, 1996);
- b) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design y Development, P. Krogsgaard-Larson y H. Bundgaard, eds. cap. 5, págs. 113 -191 (Harwood Academic Publishers, 1991); y
- d) Hydrolysis en Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa y Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

Además, los compuestos de fórmula (I), posteriormente a su preparación, pueden aislarse y purificarse para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o mayor al 99 % de un compuesto de fórmula (I) ("sustancialmente puro"), que después se usa o se formula como se describe en el presente documento. Dichos compuestos "sustancialmente puros" de fórmula (I) también están contemplados como parte de la presente invención.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende incluir compuestos estables.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros principios activos eficaces para actuar como un inhibidor de IRAK4; o eficaz para tratar o prevenir estados de una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, tal como esclerosis múltiple o artritis reumatoide; o eficaz para tratar el cáncer.

Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) prevenir la aparición de la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predisposto a la patología pero todavía no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología.

Los compuestos de la presente invención pretenden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio (D) y tritio (T). Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Por ejemplo, metilo (-CH₃) también incluye grupos metilo deuterados tales como -CD₃.

UTILIDAD

45 Los compuestos de la invención modulan la actividad cinasa, incluyendo la modulación de IRAK-4. Otros tipos de actividad cinasa que se puede modular mediante los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, la familia Pelle/IRAK y mutantes de la misma.

Por consiguiente, los compuestos de la Fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas con la modulación de la actividad cinasa y, en particular, la inhibición selectiva de la actividad de IRAK-4 o la inhibición de IRAK y otras cinasas de la familia Pelle. Dichas dolencias incluyen enfermedades asociadas al receptor de la familia TLR/IL-1, en las que los niveles de citocina se modulan como consecuencia de la señalización intracelular. Además, los compuestos de la Fórmula (I) tienen selectividad ventajosa por la actividad de IRAK-4, preferiblemente desde al menos 20 veces a más de 1.000 veces más selectiva.

55 Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) la prevención o el retraso de la aparición de la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición a la patología pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (b) la inhibición de la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) conseguir una reducción completa o parcial de los síntomas o de la patología, y/o aliviar, mejorar, disminuir o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas.

A la vista de su actividad como inhibidores selectivos de IRAK-4, los compuestos de la Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con el receptor de la familia TLR/IL-1, pero sin limitación, enfermedades inflamatorias tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunitarias tales como enfermedad de

Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis; enfermedades autoinflamatorias que incluyen CAPS, TRAPS, FMF, enfermedad de Still del adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, gota, artritis gotosa; enfermedades metabólicas que incluyen diabetes de tipo 2, ateroesclerosis, infarto de miocardio; trastornos óseos destructores, tales como enfermedad de resorción ósea, artrosis, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con 5 mieloma múltiple; trastornos proliferativos tales como leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica; trastornos angiogénicos tales como trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovasculización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas tales como septicemia, choque séptico, y Shigelosis; enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, enfermedades oncológicas y víricas tales 10 como melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple e infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, respectivamente.

Más en particular, las afecciones o enfermedades específicas que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, 15 enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmunitaria, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, ateroesclerosis, 20 degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad de células β pancreáticas; enfermedades caracterizadas por la infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazo de aloinjerto, fiebre y mialgias debidas a una infección, caquexia secundaria a infección, formación de queloides, formación de tejido cicatricial, colitis ulcerosa, píresis, gripe, osteoporosis, artrosis, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, síndrome séptico, choque séptico, y Shigelosis; 25 enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática; trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovasculización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades víricas incluyendo la infección por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, ARC o neoplasia maligna, y herpes; ictus, isquemia miocárdica, isquemia en ataques cardíacos por ictus, hipoxia de órgano, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardíaca y renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación de plaquetas inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, afecciones asociadas con la prostaglandina endoperoxidasa sindasa-2 y pénfigo vulgar. Las realizaciones preferidas son aquellas en las que la afección se selecciona de enfermedad de Crohn, colitis 30 ulcerosa, rechazo de aloinjerto, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y pénfigo vulgar. Las realizaciones preferidas alternativas son aquellas en las que la afección se selecciona de lesión de isquemia reperfusión, incluyendo lesión por isquemia cerebral y reperfusión debida a ictus y lesión por isquemia cardíaca y reperfusión debida a infarto de miocardio. Otra realización preferida es una en la que la afección es mieloma múltiple.

40 En una realización, los compuestos de Fórmula (I) son útiles para tratar cáncer, incluyendo macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma cutáneo difuso de células B grandes, y linfoma primario del SNC.

45 Además, los inhibidores de cinasa de la presente invención inhiben la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles tales como la prostaglandina endoperóxido sintasa-2 (PGHS-2), también citada como ciclooxigenasa-2 (COX-2), IL-1, IL-6, IL-18, quimiocinas. Por consiguiente, las afecciones adicionales asociadas a IRAK-4 incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor causado por cáncer, dolor dental y dolor de artritis. Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar infecciones víricas 50 veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, incluyendo, pero sin limitación, el virus de anemia infecciosa equina; o infecciones por retrovirus, incluyendo el virus de inmunodeficiencia de felinos, el virus de inmunodeficiencia de bovinos y el virus de inmunodeficiencia de caninos.

55 Cuando se usan en el presente documento expresiones como "afección asociada a IRAK-4" o "enfermedad o trastorno asociado a IRAK-4", cada una de ellas pretende abarcar todas las afecciones anteriormente identificadas como si se repitiera en longitud, así como cualquier otra afección que se vea afectada por la actividad cinasa de IRAK-4.

La presente invención, por lo tanto, proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de tales afecciones. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra sola o en combinación para inhibir IRAK-4 y/o tratar enfermedades.

60 Los compuestos de Fórmula (I) solo o en combinaciones entre sí y/o con otros agentes terapéuticos puede ser útil en el tratamiento de afecciones asociadas con la cinasa de IRAK-4. Por consiguiente, también se pretende que "cantidad terapéuticamente eficaz" incluya una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados que es eficaz para inhibir IRAK-4 y/o para tratar enfermedades asociadas con IRAK-4.

- Como ejemplos de dichos agentes terapéuticos distintos se incluyen corticosteroides, rolipram, calfostina, fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas (FAISC), interleucina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxispergualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides tales como prednisona o dexametasona; agentes antivíricos tales como abacavir; agentes antiproliferativos tales como metotrexato, lefunomida, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); antipalúdicos tales como hidroxicloroquina; fármacos citotóxicos tales como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos dirigidos contra TNF o contra el receptor de TNF soluble, y rapamicina (sirolimus o RAPAMUNE®) o derivados de los mismos.
- Los anteriores agentes terapéuticos diferentes, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el *Physicians' Desk Reference* (PDR) o como se determina de otro modo por un experto en la técnica. En la presente invención, dichos uno o más agentes terapéuticos distintos pueden administrarse antes, a la vez o después de la administración de los compuestos de la invención. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar afecciones asociadas con la cinasa IRAK-4, incluyendo enfermedades mediadas por TLR y el receptor de la familia de IL-1 tal como se describen anteriormente.
- Como se ha descrito anteriormente, las composiciones de la invención pueden contener agentes terapéuticos distintos y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromas, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las que se conocen bien en el campo de la formulación farmacéutica.
- Por consiguiente, la presente invención incluye además composiciones que comprenden uno o más compuestos de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con diversos factores que están dentro del alcance de los expertos en la técnica. Estos incluyen, sin limitación, el tipo y la naturaleza del principio activo que se va a formular; el sujeto al cual se va a administrar la composición que contiene el principio; la vía de administración prevista de la composición; y, la indicación terapéutica a la que va dirigida. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos excipientes pueden incluir diversos ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la técnica. Las descripciones de excipientes adecuados, farmacéuticamente aceptables, y de los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a edición (1985), que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.
- Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden administrarse por cualquier medio adecuados para la afección a tratar, que puede depender de la necesidad de tratamiento específico de sitio o la cantidad de compuesto de fórmula (I) a administrar.
- También se incluye dentro de la presente invención una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y uno o más vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables (denominados de forma colectiva en el presente documento como materiales "transportadores") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por cualquier vía adecuada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha ruta y en una dosis eficaz para el tratamiento deseado. Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral, mucosal o parenteral incluyendo intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, por vía intramuscular y por vía intraesternal en formulaciones de unidades de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales. Por ejemplo, el vehículo farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales tales como un agente lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio y un agente disgregante tal como crosovidona. La mezcla portadora puede llenarse en una cápsula de gelatina o comprimirse en forma de un comprimido. La composición farmacéutica se puede administrar como una forma de dosificación oral o una infusión, por ejemplo.
- Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, cápsula líquida, suspensión o líquido. Preferentemente la composición farmacéutica se fabrica en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Por ejemplo, puede proporcionarse la composición farmacéutica en forma de un comprimido o cápsula que comprende una cantidad de principio activo en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,25 a 250 mg y más preferentemente de aproximadamente 0,5 a 100 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otros mamíferos

puede variar dependiendo de la afección del paciente y otros factores, pero, puede determinarse usando métodos rutinarios.

5 Cualquier composición farmacéutica contemplada en el presente documento puede, por ejemplo, administrarse por vía oral a través de cualquier preparación oral aceptable y adecuada. Los ejemplos de preparaciones orales incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas y oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas, jarabes y elixires. Las 10 composiciones farmacéuticas destinadas a administración oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas destinadas a administración oral. Con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente sabrosas, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener al menos un agente seleccionado entre agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, demulcentes, antioxidantes y agentes conservantes.

15 Un comprimido puede, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, no tóxico, adecuado para la fabricación de comprimidos. Los excipientes exemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como, por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato cálcico y fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración, tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinil-pirrolidona y acacia; y agentes lubricantes, tales como, por ejemplo, esteárate de magnesio, ácido esteárico y talco. Además, un comprimido puede estar sin recubrimiento o recubierto 20 por técnicas conocidas para enmascarar el mal sabor de un fármaco de sabor desagradable o retardar la desintegración y absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal, manteniendo así los efectos del principio activo durante más tiempo. Los materiales enmascarantes del sabor solubles en agua ejemplares, incluyen, pero sin limitación, hidroxipropil-metilcelulosa e hidroxipropil-celulosa. Los materiales de retardo de tiempo ejemplares, 25 incluyen, pero sin limitación, etil celulosa y celulosa acetato butirato.

Las cápsulas de gelatina dura pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) con al menos un diluyente sólido inerte, tales como, por ejemplo, carbonato de calcio; fosfato de calcio y caolín.

30 Las cápsulas de gelatina blanda pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) con al menos un vehículo soluble en agua, tal como, por ejemplo, polietilenglicol; y al menos un medio oleoso, tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida y aceite de oliva.

35 Se puede preparar una suspensión acuosa, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) con al menos un excipiente adecuado para la fabricación de una suspensión acuosa. Los excipientes ejemplares adecuados para la fabricación de una suspensión acuosa incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, alginato de sodio, ácido algínico, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes, tales como, por ejemplo, un fosfátilo de origen natural, por ejemplo, lecitina; productos de condensación de óxido de alqueno con 40 ácidos grasos, tales como, por ejemplo, esteárate de polioxietileno; productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como, por ejemplo heptadecaetilen-oxicetanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitol; y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polielensorbitano. Una suspensión 45 acuosa también puede contener al menos un conservante, tal como, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo; al menos un colorante; al menos un agente saporífero; y/o al menos un agente edulcorante, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, sacarosa, sacarina y aspartamo.

50 Las suspensiones oleosas pueden, por ejemplo, prepararse suspendiendo al menos un compuesto de fórmula (I) en un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete; aceite de oliva; aceite de sésamo y aceite de coco; o en aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida. Una suspensión oleosa también puede contener al menos un agente espesante, tal como, por ejemplo, cera de abejas; parafina dura y alcohol cetílico. Con el fin de proporcionar una suspensión oleosa aceptable, al menos uno de los agentes edulcorantes ya descritos anteriormente en el presente documento y/o al menos un agente saporífero puede añadirse a la suspensión oleosa. Una suspensión oleosa puede 55 contener además al menos un conservante, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, un antioxidante, tal como, por ejemplo, hidroxianisol butilado y alfa-tocoferol.

60 Los polvos y gránulos dispersables pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) con al menos un agente dispersante y/o humectante; al menos un agente de suspensión y/o al menos un conservante. Los agentes dispersantes, agentes humectantes y agentes de suspensión adecuados son como se han descrito anteriormente. Los conservantes ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico. Además, los polvos y gránulos dispersables también pueden contener al menos un excipiente, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, agentes edulcorantes; agentes aromatizantes y agentes colorantes.

65 Una emulsión de al menos un compuesto de fórmula (I) del mismo puede, por ejemplo, prepararse en forma de una

- emulsión de aceite en agua. La fase oleosa de las emulsiones que comprenden compuestos de fórmula (I) puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. La fase oleosa puede proporcionarse por, pero sin limitación, por ejemplo, un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de oliva y aceite de cacahuete; un aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida; y mezclas de los mismos. Aunque la fase puede comprender
- 5 simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina de semilla de soja; ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de sorbitán; y productos de condensación
- 10 Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el emulsionante o emulsionantes con o sin el estabilizador o estabilizadores constituyen la denominada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y la grasa forman la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema. Una emulsión puede contener también un agente edulcorante, un agente aromatizante, un conservante y/o
- 15 un antioxidante. Los emulsionantes y estabilizadores de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo en solitario o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.
- 20 Los compuestos de Fórmula (I) pueden, por ejemplo, administrarse también por vía intravenosa, subcutánea y/o intramuscular a través de cualquier forma inyectable farmacéuticamente aceptable y adecuada. Las formas inyectables ejemplares incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos y disolventes aceptables, tales como, por ejemplo, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico; microemulsiones estériles de aceite en agua; y suspensiones acuosas u oleaginosas.
- 25 Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones para inyección estériles isotónicas no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los vehículos o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o utilizando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los
- 30 compuestos se pueden disolver en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro sódico, goma de tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien y ampliamente en la técnica farmacéutica. El principio activo puede administrarse también por inyección en forma de una composición con vehículos adecuados que incluyen solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización de codisolvente
- 35 (es decir propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).
- La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de
- 40 cloruro de sodio. Además, se usan aceites no volátiles estériles de manera convencional en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de los inyectables.
- 45 Una microemulsión inyectable estéril de aceite en agua puede, por ejemplo, prepararse 1) disolviendo al menos un compuesto de fórmula (I) en una fase oleosa, tales como, por ejemplo, una mezcla de aceite de semilla de soja y lecitina; 2) combinando la fórmula (I) que contiene la fase oleosa con una mezcla de agua y glicerol; y 3) procesando la combinación para formar una microemulsión.
- 50 Una suspensión acuosa u oleaginosa estéril puede prepararse de acuerdo con métodos ya conocidos en la técnica. Por ejemplo, puede prepararse una solución o suspensión acuosa estéril con un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tales como, por ejemplo, 1,3-butano diol; y una suspensión oleaginosa estéril puede prepararse con un disolvente o medio de suspensión aceptable no tóxico, estéril, tales como, por ejemplo, aceites fijos estériles, por ejemplo, monoglicéridos o diglicéridos sintéticos; y ácidos grasos, tales como, por ejemplo, ácido oleico.
- 55 Los transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéutica tales como Tweens, aceite de ricino polietoxilado tal como tensioactivo CREMOPHOR (BASF) u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. También se pueden utilizar ventajosamente ciclodextrinas tales como alfa, beta y gamma-

cyclodextrina o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilcyclodextrinas, incluyendo 2 y 3-hidroxipropil-cyclodextrinas u otros derivados solubilizados para mejorar la administración de los compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.

- 5 Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse de acuerdo con métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Los comprimidos y píldoras también pueden prepararse con recubrimientos entéricos. Dichas composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes.

Las cantidades de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una enfermedad con los compuestos y/o composiciones de esta invención depende de diversos factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo, 15 la condición médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la ruta y la frecuencia de administración y el compuesto particular empleado. Por lo tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse rutinariamente usando procedimientos estándar. Una dosis diaria de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0,0025 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal y más preferentemente entre aproximadamente 0,005 a 10 mg/kg de peso corporal, puede ser apropiada. La 20 dosis diaria se puede administrar de una a cuatro dosis por día. Otros programas de dosificación incluyen una dosis por semana y una dosis por ciclo de dos días.

Para fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención normalmente se combinan con uno o más adyuvantes apropiados para la ruta de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos se 25 pueden mezclar con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábica, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico, y a continuación se comprimen o encapsulan para una administración conveniente. Dichas cápsulas o comprimidos 30 pueden contener una formulación de liberación controlada que puede proporcionarse en una dispersión del compuesto activo en hidroxipropilmelcelulosa.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) y opcionalmente un agente adicional seleccionado entre cualquier transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones alternativas de esta invención comprenden un compuesto de la 35 fórmula (I) descrita en el presente documento o un profármaco del mismo y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Tal como se usa en el presente documento, un artículo de fabricación se entiende que incluye, pero sin limitación, kits y envases. El artículo de fabricación de la 40 presente invención, comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en donde la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de un trastorno cardiovascular, diuresis y/o natriuresis. En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación 45 (como se define previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno cardiovascular, diuresis y/o natriuresis. El artículo de fabricación puede comprender además: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo recipiente. Localizado dentro del primer y el segundo recipientes significa que el recipiente respectivo mantiene el artículo dentro de sus límites.

50 El primer recipiente es un receptáculo usado para mantener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para la fabricación, el almacenaje, el transporte y/o la venta individual/a granel. El primer recipiente se destina a cubrir una botella, tarro, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro contenedor usado para fabricar, mantener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

55 El segundo recipiente es uno usado para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Algunos ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones de embalaje, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar fijado físicamente al exterior del primer recipiente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión 60 o puede acomodarse dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se localiza en el exterior del segundo recipiente. Cuando se localiza en el exterior del segundo recipiente, es preferible que el prospecto esté fijado físicamente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión. Como alternativa, puede estar adyacente a o tocando el exterior del segundo recipiente sin estar físicamente unido.

65 El prospecto es una pegatina, etiqueta, marcador u otra hoja escrita que indica información con respecto a la

composición farmacéutica localizada dentro del primer contenedor. La información indicada normalmente se determinará por el organismo regulador gubernamental de la zona geográfica en que se va a comercializar el artículo fabricado (por ejemplo, la oficina federal estadounidense de alimentos y fármacos). Preferentemente, el prospecto enumera específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto

- 5 puede fabricarse con cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, folio, papel o plástico con respaldo adhesivo) sobre el cual se ha plasmado la información deseada (por ejemplo, impreso o aplicado).

10 MÉTODOS DE PREPARACIÓN

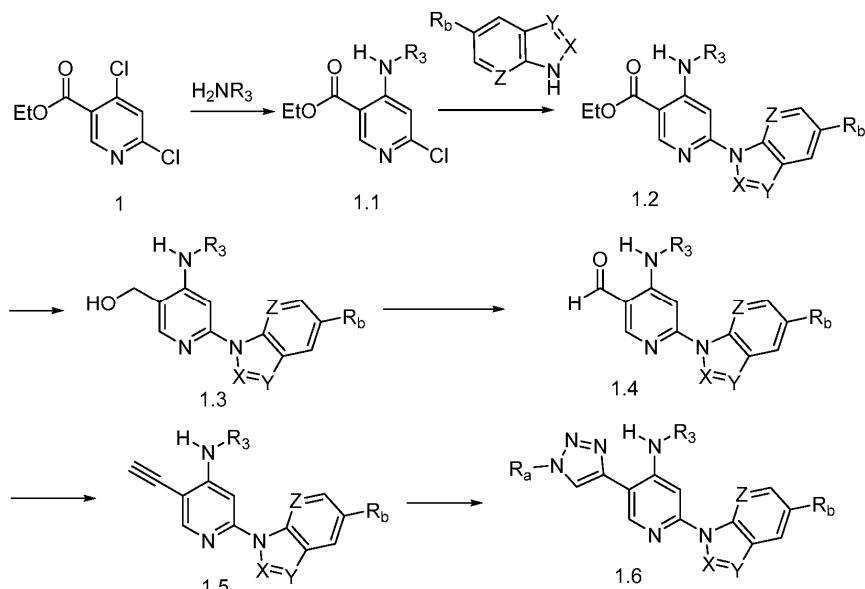
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas bien conocidas para un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con los métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o variaciones de los mismos como apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Todas las referencias citadas en el presente documento por la presente se incorporan en su totalidad en este documento por referencia.

Las reacciones y técnicas descritas en esta sección se llevan a cabo en disolventes apropiados para los materiales y reactivos empleados y son adecuados para las transformaciones que se realizan. Además, en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de elaboración, se seleccionan para ser condiciones estándar para esa reacción, que deben ser fácilmente reconocibles por un experto en la técnica. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Dichas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y por lo tanto deben usarse métodos alternativos. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la presente invención. También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Una cuenta con autoridad que describe las muchas alternativas al médico entrenado es Greene *et al.* (Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, Wiley y Sons (1999)).

35 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con los métodos indicados en los esquemas siguientes. Por ejemplo, en el esquema 1, el dícloruro 1 puede hacerse reaccionar con una amina para formar el éster monoclorado 1.1. La reacción posterior con un nucleófilo heterocíclico forma el intermedio 1.2 disustituido. La reducción del éster a alcohol 1.3 seguida de oxidación forma el aldehído 1.4. Reacción del aldehído con varios reactivos, tales como tetrabromuro de carbono y DBU, forman el bromoalquino terminal, que puede convertirse en el alquino 1.5 tras tratamiento con bromuro de metilmagnesio y una fuente de protones adecuada. La conversión al compuesto 1.6 puede conseguirse tras la reacción de 1.5 con una alquil azida apropiada en presencia de cobre y un disolvente de reacción adecuado, tal como *terc*-butanol y agua.

40

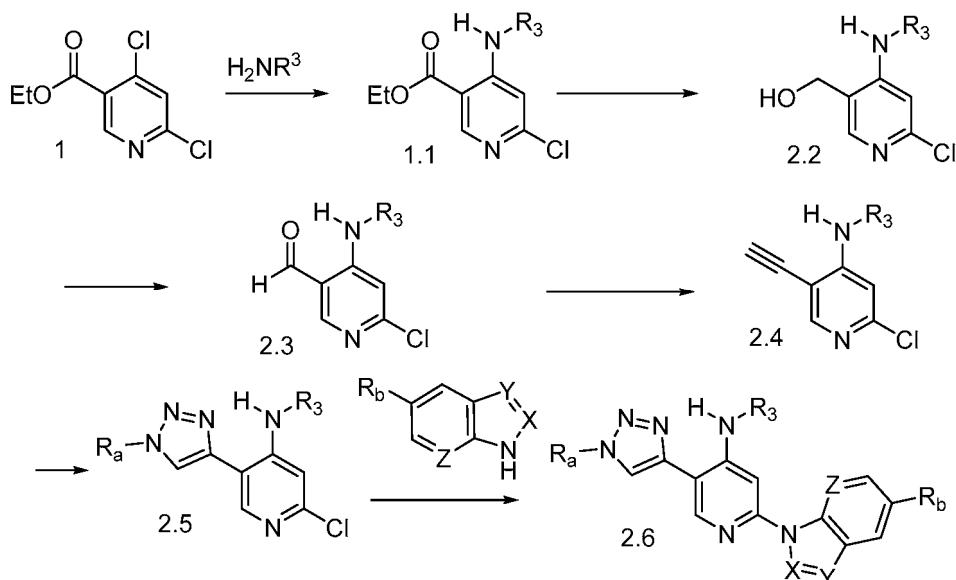
ESQUEMA 1



Como alternativa, el orden de las reacciones puede modificarse para cambiar la síntesis general para permitir variaciones en posiciones diferentes de la molécula en diferentes etapas de la preparación.

- 5 En el esquema 2 se muestra otra variación en el orden de sustitución. Como en el esquema 1, la reacción del dicloruro con una amina proporciona el compuesto 1.1. La reducción del éster con un agente de reducción apropiado, tal como LAH, proporciona el alcohol 2.2. La oxidación de 2.2 al aldehído 2.3 es seguida de conversión al alquino 2.4 mediante reacción con (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo y una base. Puede prepararse el triazol 2.5 haciendo mediante reacción del alquino 2.4 con una alquil azida apropiada en presencia de cobre y ascorbato sódico para proporcionar 2.5. Puede hacerse reaccionar el compuesto 2.5 con diversos heterociclos que contienen un NH reactivo para proporcionar compuestos de la fórmula general 2.6.

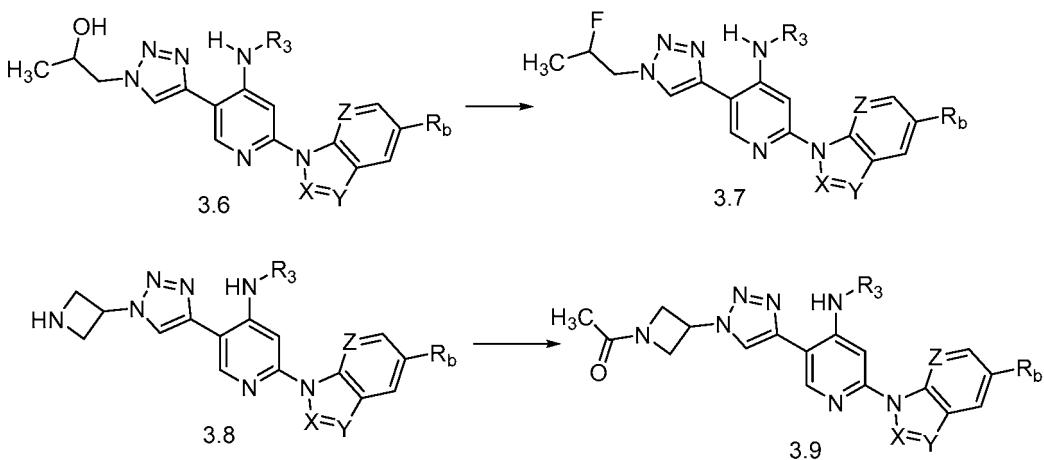
ESQUEMA 2



15

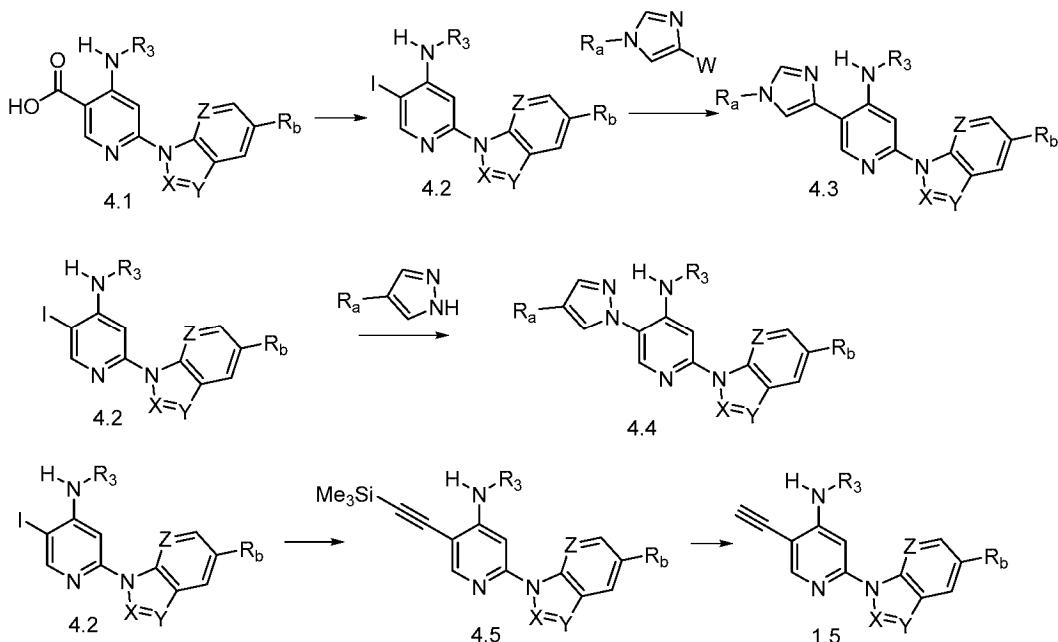
- Se puede proporcionar más funcionalización de los sustituyentes de piridina colgantes. Por ejemplo, El esquema 3 demuestra que un compuesto que incluye una amina o un alcohol fuera del sustituyente de triazol. El grupo puede reaccionar además con diversos reactivos para proporcionar, pero sin limitación, amidas, ésteres, haluros, alquil aminas y éteres. Un ejemplo de este proceso sería la conversión del compuesto 3.6 al compuesto 3.7 después de reaccionar con un reactivo de fluoración tal como DAST. Además, la amina colgante 3.8, podría reaccionar con un reactivo formador de amida, tal como anhídrido acético, para formar la amida 3.9. Estos son ejemplos limitados de la gran variedad de reacciones que pueden llevarse a cabo sobre los compuestos con funcionalidad reactiva colgante y en las tablas pueden encontrarse más ejemplos. Además, estos tipos de transformaciones no se limitan al sustituyente heterocírculo mostrado en el esquema 3 sino que también podrían implicar la funcionalización de R^3 además de R^a .

ESQUEMA 3



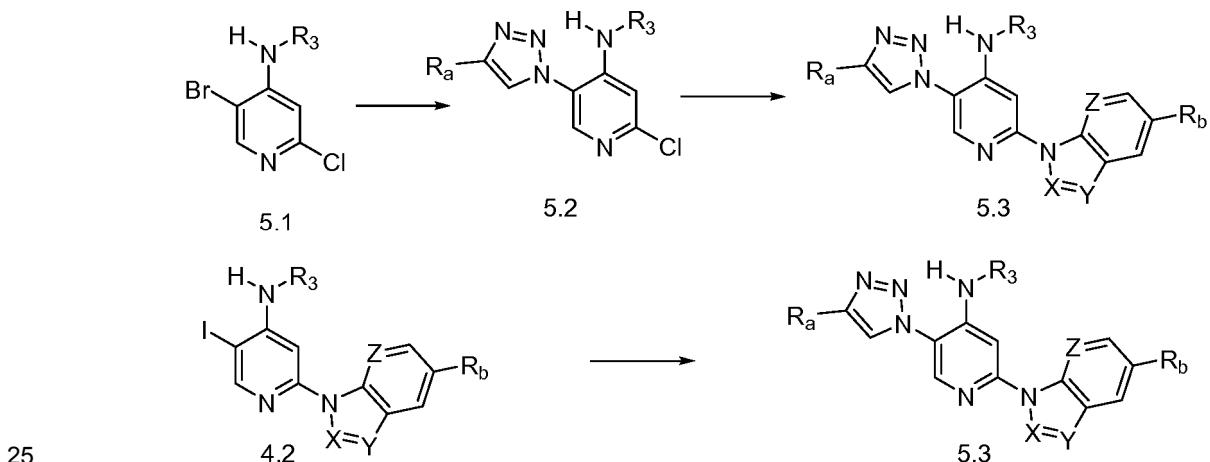
Otros heterociclos, tales como imidazoles o pirazoles en el esquema 4, se pueden unir al núcleo de piridina convirtiendo primero el ácido 4.1 en el yoduro 4.2 correspondiente con diacetoxiyodo benceno. El yoduro 4.2 puede hacerse reaccionar con varios heterociclos sustituidos (W es igual a ácido borónico, éster borónico o estannano) en presencia de un catalizador, tal como paladio, para formar compuestos de fórmula general 4.3. Los yoduros de fórmula general 4.2 pueden usarse para preparar otros ejemplos que contienen diferentes puntos de conectividad con el núcleo de piridina. Por ejemplo, la reacción de 4.2 con un 1,2-pirazol en presencia de un metal, tal como cobre, puede proporcionar compuestos de fórmula general 4.4. En otras series de reacciones, el intermedio 4.2 puede convertirse en el acetileno protegido con TMS mediante reacción con acetileno TMS en presencia de cobre y un catalizador de paladio. Otra reacción con una base, tal como K_2CO_3 , en un disolvente protílico puede proporcionar el alquino 1.5. La utilidad de este alquino se demostró en el esquema 1.

ESQUEMA 4



Una secuencia alternativa de las etapas se indica en el esquema 5. Los triazoles de fórmula general 5.3 pueden prepararse haciendo reaccionar un haluro apropiado, tal como 5.1, con azida sódica y un alquino en presencia de un metal tal como cobre para proporcionar triazol 5.2. Otra reacción de 5.2 con un heterocírculo apropiado en presencia de un catalizador, tal como paladio, puede proporcionar compuestos de la fórmula 5.3. El yoduro 4.2 funcionalizado también puede pasar por la última secuencia de acoplamiento para proporcionar compuestos de la fórmula 5.3.

ESQUEMA 5



Ejemplos

Los compuestos de la presente invención y los productos intermedios usados en la preparación de compuestos de la presente invención pueden prepararse usando procedimientos mostrados en los siguientes ejemplos y procedimientos analizados. Los métodos y condiciones usados en estos ejemplos y los compuestos reales preparados en estos ejemplos, no pretenden ser limitantes, sino que pretenden demostrar cómo pueden prepararse los compuestos de la presente invención. Los materiales de partida y los reactivos usados en estos ejemplos, cuando no se preparan mediante un procedimiento descrito en el presente documento, en general, están disponibles en el mercado o se informan en la bibliografía química o se pueden preparar usando procedimientos descritos en la bibliografía química. La invención se define adicionalmente en los siguientes ejemplos. Debe entenderse que los ejemplos se dan a modo de ilustración solamente. A partir del análisis anterior y de los ejemplos, un experto en la técnica determinar las 5 características esenciales de la invención y, sin apartarse del espíritu y el alcance de la misma, puede realizar diversos cambios y modificaciones para adaptar la invención a diversos usos y condiciones. Como resultado, la invención no 10 está limitada por los ejemplos expuestos a continuación en el presente documento, sino que se define por las reivindicaciones adjuntas al mismo.

15 En los ejemplos dados, la expresión "se secó y se concentró" se refiere, en general, a un secado de una solución en un disolvente orgánico bien sobre sulfato de sodio o sulfato de magnesio, seguido de filtración y eliminación del disolvente del filtrado (normalmente a presión reducida y a una temperatura adecuada para la estabilidad del material). Se realizó cromatografía en columna con cartuchos de gel de sílice preempaquetados usando un aparato de 20 cromatografía de presión media de Isco (Teledyne Corporation), eluyendo con el disolvente o la mezcla de disolventes indicados. Se realizó cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) usando una columna de fase inversa (Waters Sunfire C₁₈, Waters Xbridge C₁₈, PHENOMENEX® Axia C₁₈, YMC S5 ODS o similar) de un tamaño apropiado a la cantidad de material que se está separando, en general, eluyendo con un gradiente de concentración creciente de metanol o acetonitrilo en agua, que contiene también ácido trifluoroacético al 0,05 % o 0,1 % o acetato amónico 10 mM, a una velocidad de elución adecuada para el tamaño de la columna y la separación que debe lograrse. Los nombres 25 químicos se determinaron usando ChemDraw Ultra, versión 9.0.5 (CambridgeSoft). Se usan las siguientes abreviaturas:

ac.	acuoso
BISPIN	bis(pinacolato)diboro
salmuera	cloruro sódico acuoso saturado
DCM	diclorometano
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
DPPF	1,1'-cis(difenilfosfino)ferroceno
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
g	gramo o gramos
h	hora u horas
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
KOAc	acetato potásico
LAH	hidruro de litio y aluminio
LCMS	cromatografía líquida-espectroscopía de masas
MeCN	acetonitrilo
MeMgBr	bromuro de metil magnesio
MeOH	metanol
MPLC	cromatografía de líquidos de media presión
MTBE	metil t-butil éter
NBS	N-bromosuccinimida
NH ₄ OAc	acetato amónico
NIS	N-yodosuccinimida
Pd ₂ (dba) ₃	tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio
pet éter	éter de petróleo
t-BuOH	terc-butanol
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Condiciones de HPLC:

- 30 A. Sunfire C₁₈ (3X150 mm), 3,5 micrómetros, fase móvil A: 95:5 de agua/MeCN, TFA al 0,05 %; fase móvil B: 95:5 de MeCNagua, TFA al 0,05 %; 1 mL/min, gradiente 12 min.
 B. Xbridge Fenil (3X150 mm), 3,5 micrómetros, fase móvil A: 95:5 de agua/MeCN, TFA al 0,05 %; fase móvil B:

95:5 de MeCN/agua, TFA al 0,05 %; 1 ml/min, gradiente 12 min.

C. Columna Acquity UPLC BEH C18 de Waters (2,1 x 50 mm), fase móvil A: 5:95 de MeCN /acetato amónico ac. 10 mM; fase móvil B: 95:5 de acetato amónico ac. 10 mM/MeCN; Gradiente 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 min al 100 % de B; 50 °C de temperatura de columna.

5 D. Columna Acquity UPLC BEH C18 de Waters (2,1 x 50 mm), fase móvil A: 5:95 de MeCN /TFA al 0,1 %; fase móvil B: 95:5 de TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 min al 100 % de B; 50 °C de temperatura de columna.

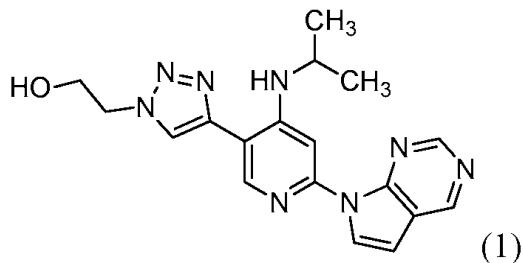
E. Ascentis Express C18 (2,1X50 mm), 2,7 micrómetros, fase móvil A: 98:2 de agua/MeCN, NH₄OAc 10 mM; fase móvil B: 2:98 de agua/MeCN, NH₄OAc 10 mM; 1,1 ml/min, gradiente 3 min.

10 F. Ascentis Express C18 (2,1X50 mm), 2,7 micrómetros, fase móvil A: 95:5 de agua/MeCN, TFA al 0,01 %; fase móvil B: 5:95 de agua/MeCN, TFA al 0,01 %; 1,1 ml/min, 3 min de gradiente columna iPAC.

G. Xbridge C18 (4,6X30 mm), 2,5 micrómetros, fase móvil A: 95:5 de agua/MeCN, NH₄OAc 10 mM; fase móvil B: 95:5 de MeCN/agua, NH₄OAc 10 mM; 5 ml/min, gradiente 2,5 min.

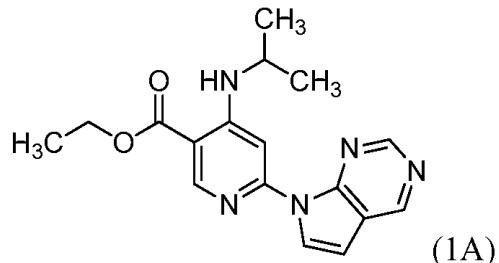
15 Ejemplo 1

2-(4-(4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etanol



20

Intermedio 1A: 4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinato de etilo

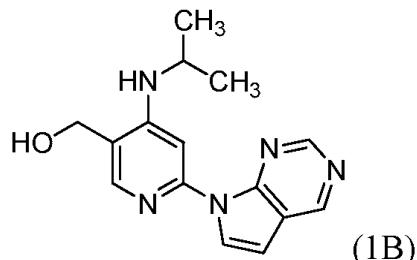


25 En un recipiente de 5 ml, se desgasificó una mezcla de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (0,72 g, 2,97 mmol), 7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina (0,424 g, 3,56 mmol) y carbonato potásico (0,820 g, 5,93 mmol) en DMA (5 ml) burbujeando nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se trató con Xantphos (0,343 g, 0,593 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,271 g, 0,297 mmol), se desgasificó durante otros 5 minutos y el recipiente se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó con agitación a 140 °C durante 60 minutos, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. Los sólidos se eliminaron por filtración y se aclararon 3x con DMF (5 ml) y el filtrado combinado y los aclarados se concentraron al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (75 ml) y la solución se lavó dos veces con cloruro de litio al 10 %, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se chromatografió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo a 40 ml/min con acetato de etilo a del 25 % al 60 %/hexanos. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir 4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinato de etilo (746 mg, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,04 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,46 (d, J=4,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,18 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J=3,7 Hz, 1H), 4,39 (c, J=7,0 Hz, 2H), 3,98 (dc, J=13,1, 6,5 Hz, 1H), 1,50-1,38 (m, 9H); LCMS 326,3 (M+H)⁺.

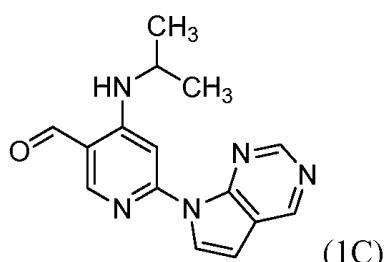
40

45

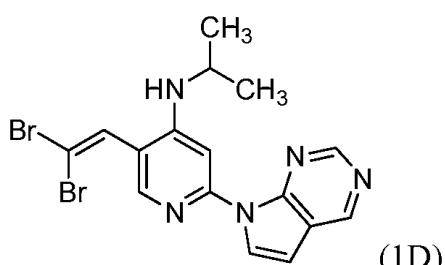
Intermedio 1B: (4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-3-il) metanol



- 5 Una solución en agitación de 4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinato de etilo (726 mg, 2,231 mmol) se enfrió a -78 °C y se trató gota a gota con LAH 1 M en THF (6,381 ml, 6,38 mmol) durante 10 minutos. Cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, después a temperatura ambiente durante 1 hora, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla se enfrió a 0 °C y se trató cuidadosamente con agua (0,2 ml), seguido de NaOH 1 M (0,8 ml). Después de agitar durante 1 hora, el polvo insoluble resultante se eliminó por filtración, se aclaró a fondo con THF y el combinado filtrado y los aclarados se concentraron al vacío para producir (4-(isopropilamino)-6-(5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)piridin-3-il) metanol (657 mg, 2,302 mmol, 103 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro, que se usó tal cual en la siguiente etapa. LCMS 286,4 ($M+H$)⁺.
- 10 15 Intermedio 1C: 4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il) nicotinaldehído



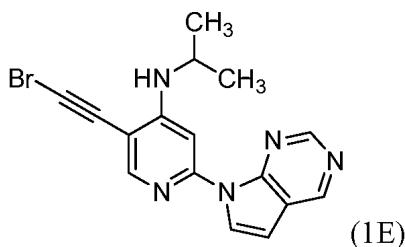
- 20 Una solución en agitación de (4-(isopropilamino)-6-(5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7(6H)-il)piridin-3-il)metanol (657 mg, 2,302 mmol) en THF (10 ml) se trató con dióxido de manganeso (1,9 g, 21,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla se calentó hasta ebullición, se filtró en caliente a través de papel de filtro de fibra de vidrio (Whitman GF/A, 3 capas) y los sólidos se aclararon a fondo con THF caliente. El filtrado combinado y los aclarados se concentraron al vacío y el residuo se chromatografió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo a 40 ml/min con acetato de etilo al 25-60 %/hexanos. Las fracciones que contenían solamente el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. Las fracciones que contenían una mezcla del producto deseado e impurezas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se chromatografió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 24 g, eluyendo a 40 ml/min con acetato de etilo al 35 %/hexanos. Las fracciones que contenían solamente el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío y el material se combinó con el material puro de la primera columna para producir 4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinaldehído (485 mg, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,86 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,65 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,50 (d, J=4,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 2H), 6,74 (d, J=4,0 Hz, 1H), 4,02 (dc, J=13,4, 6,5 Hz, 1H), 1,44 (d, J=6,4 Hz, 6H); LCMS 282,2 ($M+H$)⁺.
- 25 30 35 Intermedio 1D: 5-(2,2-dibromovinil)-N-isopropil-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-4-amina



- 40 Una solución en agitación de tetrabromuro de carbono (236 mg, 0,711 mmol) en diclorometano (5 ml) se enfrió a -20 °C y se trató con una solución de trifenilfosfina (373 mg, 1,422 mmol) en diclorometano (5 ml). Después de 20

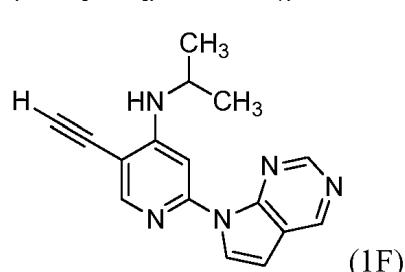
5 minutos a -20 °C, la mezcla se enfrió a -60 °C y se trató gota a gota con una solución de 4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)nicotinaldehído (100 mg, 0,355 mmol) y trietilamina (0,104 ml, 0,747 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante 1 hora, después se dejó regresar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (50 ml). La solución turbia se lavó una vez con agua, una vez con bicarbonato sódico saturado y una vez con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se cromatógrafió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo a 40 ml/min con acetato de etilo al 0-50 %/hexanos. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir 5-(2,2-dibromovinil)-N-isopropil-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-4-amina (130 mg, 74,9 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,02 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,39 (d, J=4,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,69 (d, J=4,0 Hz, 1H), 4,13 (d, J=7,3 Hz, 1H), 3,95 (dc, J=13,1, 6,4 Hz, 1H), 1,39 (d, J=6,4 Hz, 6H); LCMS 438,0 (M+H)⁺.

10 Intermedio 1E: 5-(bromoetinil)-N-isopropil-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-4-amina



15 Una solución en agitación de 5-(2,2-dibromovinil)-N-isopropil-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-4-amina (74 mg, 0,169 mmol) en DMSO (2 ml) se puso en un baño de hieloagua. Cuando comenzó a congelarse el DMSO, la mezcla se trató con DBU (0,077 ml, 0,508 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla se enfrió a 5 °C y se trató con HCl 0,05 M hasta el pH = 5. La mezcla se extrajo 3 x con acetato de etilo (10 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con bicarbonato sódico saturado, 3x con agua y una vez con solución de cloruro de litio al 10 %. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se cromatógrafió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 12 g, eluyendo a 30 ml/min con acetato de etilo al 20-35 %/hexanos. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir 5-(bromoetinil)-N-isopropil-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-4-amina (47 mg, 0,132 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,03 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,39 (d, J=4,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 6,70 (d, J=4,0 Hz, 1H), 4,96 (d, J=7,0 Hz, 1H), 3,97 (dc, J=13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,41 (d, J=6,4 Hz, 6H); LCMS 357,9 (M+H)⁺.

30 Intermedio 1F: 5-etinil-N-isopropil-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-4-amina



35 En un matraz seco, en atmósfera de nitrógeno, una solución en agitación de 5-(bromoetinil)-N-isopropil-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-4-amina (224 mg, 0,629 mmol) en THF anhídrico (5 ml) se enfrió a -80 °C y se trató con bromuro de metilmagnesio (1,4 M en THF/tolueno) (1,078 ml, 1,509 mmol) durante 5 minutos. Cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a -80 °C durante 10 minutos, después se inactivó con metanol (0,5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante 10 minutos, después se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La solución turbia se lavó dos veces con agua (3 ml) y los lavados combinados se extrajeron una vez con acetato de etilo (5 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron una vez con solución de cloruro de litio al 10 %, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se cromatógrafió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 24 g, eluyendo a 40 ml/min con acetato de etilo al 15-100 %/hexanos. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir 5-etinil-N-isopropil-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-4-amina (167 mg, 0,602 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,03 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,39 (d, J=4,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,70 (d, J=4,0 Hz, 1H), 5,07 (d, J=7,3 Hz, 1H), 3,97 (dc, J=13,3, 6,5 Hz, 1H), 3,54 (s, 1H), 1,41 (d, J=6,4 Hz, 6H); LCMS 357,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 1:

En un recipiente cerrado herméticamente, una mezcla de 5-etinil-N-isopropil-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-4-amina (30 mg, 0,108 mmol), 2-azidoetanol (18,84 mg, 0,216 mmol) y polvo de cobre (30 mg, 0,472 mmol) en 1:1 de tBuOH/agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, punto en el cual se juzgó que la reacción se había completado mediante LCMS. La mezcla se diluyó con DMF (5 ml), el cobre se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: del 10-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron para producir 2-(4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etanol (33 mg, 83 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,18 (s a, 1H), 8,99 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,42 (d, J=4,3 Hz, 1H), 8,32 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,16 (s a, 1H), 6,88 (s a, 1H), 5,15 (s a, 1H), 4,51 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,96-3,84 (m, 3H), 1,38 (d, J=6,1 Hz, 6H); LCMS 365,3 (M+H)⁺; tr de HPLC 1,32 min (condiciones C).

Lo ejemplos en la tabla 1 se prepararon usando los métodos indicados para el ejemplo 1 usando el material de partida apropiado.

20

Tabla 1

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
2		1,77	C	407,2
3		1,59	C	434,3
4		1,16	C	420,3

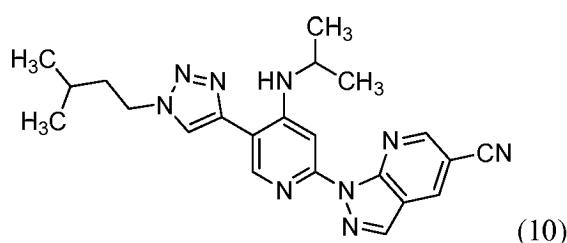
(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
5		1,26	C	406,3
6		1,07	C	420,4
7		1,15	C	420,3
8		1,20	C	445,3
9		1,38	C	497,4

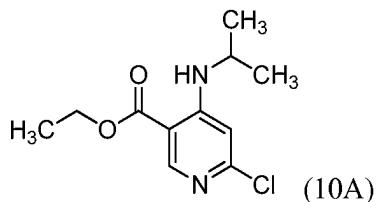
Ejemplo 10

1-(5-(1-isopentyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, TFA

5

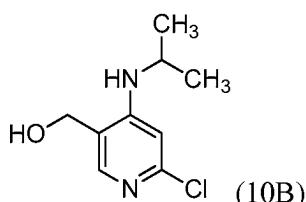


Intermedio 10A: 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo



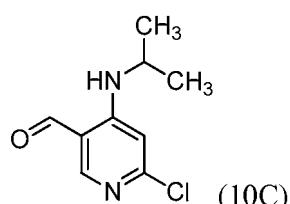
- 5 En un matraz de paredes pesadas equipado con un tapón de rosca de teflón, una mezcla de 4,6-dicloronicotinato de etilo (12,3 g, 55,9 mmol) e isopropilamina (14,37 ml, 168 mmol) en etanol (100 ml) se agitó a 80 °C durante 18 horas, punto en el cual se juzgó que la reacción se había completado mediante LCMS. La mezcla se concentró a sequedad y el material en bruto se cromatógrafió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 330 g eluyendo con acetato de etilo al 0-10 %/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para producir 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (12,3 g, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,69 (s, 1H), 8,11 (s a, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,36 (c, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,71 (dc, $J=13,3, 6,5$ Hz, 1H), 1,41 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,31 (d, $J=6,4$ Hz, 6H); LCMS 243,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).
- 10

Intermedio 10B: (6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)metanol



- 15 Una solución en agitación de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinato de etilo (1,42 g, 5,85 mmol) se enfrió a -78 °C y se trató gota a gota con LAH 1 M en THF (18,14 ml, 18,14 mmol) durante 10 minutos. Cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 60 minutos, después se dejó calentar a 0 °C. El recipiente se puso en un baño de hielo/agua y la reacción se inactivó cuidadosamente con agua (0,7 ml) seguido de NaOH 1 M (2,8 ml). Despues de agitar durante 1 hora, el polvo insoluble resultante se eliminó por filtración, se aclaró a fondo con THF y el filtrado combinado y los aclarados se concentraron al vacío para producir (6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)metanol (1,14 g, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. LCMS 201,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).
- 20

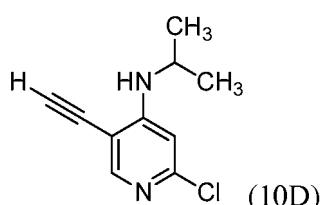
- 25 Intermedio 10C: 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinaldehído



- 30 Una solución en agitación de (6-chloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)metanol (1,14 g, 5,68 mmol) se trató con dióxido de manganeso (2,469 g, 28,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas (fin de semana), punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla se filtró, los sólidos se aclararon dos veces con THF y una vez con cloruro de metileno y el filtrado combinado y los aclarados se concentraron al vacío. El residuo se cromatógrafió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo a 40 ml/min con acetato de etilo al 15-50 %/hexanos. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir 6-chloro-4-(isopropilamino)nicotinaldehído (967 mg, 86 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,84 (d, $J=0,7$ Hz, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,81-3,66 (m, 1H), 1,33 (d, $J=6,4$ Hz, 6H); LCMS 199,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).
- 35

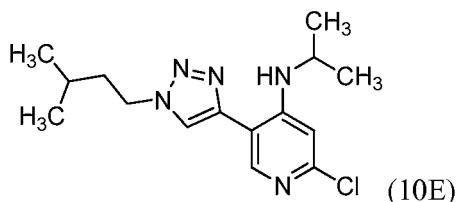
Intermedio 10D: 2-cloro-5-etinil-N-isopropilpiridin-4-amina

40



Una mezcla en agitación de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinaldehído (3,16 g, 15,91 mmol) y carbonato potásico (5,50 g, 39,8 mmol) en metanol anhídrico (30 ml) se enfrió a 5 °C y se trató con (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (7,64 ml, 31,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó regresar a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. La LCMS mostró que la reacción no se había completado, por lo que la mezcla se trató con carbonato potásico (1,646 g, 11,93 mmol) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (1,5 g, 7,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mayoría del metanol se evaporó con una corriente de nitrógeno y la mezcla restante se vertió en acetato de etilo (75 ml). La solución turbia se lavó una vez con agua, 2 x con bicarbonato sódico saturado y una vez con salmuera, después la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se cromatógrafió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 80 g, eluyendo a 60 ml/min con un gradiente de acetato de etilo a del 15 % al 50 %/hexanos sobre 10 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir 2-cloro-5-etinil-N-isopropilpiridin-4-amina (2,26 g, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido de color púrpura. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,13 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,97 (s a, 1H), 3,70 (dc, J=13,5, 6,5 Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 1,30 (d, J=6,4 Hz, 6H); LCMS 194,9 (M+H)⁺.

Intermedio 10E: 2-cloro-5-(1-isopentil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropilpiridin-4-amina



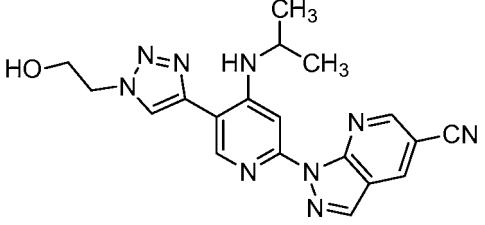
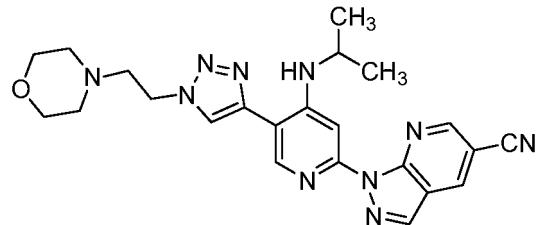
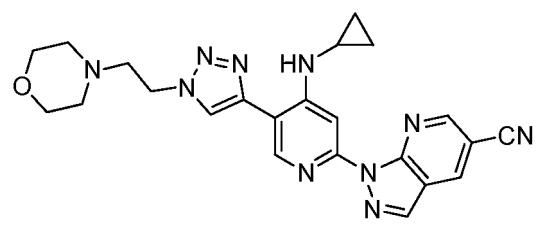
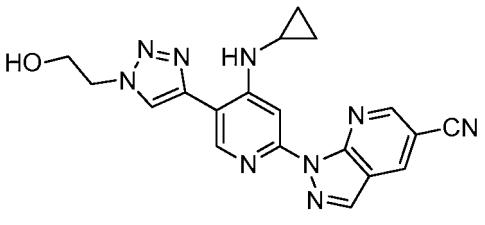
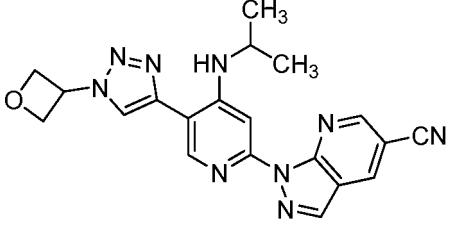
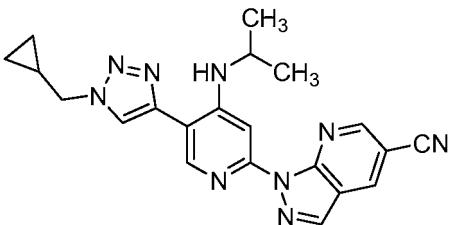
En un recipiente cerrado herméticamente, una mezcla de 1-azido-3-metilbutano (73,2 mg, 0,647 mmol), 2-cloro-5-etinil-N-isopropilpiridin-4-amina (84 mg, 0,432 mmol), ascorbato sódico (17,10 mg, 0,086 mmol) y sulfato de cobre (II) (6,89 mg, 0,043 mmol) se agitó a 60 °C durante 2 horas, punto en el cual se juzgó que la reacción se había completado mediante LCMS. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y la solución turbia se lavó 3 X con agua y una vez con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se cromatógrafió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 12 g, eluyendo a 30 ml/min con un gradiente de metanol a del 0,5 % al 10 %/cloruro de metileno sobre 20 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir 2-cloro-5-(1-isopentil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropilpiridin-4-amina (120 mg, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,25 (d, J=6,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,51-4,43 (m, 2H), 3,75 (dc, J=13,0, 6,5 Hz, 1H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,67 (dquint., J=13,4, 6,8 Hz, 1H), 1,35 (d, J=6,4 Hz, 6H), 1,03 (d, J=6,6 Hz, 6H); LCMS 308,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 10:

En un recipiente de microondas de 20 ml, una mezcla de 2-cloro-5-(1-isopentil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropilpiridin-4-amina (25 mg, 0,081 mmol), 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (17,56 mg, 0,122 mmol) y fosfato potásico, tribásico (51,7 mg, 0,244 mmol) en dioxano (1 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 minutos. En un recipiente separado, una mezcla en agitación, desgasificada, de tetrametil t-BuXphos (8,59 mg, 0,018 mmol) y Pd₂(dba)₃ (7,44 mg, 8,12 µmol) en 5:1 de tolueno/dioxano (0,5 ml) se calentó a 120 °C durante 3 minutos. Después de enfriar esta mezcla a temperatura ambiente, esta se añadió al recipiente que contenía la mezcla de reacción y el recipiente se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó con agitación a 90 °C durante 18 horas, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. Los disolventes se evaporaron y el residuo se recogió en diclorometano (5 ml). Después de agitar durante 5 minutos, los sólidos se eliminaron por filtración y se aclararon a fondo con diclorometano y el filtrado combinado y los aclarados se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: del 20-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para producir 1-(5-(1-isopentil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, TFA (17 mg, 37 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,49 (t, J=7,2 Hz, 2H), 3,92 (d, J=6,4 Hz, 1H), 1,80 (c, J=7,1 Hz, 2H), 1,51 (dt, J=13,2, 6,7 Hz, 1H), 1,34 (d, J=6,4 Hz, 6H), 0,93 (d, J=6,7 Hz, 6H); LCMS 416,4 (M+H)⁺; tr de HPLC 2,06 min (condiciones C).

Los ejemplos en la tabla 2 se prepararon usando los métodos indicados para el ejemplo 10, sustituyendo la amina apropiada por isopropilamina, la organoazida apropiada por 1-azido-3-metilbutano y el heterociclo apropiado por 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo.

Tabla 2

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
11		1,43	C	390,2
12		1,57	C	459,4
13		1,43	C	457,3
14		5,11	A	388,3
15		1,50	C	402,3
16		1,92	C	400,2

(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
17		2,09	C	428,3
18		1,89	C	402,3
19		1,64	C	430,1
20		2,00	C	440,1
21	 Isómero 1	1,48	C	443,0
22	 Isómero 2	1,50	C	443,3

(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
23		2,02	C	402,2
24		1,70	C	430,2
25		1,95	C	443,3
26		1,76	C	411,3
27		2,05	C	409,3
28		1,40	C	404,2

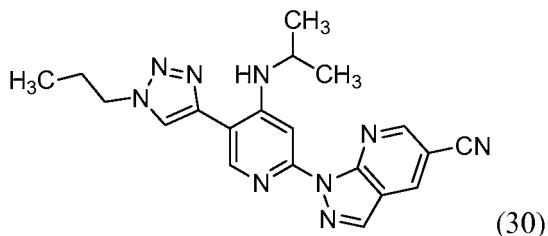
(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
29		1,29	C	419,3

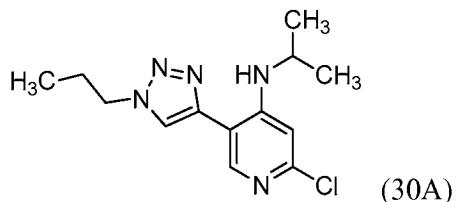
Ejemplo 30

1-(4-(isopropylamino)-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

5



Intermedio 30A: 2-cloro-N-isopropil-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina



10

Se trató una solución de azida sódica (401 mg, 6,16 mmol) en agua (0,8 ml) con una solución de 1-bromopropano (0,421 ml, 4,62 mmol) en THF (0,2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora, después se dejó regresar a temperatura ambiente y se mantuvo hasta que la capa acuosa y la orgánicas se separaron. La fase superior se transfirió mediante una pipeta a un recipiente que contenía una mezcla de 2-cloro-5-etinil-N-isopropilpiridin-4-amina (60 mg, 0,308 mmol), ascorbato sódico (12,21 mg, 0,062 mmol) y 1:1 de tBuOHagua (1 ml). Esta mezcla se trató con sulfato de cobre (II) (4,92 mg, 0,031 mmol), el recipiente se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y la solución turbia se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío y el residuo se cromatógrafió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 12 g, eluyendo a 30 ml/min con un gradiente de metanol a del 0,5 % al 10 %/cloruro de metileno sobre 20 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir 2-chloro-N-isopropil-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina (73 mg, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,26 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,42 (t, J=7,2 Hz, 2H), 3,76 (dc, J=13,0, 6,5 Hz, 1H), 2,04 (sxt, J=7,3 Hz, 2H), 1,36 (d, J=6,4 Hz, 6H), 1,04 (t, J=7,4 Hz, 3H); LCMS 280,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 30:

- 30 En un recipiente de microondas de 20 ml, una mezcla de 2-chloro-N-isopropil-5-(1-propyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina (33 mg, 0,118 mmol), 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (25,5 mg, 0,177 mmol) y fosfato potásico, tribásico (75 mg, 0,354 mmol) en dioxano (1 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 minutos. En un recipiente separado, una mezcla en agitación, desgasificada, de tetrametil t-BuXphos (12,48 mg, 0,026 mmol) y Pd₂(dba)₃ (10,80 mg, 0,012 mmol) en 5:1 de tolueno/dioxano (0,5 ml) se calentó a 120 °C durante 3 minutos. Después de enfriar esta mezcla a temperatura ambiente, esta se añadió al recipiente que contenía la mezcla de reacción y el recipiente se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó con agitación a 90 °C durante 18 horas, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. Los disolventes se evaporaron y el residuo se recogió en diclorometano (5 ml). Después de agitar durante 5 minutos, los sólidos se eliminaron por filtración y los aclarados se concentraron al vacío. El material en bruto se

purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: del 15-70 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para producir 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, TFA (18 mg, 30 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,01 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,40 (t, J=6,9 Hz, 2H), 1,89 (sxt, J=7,1 Hz, 2H), 1,33 (d, J=6,4 Hz, 6H), 0,86 (t, J=7,2 Hz, 3H); LCMS 388,3 (M+H)⁺, tr de HPLC 1,78 min (condiciones C).

- 5 Los ejemplos en la tabla 3 se prepararon usando los métodos indicados para el ejemplo 30, sustituyendo la amina apropiada por isopropilamina en el intermedio 10A, el haluro de alquilo o mesilato de alquilo apropiado por 1-bromopropano y el heterociclo apropiado por 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo.
- 10

15

Tabla 3

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
31	 Isómero 1	1,80	C	436,2
32	 Isómero 2	1,80	C	436,2
33		1,63	C	403,3
34		1,69	C	386,2
35		1,57	C	401,2

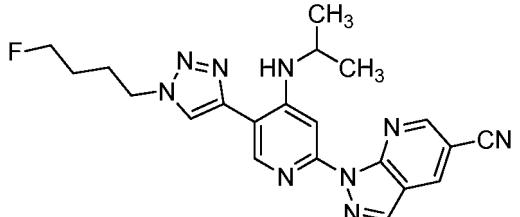
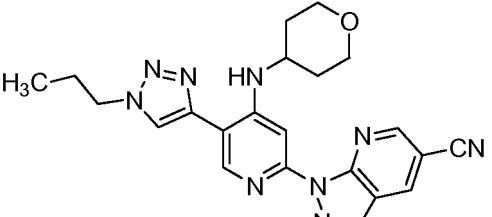
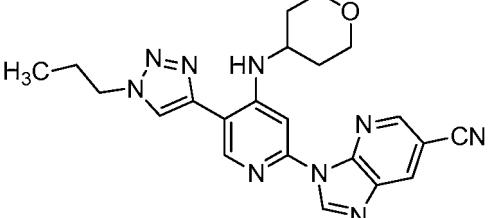
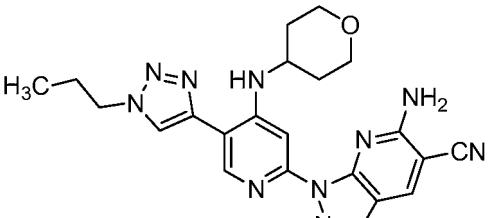
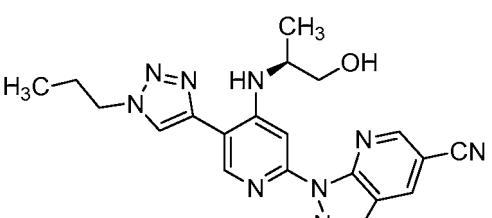
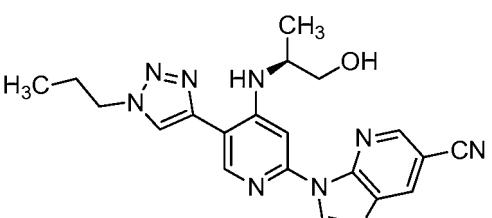
(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
36		1,94	C	395,2
37		1,62	C	374,2
38		1,75	C	374,2
39		1,89	C	383,2
40		1,90	C	388,3
41		1,82	C	442,2

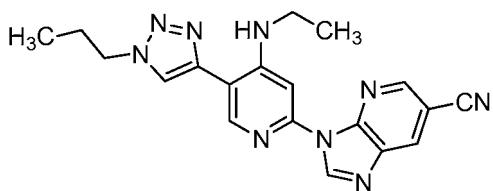
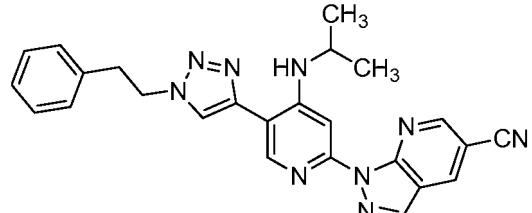
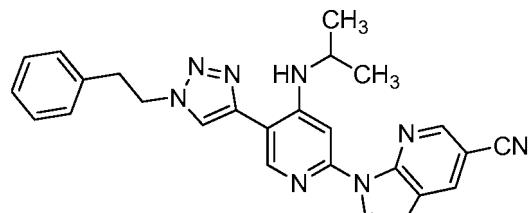
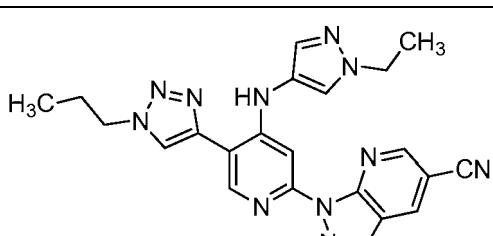
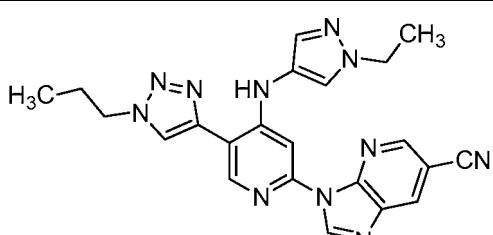
(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
42		1,90	C	442,2
43		1,82	C	386,3
44		1,66	C	406,3
45		1,77	C	406,2
46		1,53	C	421,3
47		1,53	C	385,3

(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
48		1,78	C	420,3
49		1,50	C	430,1
50		1,61	C	430,1
51		1,41	C	445,1
52		5,14	A	404,1
53		6,73	A	404,1

(continuación)

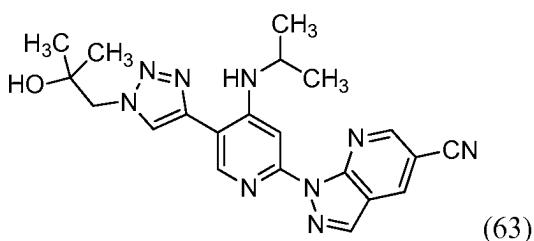
Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
54		1,10	C	374,7
55		1,43	D	374,1
56		1,94	C	450,3
57		2,05	C	450,3
58		1,51	C	440,3
59		1,63	C	440,3

(continuación)

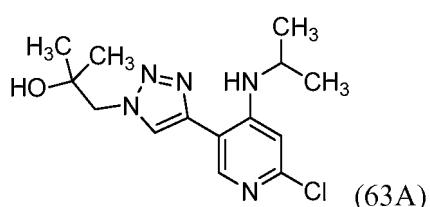
Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
60		1,45	C	476,2
61		1,57	C	476,2
62		1,46	C	379,2

Ejemplo 63

5 1-(5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



10 Intermedio 63A: 1-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol



15 En un recipiente cerrado herméticamente, una mezcla de 2,2-dimetiloxirano (0,316 ml, 3,60 mmol) y azida sódica (134 mg, 2,055 mmol) en 1:1 de tBuOH/agua (3 ml) se agitó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla se dejó regresar a temperatura ambiente y se trató con 2-cloro-5-etinil-N-isopropilpiridin-4-amina (100 mg, 0,514 mmol), ascorbato sódico (20,35 mg, 0,103 mmol) y sulfato de cobre (II) (8,20 mg, 0,051 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 45 minutos, después a temperatura ambiente durante 18 horas, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y la solución turbia se lavó 2 X con solución al 10 %

de cloruro de litio y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatógrafió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 24 g, eluyendo a 40 ml/min con un gradiente de metanol a del 0 % al 10 %/cloruro de metilo sobre 10 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir 1-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (125 mg, 0,403 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,28 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,76 (dc, $J=13,1, 6,5$ Hz, 1H), 2,90 (s a, 1H), 1,36 (d, $J=6,4$ Hz, 6H), 1,33 (s, 6H); LCMS 310,1 ($\text{M}+\text{H})^+$.

10 **Ejemplo 63:**

El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino) piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (43 mg, 0,139 mmol) y 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (30,0 mg, 0,208 mmol) usando las condiciones descritas en el ejemplo 10. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,37 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,87 (dc, $J=12,8, 6,5$ Hz, 1H), 1,33 (d, $J=6,4$ Hz, 6H), 1,16 (s, 6H); LCMS 418,3 ($\text{M}+\text{H})^+$, tr de HPLC = 1,55 min (condiciones C).

Los ejemplos en la tabla 4 se prepararon usando los métodos indicados para el ejemplo 63, sustituyendo la amina apropiada por isopropilamina en el intermedio 10A, el epóxido apropiado por 2,2-dimetiloxirano y el heterociclo apropiado por 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo.

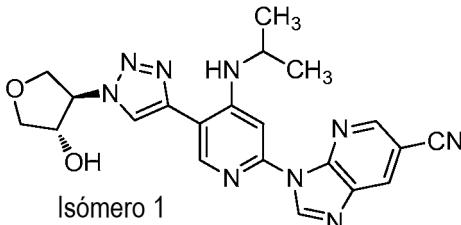
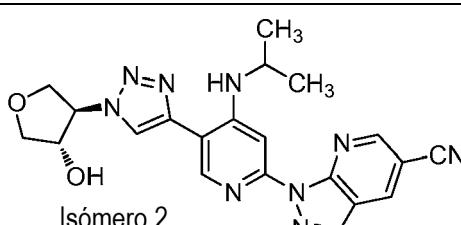
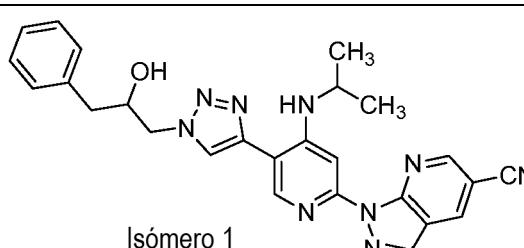
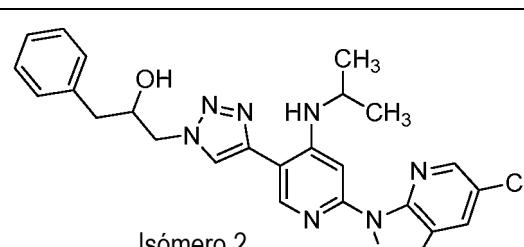
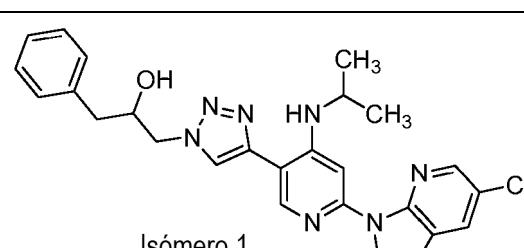
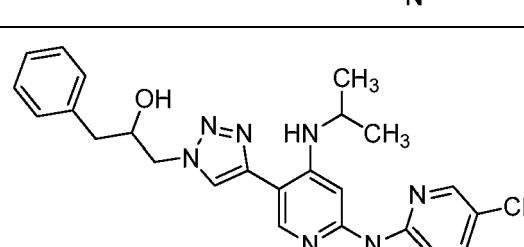
Tabla 4

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
64		7,82	A	458,2
65		5,45	A	404,1
66		1,38	C	404,0
67		1,57	C	418,3

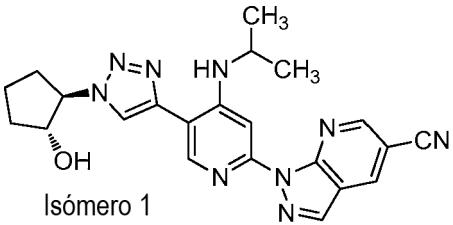
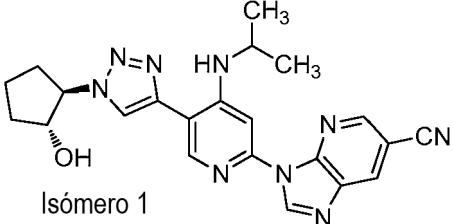
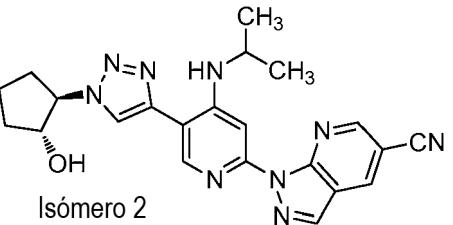
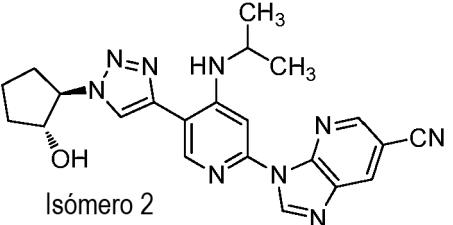
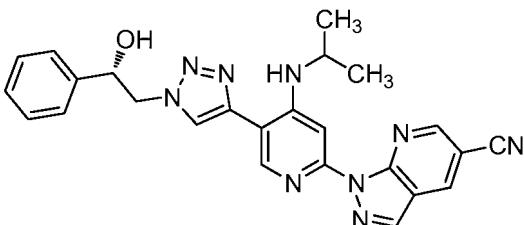
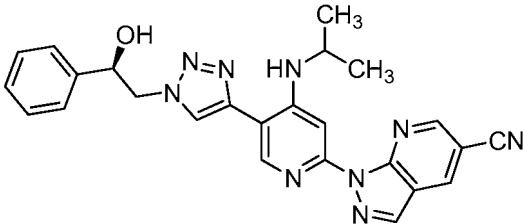
(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
68		1,47	C	404,2
69		1,47	C	404,2
70		1,30	C	419,2
71		1,21	C	390,3
72		1,36	C	390,1
73		1,40	C	432,3

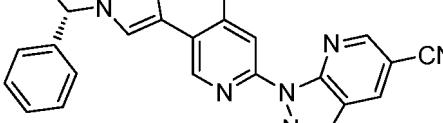
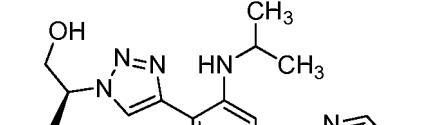
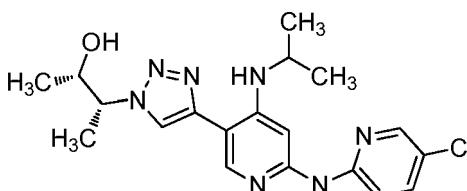
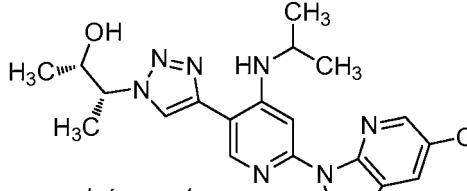
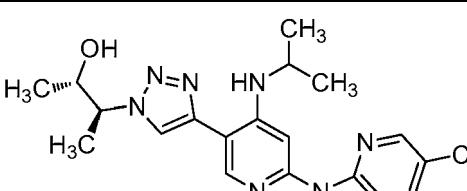
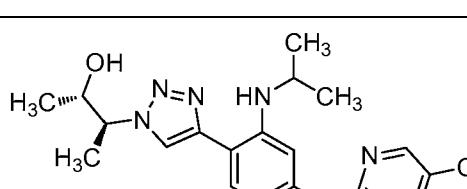
(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
74	 <p>Isómero 1</p>	1,47	C	432,1
75	 <p>Isómero 2</p>	1,41	C	432,1
76	 <p>Isómero 1</p>	1,84	C	480,1
77	 <p>Isómero 2</p>	1,84	C	480,3
78	 <p>Isómero 1</p>	1,92	C	480,3
79	 <p>Isómero 2</p>	2,05	C	479,9

(continuación)

Ej. n. ^º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
80	 <p>Isómero 1</p>	1,61	C	430,2
81	 <p>Isómero 1</p>	1,69	C	430,3
82	 <p>Isómero 2</p>	1,61	C	430,2
83	 <p>Isómero 2</p>	1,69	C	430,1
84		1,43	C	466,0
85		1,75	C	466,3

(continuación)

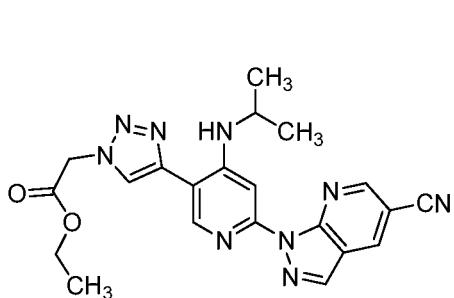
Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
86		1,45	C	466,2
87		1,46	C	466,2
88		1,30	D	418,0
89		1,51	C	418,0
90		1,30	D	418,0
91		1,59	C	418,3

(continuación)

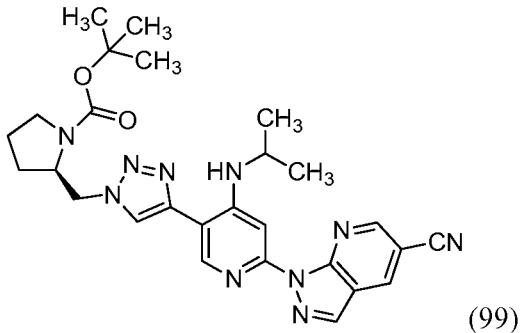
Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
92	<p>Isómero 1</p>	1,64	C	432,2
93	<p>Isómero 2</p>	1,63	C	432,3
94	<p>Isómero 1</p>	1,72	C	432,2
95	<p>Isómero 2</p>	1,72	C	432,2
96	<p>[Rel]</p>	7,49	A	444,1
97		1,38	C	433,1

Ejemplos 98 y 99

- 5 2-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetato de etilo (98) y 2-((4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metyl)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (99)

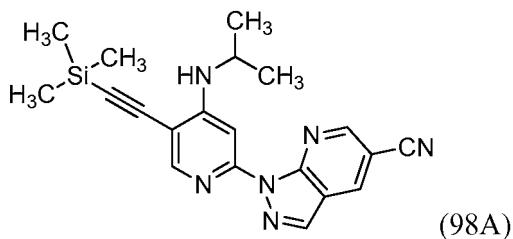


(98)



Intermedio 98A: 1-(4-(isopropilamino)-5-((trimetilsilil)etinil)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

5

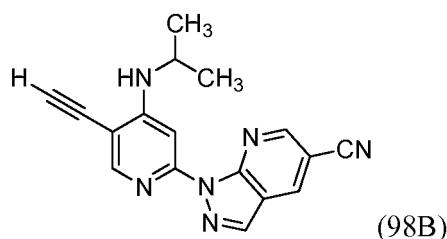


(98A)

En un recipiente de 25 ml, se desgasificó una solución de 1-(5-yodo-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (1,17 g, 2,89 mmol) y yoduro de cobre (I) (71 mg, 0,373 mmol) en DMF (10 ml) con burbujeo de nitrógeno durante 10 minutos. La mezcla se trató con dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,264 g, 0,376 mmol) y trietilamina (8,07 ml, 57,9 mmol) y se desgasificó durante 5 minutos. Se añadió trimetilsililacetileno (0,521 ml, 3,76 mmol), el recipiente se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C con microondas durante 25 minutos, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (35 ml). La solución se filtró, después se lavó dos veces con cloruro de litio al 10 % y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se cromatógrafió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 80 g, eluyendo a 60 ml/min con metanol al 0,5 %-2 %/diclorometano. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir 1-(4-(isopropilamino)-5-((trimetilsilil)etinil)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (1,07 g, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color ámbar. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo -d) δ 8,94 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,14 (d, J=7,0 Hz, 1H), 3,89 (dc, J=13,3, 6,5 Hz, 1H), 1,38 (d, J=6,2 Hz, 6H), 0,33 (s, 9H); LCMS 375,0 (M+H)⁺.

Intermedio 98B: 1-(5-etinil-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carbonitrilo

25



Una solución en agitación de 1-(4-(isopropilamino)-5-((trimetilsilil)etinil)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (1,07 g, 2,86 mmol) en metanol anhídrico (5 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con carbonato potásico (0,395 g, 2,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mayoría del metanol se evaporó con una corriente de nitrógeno y el residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml). Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se cromatógrafió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo a 40 ml/min con metanol al 2 %/diclorometano. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir 1-(5-etinil-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (625 mg, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color ámbar. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,95 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,13 (d, J=7,3 Hz, 1H), 3,91 (dc, J=13,4, 6,5 Hz, 1H), 3,58 (s, 1H), 1,38 (d, J=6,2 Hz, 6H); LCMS 303,0 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 98:

En un recipiente cerrado herméticamente, una mezcla de 2-azidoacetato de etilo (41,5 mg, 0,112 mmol), 1-(5-etinil-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (17 mg, 0,056 mmol) y polvo de cobre (17,87 mg, 0,281 mmol) en 1:1 de t-BuOH/agua (0,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla se filtró y el material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: del 15-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para producir 2-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetato de etilo, TFA (2,6 mg, 8,3 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,23 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,24 (c, J=7,3 Hz, 2H), 3,88 (d, J=6,7 Hz, 1H), 1,33 (d, J=6,1 Hz, 6H), 1,26 (t, J=7,3 Hz, 3H); LCMS 432,3 (M+H)⁺, tr de HPLC = 1,71 min (condiciones C).

Ejemplo 99:

En un vial de 2 dram, una mezcla de 2-(azidometil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (71,8 mg, 0,318 mmol), 1-(5-etinil-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (32 mg, 0,106 mmol) y ascorbato sódico (4,19 mg, 0,021 mmol) se trató con sulfato de cobre (II) (1,689 mg, 10,58 µmol) (100 mg/ml solución acuosa). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. Se dejó que la mezcla regresara a temperatura ambiente y se trató con 0,5 ml de una mezcla 9:1 de NH₄Cl saturado y NH₄OH al 10 % y se agitó durante 20 minutos. Se añadió acetato de etilo (3 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La fase del fondo de color azul brillante se separó y la fase orgánica se lavó una vez con agua y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: del 40-80 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para producir 2-((4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)methyl)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (36 mg, 62 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)(rotomérico) δ 9,05 (s, 1H), 9,03 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,38-8,25 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,66-4,45 (m, 2H), 4,20 (s a, 1H), 3,92-3,79 (m, 1H), 3,32-3,18 (m, 2H), 1,94 (s a, 1H), 1,86-1,59 (m, 3H), 1,45-1,27 (m, 15H); LCMS 529,2 (M+H)⁺, tr = 2,068 min (Condiciones C).

Los ejemplos de la tabla 5 se prepararon usando los métodos indicados para los ejemplos 98 y 99, sustituyendo la organoazida apropiada por 2-azido-1-morfolinaetanona.

Tabla 5

Ej. n. ^o	Estructura	Etapa 3 Método	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
100		A	2,29	C	567,3
101		A	1,42	C	473,3

(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Etapa 3 Método	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
102		A	1,57	C	468,3
103		A	1,71	C	438,2
104		A	1,92	C	465,3
105		A	1,07	C	508,3
106		A	1,83	C	507,3
107		A	1,87	C	436,3

(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Etapa 3 Método	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
108		A	1,52	C	476,3
109		A	1,97	C	440,3
110		A	1,96	C	466,3
111		A	1,65	C	448,3
112		A	1,60	D	454,3
113		B	2,01	C	501,3

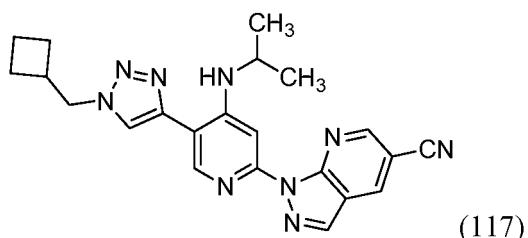
(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Etapa 3 Método	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
114		B	1,25	C	431,1
115		B	1,70	D	422,3
116		B	1,45	C	452,0

Ejemplo 117

1-(5-(1-(ciclobutilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrido

5

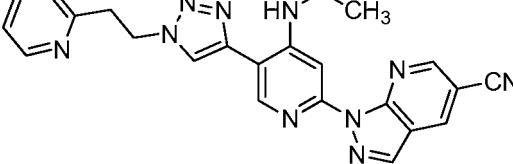
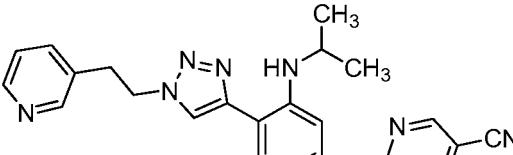
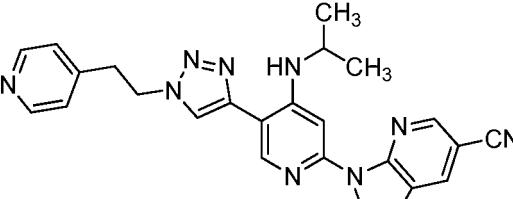
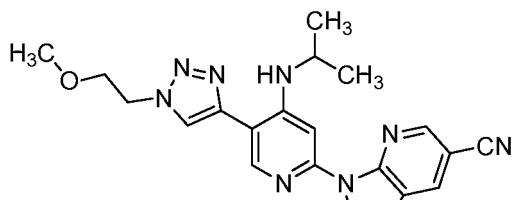
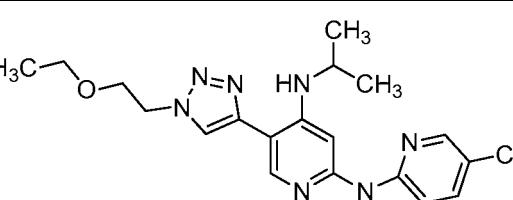


Una solución en agitación de azida sódica (21 mg, 0,323 mmol) y (bromometil)ciclobutano (0,033 ml, 0,295 mmol) en DMF (0,1 ml) se agitó a 100 °C durante 2 horas, después se dejó regresar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró en un vial que contenía una mezcla de 1-(5-etinil-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrido (28 mg, 0,093 mmol), THF (0,5 ml) y agua (0,3 ml). Esta mezcla se trató con ascorbato sódico (0,51 M en agua) (0,054 ml, 0,028 mmol) y sulfato de cobre (II) (0,62 M en agua) (0,015 ml, 9,26 µmol), el recipiente se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 horas, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla se dejó regresar a temperatura ambiente y se trató con 1 ml de EDTA 0,5 M (pH 8). La mezcla heterogénea se agitó vigorosamente durante 30 minutos, después la fase acuosa de color azul se eliminó y se extrajo una vez y con THF (0,5 ml) y una vez con acetato de etilo (1 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se diluyeron hasta 4 ml con acetato de etilo, después se lavaron una vez con EDTA 0,5 M (pH 8), una vez con cloruro de litio al 10 % y una vez con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: del 10-70 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para producir 1-(5-(1-(ciclobutilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrido, TFA (37 mg, 73 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (d, J=1,7 Hz, 1H), 9,01 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,50 (d, J=7,4 Hz, 2H), 3,91 (dd, J=12,6, 6,4 Hz, 1H), 2,85 (dt, J=15,0, 7,6 Hz, 1H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,94-1,77

(m, 4H), 1,34 (d, $J=6,3$ Hz, 6H); LCMS 414,3 ($M+H$)⁺, tr de HPLC = 1,69 min (condiciones D).

Los ejemplos de la tabla 6 se prepararon usando el método indicado para el ejemplo 117, sustituyendo el organohaluro o mesilato apropiado por (bromometil)ciclobutano. En los casos en los que el organohaluro se obtuvo en forma de una sal de HCl o de HBr, se usó una cantidad equimolar de carbonato de potasio durante la etapa de formación de la organoazida.

Tabla 6

Ej. n. ^º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
118		1,03	D	451,3
119		1,63	C	451,3
120		1,65	C	451,1
121		1,33	D	404,0
122		1,73	C	418,1

(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
123		1,59	C	416,2
124		1,47	C	418,2
125		1,59	C	432,3
126		1,45	C	417,0
127		1,28	C	457,1
128		5,96	A	432,1

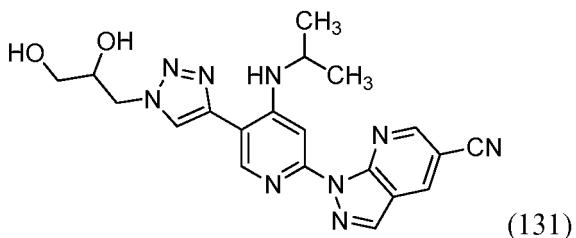
(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
129		1,71	C	458,3
130		2,14	C	464,0

Ejemplo 131

1-(5-(1-(2,3-dihydroxipropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

5



En un recipiente cerrado herméticamente, una mezcla de glicidol (0,026 ml, 0,397 mmol) y azida sódica (26,7 mg, 0,410 mmol) en 1:1 de tBuOH/agua (0,5 ml) se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se dejó regresar a temperatura ambiente y se trató con 1-(5-etinil-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (40 mg, 0,132 mmol), ascorbato sódico (11,4 mg, 0,058 mmol), sulfato de cobre (II) (5,28 mg, 0,033 mmol) y THF (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 20 minutos, después a temperatura ambiente durante 1 hora, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla se concentró al vacío y el material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: del 10-50 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para producir 1-(5-(1-(2,3-dihydroxipropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (9 mg, 16 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,29 (d, J=5,3 Hz, 1H), 4,97 (t, J=5,4 Hz, 1H), 4,61 (dd, J=13,8, 2,9 Hz, 1H), 4,34 (dd, J=13,8, 8,5 Hz, 1H), 3,94 (s a, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 1,32 (d, J=6,1 Hz, 6H); LCMS 420,3 (M+H)⁺, tr de HPLC= 1,29 min (condiciones C).

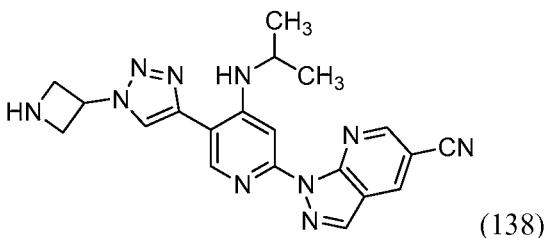
Los ejemplos de la tabla 7 se prepararon usando el método indicado para el ejemplo 131, sustituyendo el epóxido apropiado por glicidol.

Tabla 7

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
132		1,93	C	559,4
133		1,45	C	434,0
134		1,33	D	418,3
135		1,44	D	432,3
136		1,57	D	526,0
137		1,32	D	448,0

Ejemplo 138

5 1-(5-(1-(azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



Una solución de 3-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (415 mg, 0,829 mmol) en diclorometano/TFA (2:1) (9 ml) se agitó en atmósfera

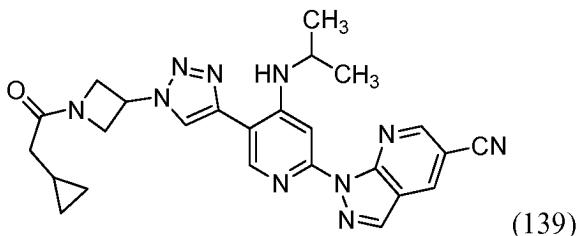
- 5 de nitrógeno durante 1 hora, punto en el cual se juzgó que la reacción se había completado mediante LCMS. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se concentró 3X a partir de diclorometano (10 ml) para eliminar el TFA residual. El residuo se recogió en diclorometano (30 ml) y la solución turbia se trató con bicarbonato sódico semisaturado (20 ml), dando como resultado la precipitación de un sólido incoloro. La adición de más diclorometano y la agitación vigorosa no lograron disolver el precipitado, por lo que los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron dos veces con agua y una vez con éter dietílico, después se secó a alto vacío para producir 1-(5-(1-(azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (285 mg, 0,712 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (d, J=1,2 Hz, 1H), 9,03 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,22 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,73 (t, J=7,4 Hz, 1H), 4,55 (s a, 4H), 3,99-3,83 (m, 1H), 1,33 (d, J=6,3 Hz, 6H); LCMS 401,3 (M+H)⁺; tr de HPLC = 1,21 min (condiciones C).

15

Ejemplo 139

1-(5-(1-(1-(2-ciclopropilacetil)azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

20

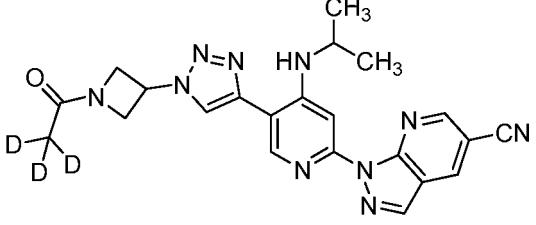
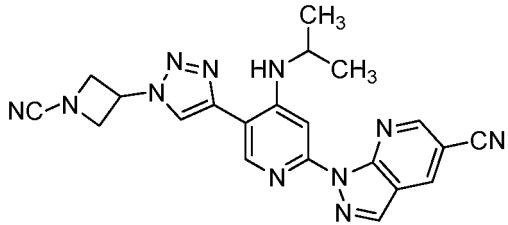
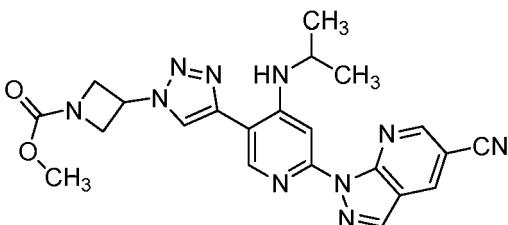
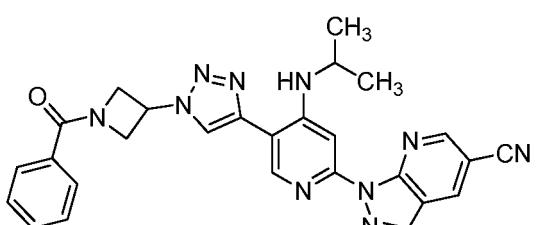
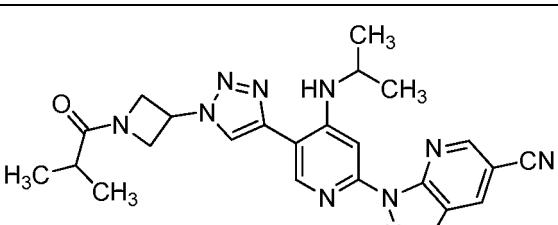
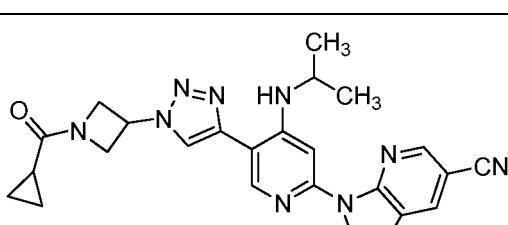


En un recipiente de 5 ml, una mezcla en agitación de 1-(5-(1-(azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (21 mg, 0,052 mmol) y trietilamina (0,022 ml, 0,157 mmol) en diclorometano (1 ml) se trató con cloruro de 2-ciclopropilacetilo (6,84 mg, 0,058 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. Se añadió una gota de metanol para inactivar cualquier resto de cloruro de ácido. El disolvente se evaporó con una corriente de nitrógeno y el material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las

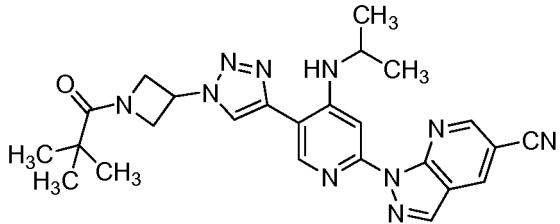
- 25 condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: del 20-60 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para producir 1-(5-(1-(1-(2-ciclopropilacetil)azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (19 mg, 74 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,08 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,56-5,43 (m, 1H), 4,59 (t, J=8,7 Hz, 1H), 4,43-4,37 (m, 1H), 4,34 (t, J=9,1 Hz, 1H), 4,22-4,09 (m, 1H), 3,81-3,66 (m, 1H), 1,95 (d, J=6,6 Hz, 2H), 1,17 (d, J=5,7 Hz, 6H), 0,92-0,78 (m, 1H), 0,33 (d, J=7,7 Hz, 2H), 0,00 (d, J=4,1 Hz, 2H); LCMS 483,3 (M+H)⁺, tr de HPLC= 1,65 min (condiciones C).

- 30 35 40 Los ejemplos de la tabla 8 se prepararon usando el método indicado para el ejemplo 139, sustituyendo el cloruro de ácido, cloroformiato o bromuro de cianógeno apropiado, por cloruro de 2-ciclopropilacetilo.

Tabla 8

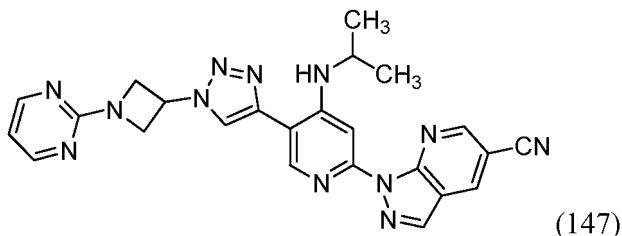
Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
140		1,08	D	446,1
141		1,20	C	426,2
142		1,26	D	459,0
143		1,63	C	505,2
144		1,29	C	471,2
145		1,24	C	469,1

(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
146		1,41	C	485,1

Ejemplo 147

5 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



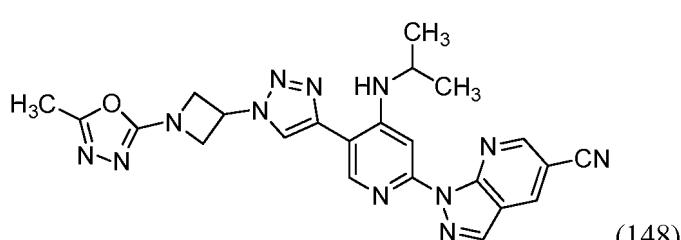
10 En un recipiente de 2 dram, se trató una solución de 1-(5-(1-(azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (43 mg, 0,107 mmol) y base de Hunig (0,056 ml, 0,322 mmol) en DMF (0,5 ml) con 2-cloropirimidina (16 mg, 0,140 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas, punto en el cual se juzgó que esencialmente se había completado mediante LCMS. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: del 20-60 % de B durante 15 minutos, después una parada de 4 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para producir 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (11 mg, 20 % de rendimiento). La LCMS (método D) detecta 479,3 (M+H)⁺, tr = 1,24 min. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,15 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,64 (s a, 2H), 8,45 (d, J=4,6 Hz, 2H), 8,26 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,81 (t, J=4,6 Hz, 1H), 5,77 (s a, 1H), 4,68 (t, J=8,7 Hz, 2H), 4,47 (dd, J=9,2, 5,0 Hz, 2H), 4,01-3,77 (m, 1H), 1,32 (d, J=6,1 Hz, 6H); LCMS 479,3 (M+H)⁺, tr de HPLC = 1,24 min (condiciones D).

15

20

Ejemplo 148

25 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



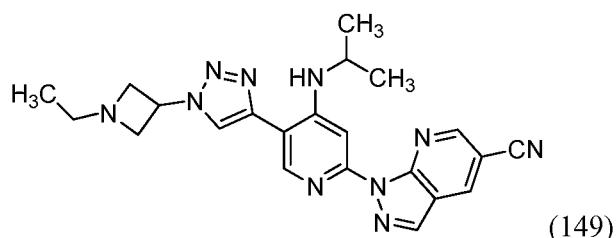
30 Se recogió 3-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (60 mg, 0,120 mmol) en 1:1 de diclorometano/TFA (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, punto en el que la LCMS mostró la eliminación completa del grupo Boc. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se concentró 3x a partir de diclorometano para retirar eliminar el TFA residual.

35 El residuo se recogió en DMF (2 ml) y la mezcla se trató con base de Hunig (0,105 ml, 0,6 mmol) seguido de 2-bromo-5-metil-1,3,4-oxadiazol (29,3 mg, 0,180 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La solución se dejó regresar a temperatura ambiente y el material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19

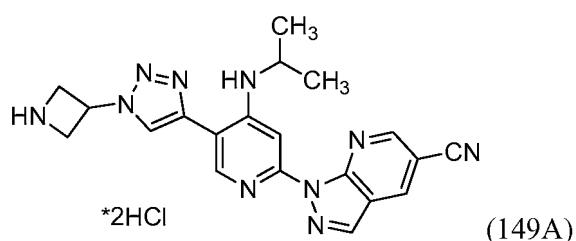
x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: del 20-60 % de B durante 25 minutos, después una pausa de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para producir 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (24 mg, 41 % de rendimiento). RMN 1 H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,13 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,02 (d, J =1,8 Hz, 1H), 8,63 (d, J =9,7 Hz, 2H), 8,22 (d, J =7,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,81 (quint, J =5,5, 2,4 Hz, 1H), 4,70 (t, J =8,5 Hz, 2H), 4,54 (dd, J =8,8, 5,3 Hz, 2H), 3,88 (dsxt, J =13,0, 6,5 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,32 (d, J =6,2 Hz, 6H); LCMS 483,0 (M+H) $^+$, tr de HPLC = 1,27 min (condiciones D).

Ejemplo 149

1-(5-((1-(1-ethylazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



Intermedio 149A: 1-(5-(1-(azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, diHCl



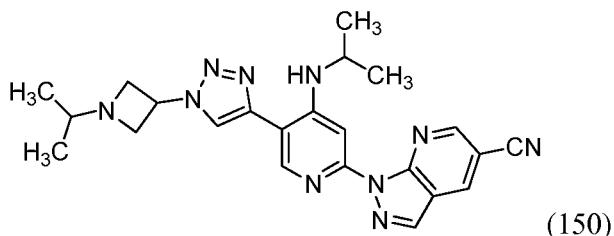
Una solución de 3-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (82 mg, 0,164 mmol) en diclorometano (1 ml) se trató con HCl (4 M en dioxano) (1 ml, 4,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado y se observó un precipitado incoloro. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se concentró tres veces a partir de diclorometano para producir 1-(5-(1-(azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, 2 HCl en forma de un sólido incoloro. LCMS 401.1 ($M+H$)⁺

30 Ejemplo 149:

Una suspensión en agitación de 1-(5-(1-(azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, 2 HCl (39 mg, 0,082 mmol), acetaldehído (solución 5 M en THF) (0,066 ml, 0,330 mmol) y acetato potásico (24,26 mg, 0,247 mmol) en metanol (1 ml) se trató con cianoborohidruro sódico (10,36 mg, 0,165 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla se trató con unas gotas de hidróxido sódico 1 M, se agitó durante 5 minutos, después se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: del 20-60 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para producir 1-(5-(1-(1-etilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (4 mg, 9,15 µmol, 11,10 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,99 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,24 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,33 (quint., J=6,6 Hz, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,79 (t, J=7,6 Hz, 2H), 3,49 (t, J=7,2 Hz, 1H), 2,55 (c, J=7,3 Hz, 2H), 1,30 (d, J=6,3 Hz, 6H), 0,94 (t, J=7,2 Hz, 3H); LCMS 429,3 (M+H)⁺, tr de HPLC = 1,53 min (condiciones C).

Ejemplo 150

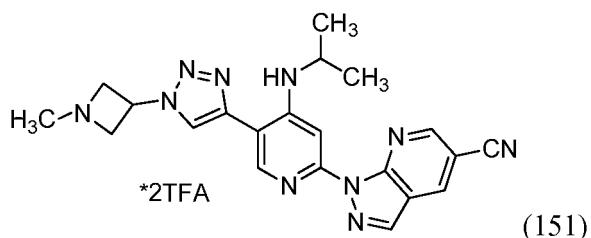
50 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(1-isopropilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



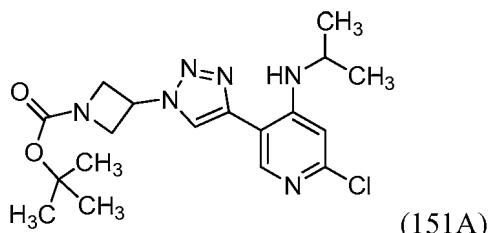
El compuesto del título se preparó usando el método descrito en el ejemplo 149, sustituyendo acetona por acetaldehído. LCMS 443,1 ($M+H$)⁺, tr de HPLC = 1,68 min (condiciones C).

Ejemplo 151

1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo,
2 TFA

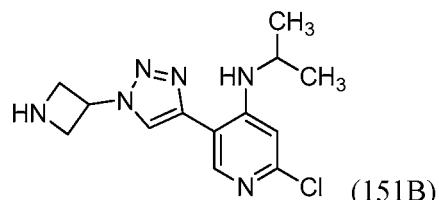


Intermedio 151A: 3-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo
15



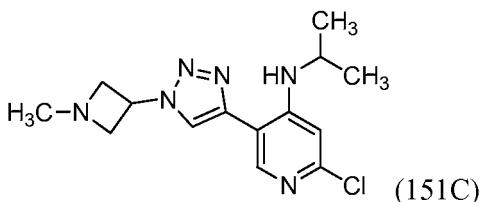
Se preparó 3-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo a partir de 3-azidoazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 2-cloro-5-ethinil-N-isopropylpiridin-4-amina usando las condiciones descritas en el intermedio 10E. LCMS 393,4 ($M+H$)⁺.

Intermedio 151B: 5-(1-(azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-cloro-N-isopropylpiridin-4-amina



25 Se disolvió 3-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,382 mmol) en 2:1 de DCM/TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se concentró 3 X a partir de diclorometano para eliminar el TFA residual. El residuo se recogió en agua (2 ml) y la solución en agitación se trató con hidróxido sódico 1 M, causando que precipitara un sólido incoloro. La mezcla se extrajo 3 veces con diclorometano (4 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con hidróxido sódico 1 M y una vez con agua, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para producir 5-(1-(azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-cloro-N-isopropylpiridin-4-amina (93 mg, 0,318 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. LCMS 293,3 ($M+H$)⁺.

35 Intermedio 151C: 2-cloro-N-isopropil-5-(1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina



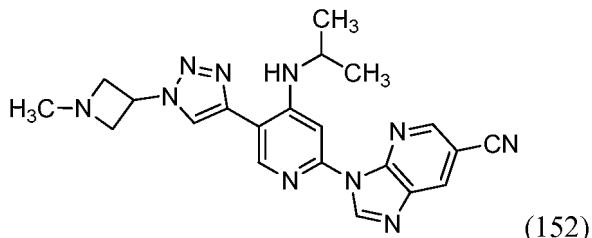
Una mezcla de 5-(1-(azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-cloro-N-isopropilpiridin-4-amina (68 mg, 0,232 mmol) y formaldehído (37%, ac.) (0,026 ml, 0,348 mmol) en metanol (1,5 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos. La mezcla se trató con cianoborohidruro sódico (29,2 mg, 0,465 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. El metanol se evaporó con una corriente de nitrógeno y el residuo se recogió en acetato de etilo (2 ml). la solución turbia se lavó 3 X con agua (0,5 ml) y una vez con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se cromatógrafió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 4 g, eluyendo a 18 ml/min con metanol al 3 % después al 8 %/cloruro de metíleno. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir 2-cloro-N-isopropil-5-(1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina (63 mg, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. LCMS 307,1 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 151:

Se preparó el ejemplo 151 a partir de 2-cloro-N-isopropil-5-(1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina y 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo usando las condiciones descritas en el ejemplo 10. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (s, 1H), 9,05-8,97 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,30 (s a, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,71 (s a, 1H), 5,11-4,37 (m, 4H), 4,05-3,80 (m, 1H), 3,04 (s a, 3H), 1,33 (d, J=6,2 Hz, 6H); LCMS 415,3 ($M+H$)⁺, tr de HPLC= 1,39 min (condiciones C).

Ejemplo 152

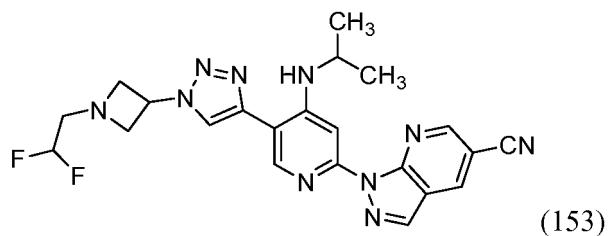
3-(4-(isopropilamino)-5-(1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo



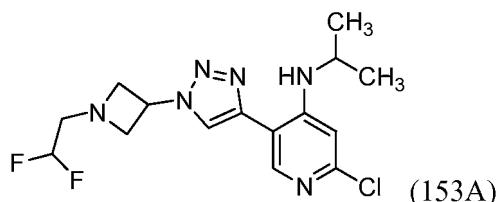
El ejemplo 152 se preparó de acuerdo con las condiciones generales descritas en el ejemplo 151, sustituyendo 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo por 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo. LCMS 415,2 ($M+H$)⁺, tr de HPLC = 1,47 min.

Ejemplo 153

3-(5-(1-(1-(2,2-difluoroetyl)azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo



Intermedio 153A: 2-cloro-5-(1-(1-(2,2-difluoroetyl)azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropilpiridin-4-amina



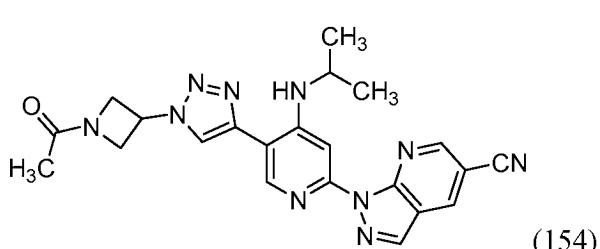
Una solución de 3-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (154 mg, 0,392 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató con TFA (1 ml, 12,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se concentró 2X a partir de isopropanol y 3X a partir de diclorometano para eliminar el TFA residual. El residuo se disolvió en DMF anhidra (2 ml) y se transfirió a un recipiente de microondas de 5 ml y la solución se trató con carbonato potásico (179 mg, 1,294 mmol) seguido de 2-yodo-1,1-difluoroetano (0,041 ml, 0,470 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 1 hora. La LCMS mostró que la reacción no se había completado, por lo que se calentó a 110 °C mediante microondas durante 30 minutos más. La LCMS no cambió, por lo que la mezcla de reacción se trató en ese momento. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (15 ml). La solución turbia se lavó dos veces con solución al 10 % de cloruro de litio una vez con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se chromatografió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 24 g, eluyendo a 40 ml/min con un gradiente de metanol a del 1 % al 10 %/diclorometano durante 14 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir 2-cloro-5-(1-(1-(2,2-difluoroetil)azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropilpiridin-4-amina (39 mg, 28 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. LCMS 357,0 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,86 (tt, $J=55,7, 4,2$ Hz, 1H), 5,33 (tt, $J=7,1, 5,5$ Hz, 1H), 4,03 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 3,86-3,71 (m, 3H), 3,00 (td, $J=15,0, 4,3$ Hz, 2H), 1,37-1,33 (m, 6H).

Ejemplo 153:

El ejemplo 153 se preparó a partir de 2-cloro-5-(1-(1-(2,2-difluoroetil)azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropilpiridin-4-amina y 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo usando las condiciones descritas en el ejemplo 10. LCMS 465,2 ($M+H$)⁺, tr de HPLC= 1,84 min (condiciones C). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (s a, 2H), 9,02 (s, 1H), 8,64 (s a, 2H), 8,26 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,34 (s a, 1H), 6,04 (tt, $J=55,9, 3,3$ Hz, 1H), 5,41 (quint., $J=6,5$ Hz, 1H), 3,95 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 3,87 (dd, $J=12,7, 6,3$ Hz, 1H), 3,74 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,02 (td, $J=16,2, 3,8$ Hz, 2H), 1,32 (d, $J=6,2$ Hz, 6H).

Ejemplo 154

1-(5-(1-(1-acetylazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



Intermedio 154A: 1-(3-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)azetidin-1-yl)etanona

(154A)

Una solución de 3-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (307 mg, 0,781 mmol) en diclorometano/TFA (2:1) (9 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora, punto en el cual se juzgó que la reacción se había completado mediante LCMS. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se concentró 3X a partir de diclorometano (10 ml) para eliminar el TFA residual. El residuo se recogió en diclorometano (5 ml) y se trató con TEA (0,545 ml, 3,91 mmol) seguido de anhídrido acético (0,081 ml, 0,860 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora, punto en el cual se juzgó mediante LCMS

que se había completado. El residuo se cromatógrafió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo a 40 ml/min con metanol al 8,5 % después 10 %/diclorometano. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir 365 mg de un sólido pegajoso. El material se recogió en acetato de etilo (15 ml) y la solución se lavó 3X con solución al 10 % de cloruro de litio (para eliminar algo de

- 5 $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{TFA}$ que ha coelulado con el producto) y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para producir 1-(3-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)azetidin-1-il)etanona (233 mg, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. LCMS 335,0 ($\text{M}+\text{H})^+$. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,21 (s, 1H), 8,09 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,47 (tt, $J=7,9, 5,3$ Hz, 1H), 4,80-4,61 (m, 3H), 4,50 (dd, $J=10,7, 5,2$ Hz, 1H), 3,77 (dc, $J=13,1, 6,5$ Hz, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,36 (d, $J=6,4$ Hz, 6H).

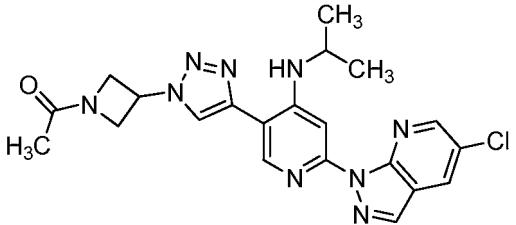
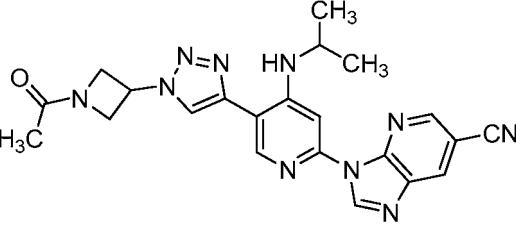
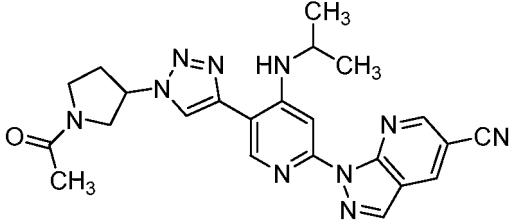
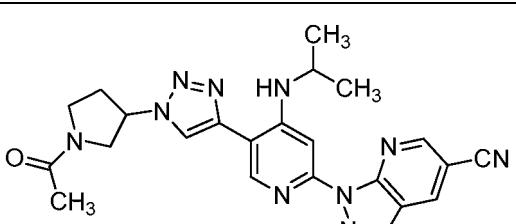
10

Ejemplo 154:

El ejemplo 154 se preparó a partir de 1-(3-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)azetidin-1-il)etanona y 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo usando las condiciones descritas en el ejemplo 10. LCMS 443,5 ($\text{M}+\text{H})^+$; tr de HPLC 5,34 min (condiciones A). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,96 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,52 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,24 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,55-5,43 (m, 1H), 4,77 (d, $J=6,4$ Hz, 2H), 4,71-4,63 (m, 1H), 4,54 (dd, $J=10,6, 5,3$ Hz, 1H), 3,96 (dc, $J=13,0, 6,5$ Hz, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,44 (d, $J=6,4$ Hz, 6H).

- 20 Los ejemplos en la tabla 9 se prepararon usando el método general indicado para el ejemplo 154, sustituyendo la 6-cloropiridina apropiada por 1-(3-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)azetidin-1-il)etanona y el heterociclo apropiado por 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo.

Tabla 9

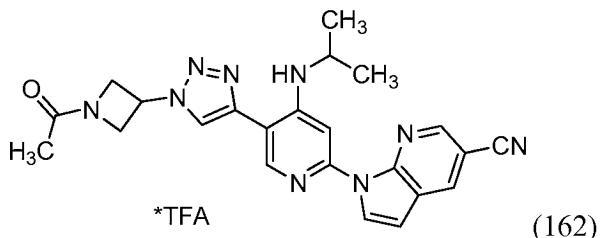
Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
155		1,65	C	452,1
156		1,40	C	443,1
157	 Enantiómero 1	1,20	D	457,3
158	 Enantiómero 2	1,20	D	457,3

(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
159		1,49	C	471,2
160		1,31	D	471,3
161		1,31	D	471,3

Ejemplo 162

5 1-(5-(1-(1-acetylazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo,
TFA

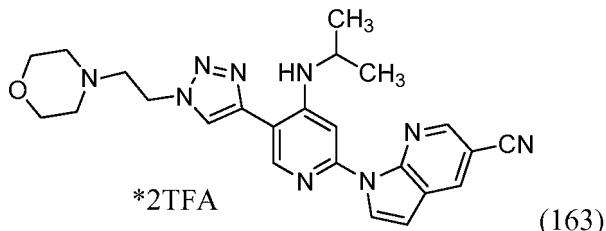


- 10 En un recipiente de microondas de 5 ml, una mezcla de 1-(3-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino) piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)azetidin-1-il)etanona (31 mg, 0,093 mmol), 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (19,88 mg, 0,139 mmol) y carbonato potásico (25,6 mg, 0,185 mmol) en DMA (2 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 minutos, después se trató con Xantphos (10,72 mg, 0,019 mmol) y Pd₂(dba)₃ (8,48 mg, 9,26 µmol). La mezcla se desgasificó durante otros 5 minutos, el recipiente se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó mediante microondas a 140 °C durante 30 minutos. La LCMS mostró que la reacción no se había completado, por lo que se calentó mediante microondas a 140 °C durante 30 minutos más. La LCMS indicó que la reacción no había progresado mucho más, por lo que se detuvo el calentamiento. La mezcla de reacción se dejó regresar a temperatura ambiente y el material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: del 10-50 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para producir 1-(5-(1-(1-acetylazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo, TFA (9 mg, 0,015 mmol, 16,62 % de rendimiento). LCMS 442,2 (M+H)⁺, tr de HPLC = 1,64 min (condiciones C); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (s a, 1H), 8,82 (s a, 1H), 8,69 (s a, 1H), 8,58 (s a, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,08 (s a, 1H), 6,90 (s a, 1H), 5,62 (s a, 1H), 4,75 (s a, 1H), 4,55 (s a, 1H), 4,46 (s a, 1H), 4,27 (s a, 1H), 3,91 (s a, 1H), 1,87 (s a, 3H), 1,37 (s a, 6H).

Ejemplo 163

1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo, 2 TFA

5

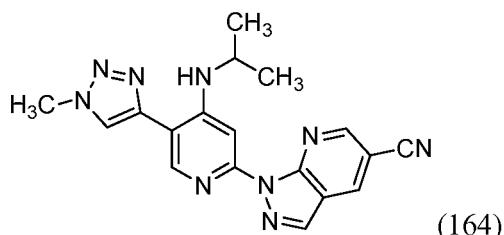


El ejemplo 163 se preparó usando las condiciones descritas para el ejemplo 162, sustituyendo 2-cloro-N-isopropil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina por 1-(3-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)azetidin-1-il)etanona. La LCMS (método C) detectó 458,3 ($M+H$)⁺, tr = 1,87 min. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,86-8,79 (m, 2H), 8,68 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,52 (d, J=3,7 Hz, 1H), 8,24 (d, J=6,7 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 6,90 (d, J=3,7 Hz, 1H), 4,93-4,85 (m, 1H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,79 (s a, 3H), 3,63 (s a, 3H), 3,19 (d, J=15,3 Hz, 5H), 1,36 (d, J=6,7 Hz, 6H).

Ejemplo 164

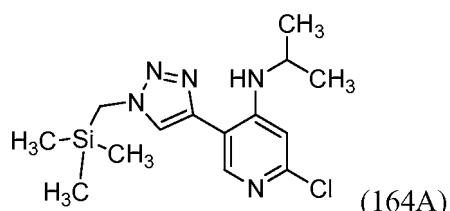
1-(4-(isopropilamino)-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

15



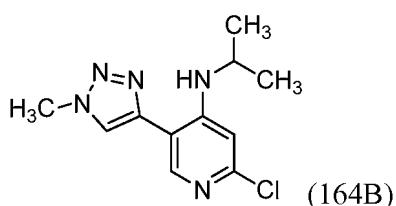
20

Intermedio 164A: 2-cloro-N-isopropil-5-(1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina



25 Se preparó 2-cloro-N-isopropil-5-(1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina a partir de 2-cloro-5-etinil-N-isopropilpiridin-4-amina y trimetilsililmetil azida usando las condiciones descritas en el intermedio 10E. LCMS 324,2 ($M+H$)⁺.

30 Intermedio 164B: 2-cloro-N-isopropil-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina



Una mezcla en agitación de 2-cloro-N-isopropil-5-(1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina (160 mg, 0,494 mmol) y agua (0,018 ml, 0,988 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a 5 °C y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M en THF) (0,593 ml, 0,593 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, después se dejó regresar a temperatura templada y se agitó durante 1 hora, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se cromatógrafió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 12 g, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-5 %/diclorometano sobre una columna

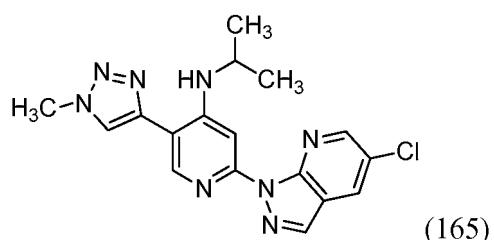
de 9 volúmenes. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir 2-cloro-N-isopropil-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina (84 mg, 67 % de rendimiento). LCMS 252,1 ($M+H$)⁺.

5 Ejemplo 164:

El ejemplo 164 se preparó a partir de 2-cloro-N-isopropil-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina y 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo usando las condiciones descritas en el ejemplo 10. LCMS 360,2 ($M+H$)⁺, tr de HPLC = 1,49 min (condiciones C); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (d, J =1,7 Hz, 1H), 8,98 (d, J =1,7 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,23 (d, J =7,1 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,85 (dc, J =12,8, 6,4 Hz, 1H), 1,30 (d, J =6,1 Hz, 6H).

Ejemplo 165

15 2-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-isopropil-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina

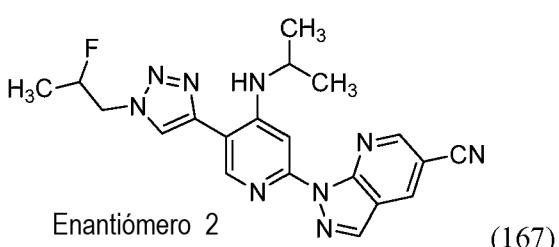
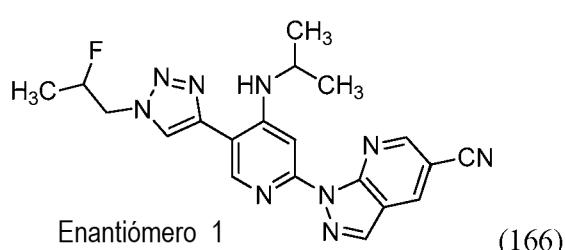


El ejemplo 165 se preparó usando los métodos generales descritos para el ejemplo 164, sustituyendo 5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina por 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo. LCMS 369,1 ($M+H$)⁺; tr de HPLC= 1,76 min (condiciones C). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,80 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,52 (s a, 1H), 7,78 (s a, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,01-3,91 (m, 1H), 1,37 (d, $J=6,4$ Hz, 6H).

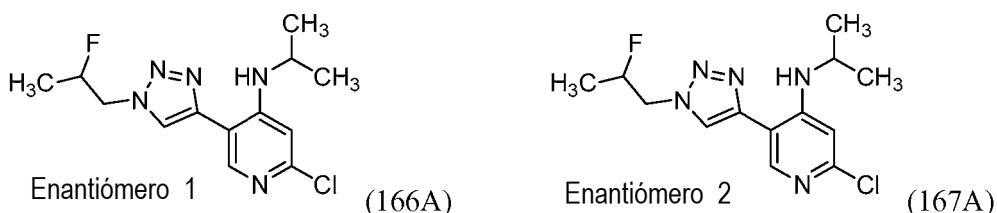
Ejemplos 166 y 167

25 1-(5-(1-(2-fluoropropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, enantiómero 1 (166) v.

30 1-(5-(1-(2-fluoropropyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carbonitrilo, enantiómero 2 (167)



35 Intermedios 166A y 167A:



En atmósfera de nitrógeno, una solución en agitación de 1-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol (preparado a partir de 2-metiloxitano y 2-cloro-5-etinil-N-isopropilpiridin-4-amina usando las condiciones descritas en el intermedio 63A) (0,26 g, 0,879 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con trifluoruro de dietilaminoazufre (0,139 ml, 1,055 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, después se dejó regresar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. Se añadieron dos gotas de metanol para inactivar cualquier resto de DAST, después la mezcla de reacción se lavó dos veces con carbonato sódico saturado, una vez con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío y el residuo se cromatógrafió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 12 g, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-6 %/diclorometano sobre una columna de 19 volúmenes. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir 2-cloro-5-(1-(2-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropilpiridin-4-amina (0,15 g, 57 % de rendimiento). LCMS 298,1 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,22 (s, 1H), 8,16 (d, J =6,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J =1,3 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,10 (dqd, J =48,4, 6,7, 2,3 Hz, 1H), 4,71 (ddd, J =26,3, 14,5, 2,8 Hz, 1H), 4,62-4,47 (m, 1H), 3,76 (dc, J =13,1, 6,6 Hz, 1H), 1,46 (dd, J =23,4, 6,4 Hz, 3H), 1,36 (d, J =6,4 Hz, 6H).

Los enantiómeros se resolvieron mediante HPLC quiral. Condiciones analíticas: Columna analítica: AD-H (0,46x25 cm, 5 μm); presión BPR: 10 MPa (100 bar); temperatura: 35 °C; Caudal: 3,0 ml/min; Fase móvil: CO₂/ MeOH con NH₄OH al 0,1 % (80/20); Longitud de onda del detector: UV 200-400 nm. Condiciones preparativas: Columna preparativa: AD-H (5x25 cm, 5 μm, #810291); presión BPR: 10 MPa (100 bar); temperatura: 35 °C; Caudal: 250 ml/min; Fase móvil: CO₂/ MeOH con NH₄OH al 0,1 % (75/25); Longitud de onda del detector: 220 nm; Programa de separación: inyección en bloque; Inyección: 2,5 ml con ciclos de tiempo de 4 min; Preparación de muestras: 156 mg en 10 ml de MeOH:DCM (1:1), 15,6 mg/ml; Rendimiento: 585 mg/h. Las fracciones que contenían el primer enantiómero de elución se combinaron y se concentraron para producir 2-cloro-5-(1-(2-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropilpiridin-4-amina, enantiómero 1 (62 mg, 79 % de rendimiento). LCMS 298,3 ($M+H$)⁺. Las fracciones que contenían el segundo enantiómero de elución se combinaron y se concentraron para producir 2-cloro-5-(1-(2-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropilpiridin-4-amina, enantiómero 2 (61 mg, 78 % de rendimiento). LCMS 298,1 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 166:

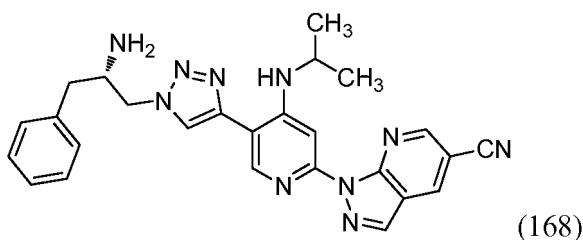
El ejemplo 166 se preparó a partir de 2-cloro-5-(1-(2-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropilpiridin-4-amina, enantiómero 1 y 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo usando las condiciones descritas en el ejemplo 10. LCMS 406,3 ($M+H$)⁺, tr de HPLC = 1,67 min (condiciones C); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,28 (d, J =7,2 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,27-5,06 (m, 1H), 4,87-4,62 (m, 2H), 3,86 (dc, J =12,9, 6,5 Hz, 1H), 1,38 (dd, J =23,9, 6,1 Hz, 3H), 1,32 (d, J =6,2 Hz, 6H).

Ejemplo 167:

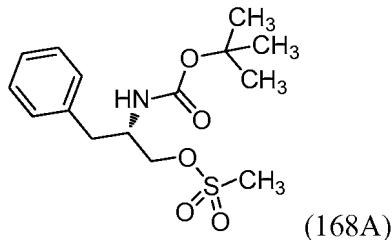
El ejemplo 167 se preparó usando las condiciones descritas en el ejemplo 166, sustituyendo 2-cloro-5-(1-(2-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropilpiridin-4-amina, enantiómero 2 por 2-cloro-5-(1-(2-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropilpiridin-4-amina, enantiómero 1. La LCMS (método C) detecta 406,3 ($M+H$)⁺, tr = 1,67 min. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,28 (d, J =7,2 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,27-5,06 (m, 1H), 4,87-4,62 (m, 2H), 3,86 (dc, J =12,9, 6,5 Hz, 1H), 1,38 (dd, J =23,9, 6,1 Hz, 3H), 1,32 (d, J =6,2 Hz, 6H).

Ejemplo 168

(S)-1-(5-(1-(2-amino-3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



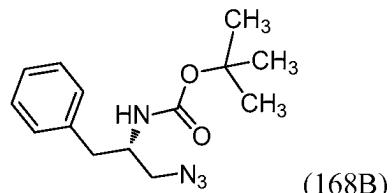
Intermedio 168A: Metanosulfonato de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fenilpropilo



5

En un vial de 2 dram, se enfrió a 5 °C una solución en agitación de (S)-terc-butil(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)carbamato (283 mg, 1,126 mmol) y trietilamina (0,314 ml, 2,252 mmol) en diclorometano (5 ml) y se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,097 ml, 1,239 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se dejó regresar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. El disolvente se evaporó con una corriente de nitrógeno y el residuo se recogió en acetato de etilo (10 ml). La solución turbia se lavó una vez con agua, dos veces con hidróxido sódico 1 N, dos veces con HCl 1 N y una vez con salmuera, después la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para producir metanosulfonato de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fenilpropilo (290 mg, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. LCMS 229,9 (M-Boc+H)⁺.

Intermedio 168B: (1-azido-3-fenilpropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

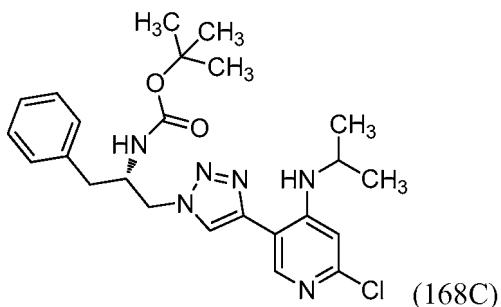


20

En un recipiente cerrado herméticamente, una mezcla en agitación de metanosulfonato de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-fenilpropilo (290 mg, 0,880 mmol) y azida sódica (68,7 mg, 1,056 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se agitó a 80 °C durante 3 horas, punto en el cual se juzgó que la reacción se había completado mediante LCMS. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (15 ml). la solución turbia se lavó una vez con agua y 3 X con solución al 10 % de cloruro de litio, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para producir 223 mg de un aceite incoloro. El residuo se cromatógrafió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 24 g, eluyendo a 40 ml/min con un gradiente de acetato de etilo a del 0 % al 100 %/hexanos sobre 10 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir (1-azido-3-fenilpropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (130 mg, 53 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,37-7,30 (m, 2H), 7,28-7,18 (m, 3H), 4,66 (s a, 1H), 3,99 (s a, 1H), 3,51-3,40 (m, 1H), 3,38-3,26 (m, 1H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

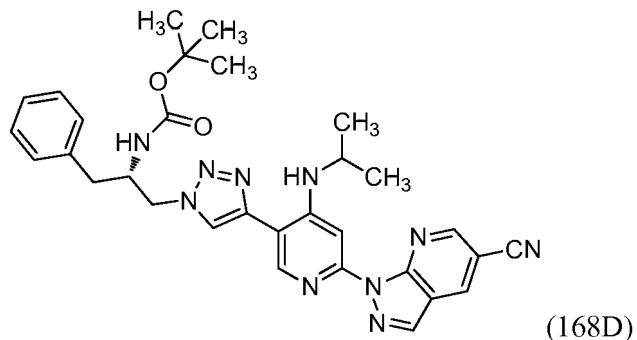
Intermedio 168C: (1-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-fenilpropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

35



Se preparó (1-(4-(6-chloro-4-(isopropylamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-fenilpropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo a partir de (1-azido-3-fenilpropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo y 2-cloro-5-etinil-N-isopropilpiridin-4-amina usando las condiciones descritas en el intermedio 10E. LCMS 471,2 ($M+H^+$).

5 Intermedio 168D: (1-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropylamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-fenilpropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo



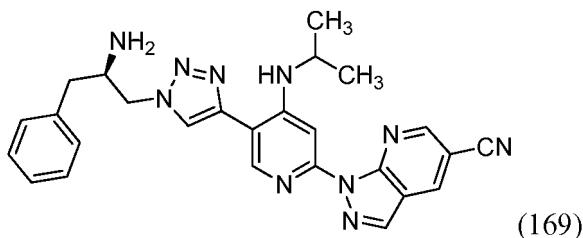
10 Se preparó (1-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropylamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-fenilpropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo a partir de (1-(4-(6-chloro-4-(isopropylamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-fenilpropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo y 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo usando las condiciones descritas en el ejemplo 10. LCMS 579,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 168:

20 Se disolvió (1-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropylamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-fenilpropan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (45 mg, 0,078 mmol) en 1:1 de TFA/diclorometano (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se concentró dos veces a partir de diclorometano para eliminar el TFA residual. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: del 10-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para producir (S)-1-(5-(1-(2-amino-3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropylamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, 2 TFA (25 mg, 45 % de rendimiento). LCMS 479,3 ($M+H^+$), tr de HPLC = 1,14 min (condiciones D); RMN 1 H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (s a, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,65 (s a, 1H), 8,57 (s a, 1H), 8,30-8,16 (m, 2H), 7,46-7,27 (m, 6H), 4,67 (s a, 2H), 4,08 (s a, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,07-2,92 (m, 2H), 1,32 (d, J=6,1 Hz, 6H).

Ejemplo 169

35 (R)-1-(5-(1-(2-amino-3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropylamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

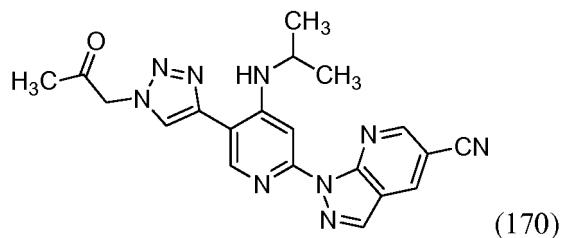


El ejemplo 169 se preparó de acuerdo con los métodos generales descritos en el ejemplo 168, sustituyendo (1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo por (1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo. El material

- 5 en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: del 30-70 % de B durante 25 minutos, después una parada de 10 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para producir el compuesto del título. LCMS 479,3 ($M+H$)⁺, tr de HPLC = 1,75 min (condiciones C); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,29 (d, *J*=7,1 Hz, 1H), 7,40-7,22 (m, 6H), 4,57-4,47 (m, 1H), 4,42 (dd, *J*=13,8, 7,7 Hz, 1H), 3,87 (dc, *J*=12,6, 6,5 Hz, 1H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,77-2,69 (m, 1H), 1,32 (d, *J*=6,0 Hz, 6H).
- 10

Ejemplo 170

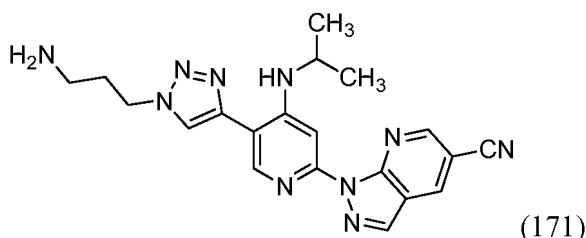
- 15 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-oxopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



- 20 En un vial de 2 dram, se trató una suspensión en agitación de (*S*)-1-(5-(1-(2-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (40 mg, 0,099 mmol) en diclorometano (2 ml) con peryodinano de Dess-Martin (63,1 mg, 0,149 mmol). El vial se llenó con nitrógeno y se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. Se añadió bicarbonato sódico saturado (0,5 ml) y la mezcla se agitó hasta que cesó la evolución
- 25 del gas. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (1 ml), después las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se cromatógrafió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 24 g, eluyendo a 40 ml/min con metanol al 2 % después 4 %/diclorometano. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se centraron al vacío. El residuo se recogió en diclorometano (5 ml) y la solución se lavó dos veces con NaOH 1 M (1 ml) y una vez con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron una vez con diclorometano (2 ml) y las fases de diclorometano combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se cromatógrafió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 24 g, eluyendo a 40 ml/min con metanol al 2 % después 3,5 %/diclorometano. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-oxopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (17 mg, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. LCMS 402,1 ($M+H$)⁺, tr de HPLC = 5,80 min (condiciones A). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,96 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,51 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,96 (dc, *J*=13,0, 6,5 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,43 (d, *J*=6,4 Hz, 6H).
- 30
- 35

Ejemplo 171

- 40 1-(5-(1-(3-aminopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



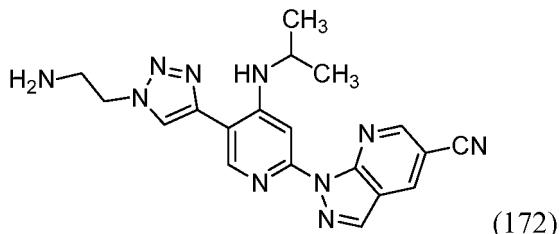
En un recipiente cerrado herméticamente, se calentó a 80 °C una solución en agitación de azida sódica (43,0 mg, 0,662 mmol) y (3-bromopropil)carbamato de *terc*-butilo (158 mg, 0,662 mmol) en DMF (0,2 ml) durante 16 horas,

- 5 después se dejó regresar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se transfirió a un recipiente que contenía una mezcla de 1-(5-etinil-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (40 mg, 0,132 mmol), ascorbato sódico (5,24 mg, 0,026 mmol) y 1:1 de tBuOHagua (1 ml). Esta mezcla se trató con sulfato de cobre (II) (2,112 mg, 0,013 mmol), el recipiente se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 40 minutos, después a temperatura ambiente durante 3 horas, momento en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en diclorometano (3 ml). La solución se filtró, después se trató con TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se concentró 3X a partir de diclorometano para retirar eliminar el TFA residual. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: del 10-50 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para producir 1-(5-(1-(3-aminopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (20 mg, 0,048 mmol, 36,1 % de rendimiento). La RMN y la LCMS son consistentes con el producto esperado. LCMS 403,3 ($M+H$)⁺; tr de HPLC = 1,15 min (condiciones C); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (s a, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,85 (s a, 1H), 8,64 (s a, 2H), 8,33 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,34 (s a, 1H), 4,73-4,41 (m, 2H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,46 (s a, 1H), 2,06 (s a, 4H), 1,32 (d, J=6,2 Hz, 6H).

Ejemplo 172

25

1-(5-(1-(2-aminoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



- 30 El ejemplo 172 se preparó usando las condiciones descritas en el ejemplo 171, sustituyendo (2-bromoetil)carbamato de *terc*-butilo por (3-bromopropil)carbamato de *terc*-butilo. LCMS 403,3 ($M+H$)⁺, tr de HPLC = 1,15 min (condiciones C); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (s a, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,82 (s a, 1H), 8,64 (s a, 2H), 8,31 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,34 (s a, 1H), 4,53 (s a, 2H), 3,90-3,82 (m, 1H), 1,92 (s a, 2H), 1,32 (d, J=6,2 Hz, 6H).
- 35 En la tabla 10, los ejemplos 173 y 174 se prepararon a partir de 1-(5-etinil-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo y el ácido arilborónico apropiado usando un procedimiento descrito en Tetrahedron Letters 48 (2007) 3525-3529. El ejemplo 175 se aisló como producto secundario de la reacción que produjo el ejemplo 173.

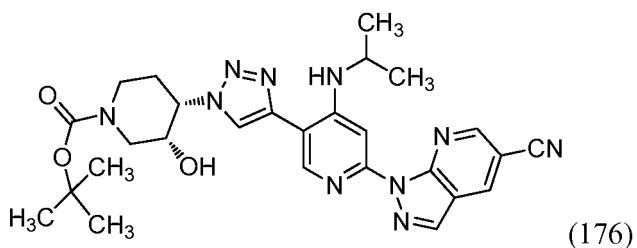
40

Tabla 10

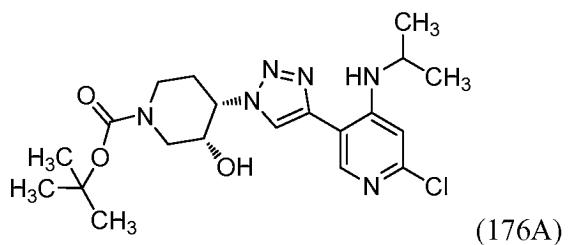
Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
173		1,79	C	447,3
174		1,63	C	423,1
175		1,83		480,3

Ejemplo 176

- 5 4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3R,4S)-terc-butilo



- 10 Intermedio 176A: 4-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3R,4S)-terc-butilo



- 15 En un recipiente cerrado herméticamente, una mezcla de (3R,4S)-4-azidopiperidin-3-ol (146 mg, 1,027 mmol) (documento WO 2005/066176), 2-cloro-5-etinil-N-isopropilpiridin-4-amina (200 mg, 1,027 mmol), solución 1 M de ascorbato sódico (30,5 mg, 0,154 mmol) y sulfato de cobre (II) (8,20 mg, 0,051 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, punto en el cual se juzgó que la reacción se había completado mediante LCMS. La mezcla se vertió en acetato de etilo (100 ml) y la solución turbia se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar 395 mg de un sólido de color ámbar. LCMS
- 20

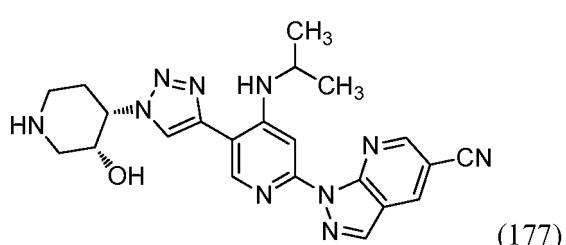
337,3 ($M+H$)⁺. El residuo se disolvió en diclorometano y la solución se trató con trietilamina (0,196 ml, 1,407 mmol) y anhídrido de BOC (0,300 ml, 1,290 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se chromatografió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo a 40 ml/min con metanol al 0-10 %/cloruro de metileno. El producto se eluyó en metanol al 5 %. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir 4-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3R,4S)-terc-butilo (411 mg, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS 437,3 ($M+H$)⁺.

10 Ejemplo 176:

El ejemplo 176 se preparó a partir de 4-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3R,4S)-terc-butilo y 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo usando las condiciones descritas en el ejemplo 10. LCMS 545,3 ($M+H$)⁺, tr de HPLC = 1,77 min (condiciones C); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 9,01 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,41 (d, *J*=6,7 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,89 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 4,23-3,95 (m, 3H), 3,88 (dt, *J*=13,0, 6,8 Hz, 1H), 3,26-2,87 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 1H), 1,91 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 1,43 (s a, 9H), 1,32 (dd, *J*=6,1, 2,7 Hz, 6H).

Ejemplo 177

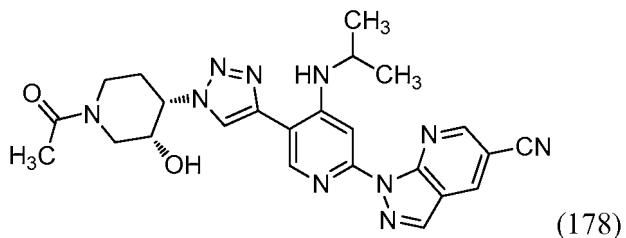
20 1-(5-(1-((3R,4S)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrile



Una solución en agitación de 4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3R,4S)-terc-butilo (250 mg, 0,459 mmol) en diclorometano (1 ml) se trató con TFA (1 ml, 12,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se concentró dos veces a partir de diclorometano, una vez a partir de isopropanol y una vez a partir de metanol para eliminar el TFA residual. Una porción del material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: del 10-50 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para producir 1-(5-(1-((3R,4S)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo. LCMS 445,3 ($M+H$)⁺; tr de HPLC = 1,22 min (condiciones C); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,66 (s a, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,39 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,82 (d, J=11,8 Hz, 1H), 3,97 (s a, 1H), 3,93-3,80 (m, 1H), 3,20-3,06 (m, 1H), 3,04-2,94 (m, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,74 (s a, 1H), 2,42-2,28 (m, 1H), 1,99-1,80 (m, 3H), 1,32 (dd, J=5,9, 3,2 Hz, 6H).

Ejemplo 178

45 1-(5-(1-((3R,4S)-1-acetil-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



En un vial de 1 dram, una mezcla en agitación de 1-(5-(1-((3R,4S)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, 2 TFA (25 mg, 0,037 mmol) y trietilamina (0,021 ml, 0,149 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se trató con anhídrido acético (3,86 µl, 0,041 mmol). El vial se cerró

herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. El disolvente se evaporó con una corriente de nitrógeno y el material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: del 12-52 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para producir 1-(5-(1-((3R,4S)-1-acetyl-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (9 mg, 0,018 mmol, 49,8 % de rendimiento). LCMS 487,2 ($M+H$)⁺; tr de HPLC = 1,29 min (condiciones C); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,87 (s a, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,51 (s a, 1H), 7,40 (s a, 1H), 4,99 (d, J =11,1 Hz, 1H), 4,65-4,38 (m, 1H), 4,18-3,79 (m, 3H), 3,55-3,24 (m, 2H (parcialmente suprimido), 2,79 (t, J =12,6 Hz, 1H), 2,40-2,25 (m, 1H), 2,18-1,86 (m, 4H), 1,33 (d, J =2,0 Hz, 6H).

Los ejemplos en la tabla 11 se prepararon usando los métodos generales indicados para los ejemplos 176-178, sustituyendo el azidopiperidin-ol apropiado por (3R,4S)-4-azidopiperidin-3-ol y el cloruro de ácido, cloroformiato, anhídrido o cloruro de sulfonilo apropiado por anhídrido acético. El ejemplo 182 se aisló como producto secundario de la reacción que produjo el ejemplo 181. El ejemplo 187 se aisló como producto secundario de la reacción que produjo el ejemplo 186.

20

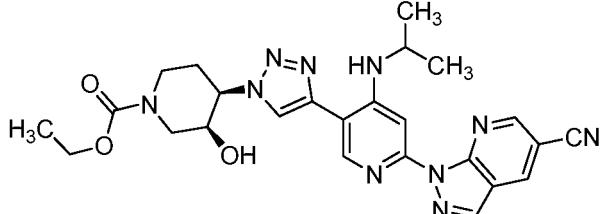
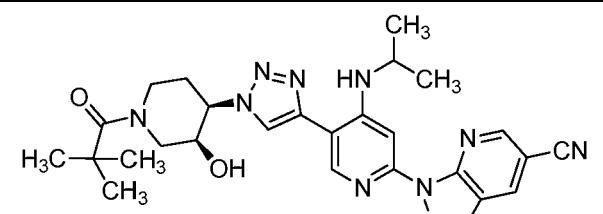
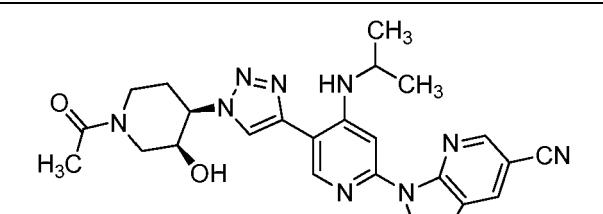
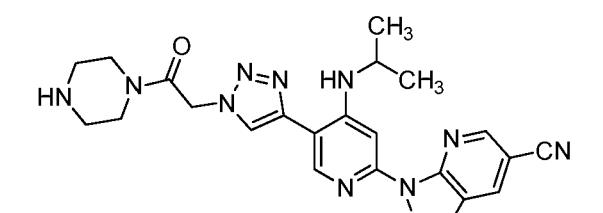
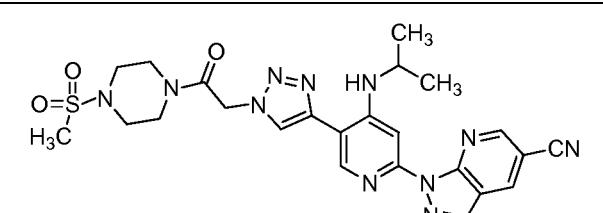
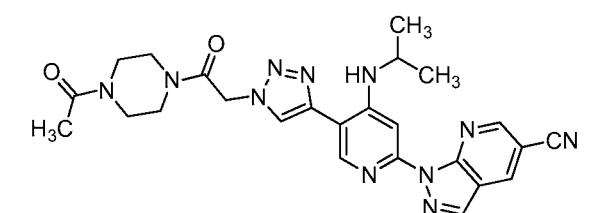
Tabla 11

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
179		1,59	C	529,3
180		1,54	C	517,3
181		1,37	C	523,3
182		1,46	C	601,2

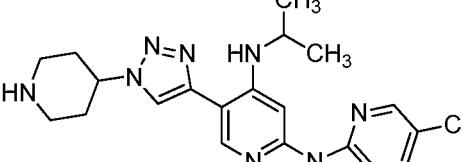
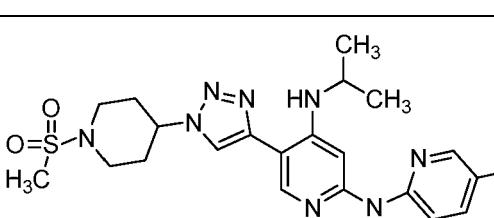
(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
183		1,34	C	550,3
184		1,40	C	550,3
185		1,42	C	550,4
186		1,23	C	445,3
187		0,83	C	463,3
188		1,36	C	523,3

(continuación)

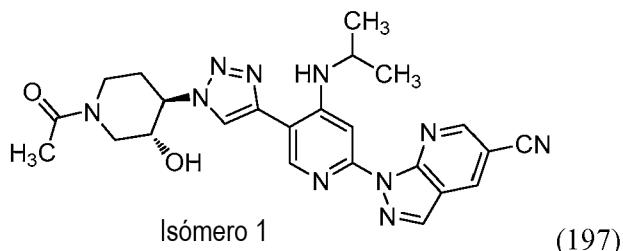
Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
189		1,64	C	517,4
190		1,64	C	516,2
191		1,29	C	487,3
192		1,12	C	472,2
193		1,37	C	550,1
194		1,27	C	514,2

(continuación)

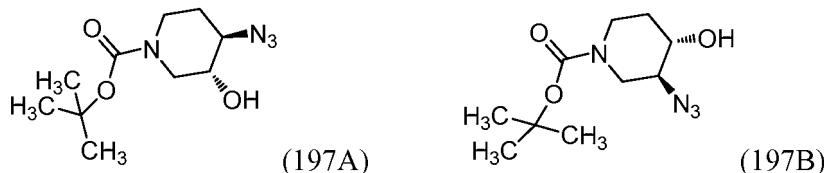
Ej. n. ^º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
195		1,27	C	429,3
196		1,68	C	507,3

Ejemplo 197

5 1-(5-(1-((*trans*)-1-acetil-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, isómero 1

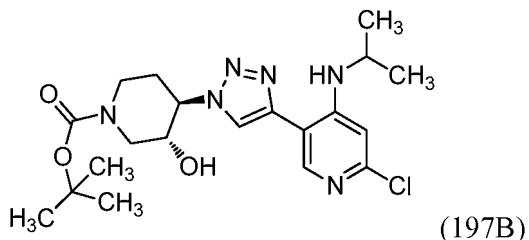


10 Intermedios 197A y 197B: 4-azido-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3R,4R)-*terc*-butilo (197A) y 3-azido-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3S,4S)-*terc*-butilo (197B)

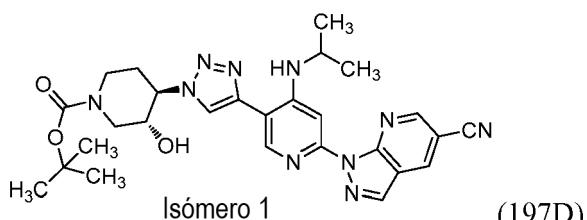
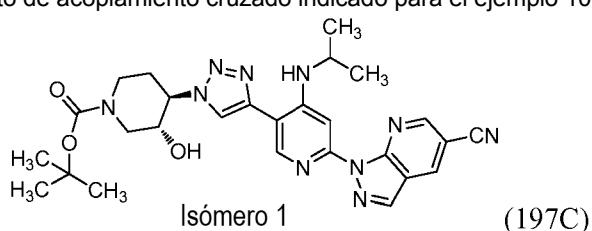


15 1(1,1 g, 5,52 mmol) en DMF (7 ml) se trató con una solución de azida sódica (0,538 g, 8,28 mmol) en 1:1 de acetona/agua (7 ml). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (20 ml). La solución turbia se lavó una vez con agua y 3X con solución al 10 % de cloruro de litio, después la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se cromatógrafió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 80 g, eluyendo a 60 ml/min con un gradiente de acetona a del 10 % al 40 %/hexanos sobre 13 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el primer producto de elución se combinaron y se concentraron al vacío para producir 4-azido-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (*trans*)-terc-butilo, intermedio 197A (0,70 g, 52 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN 1 H (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,18-4,10 (m, 1H), 4,00 (s a, 1H), 3,53 (s a, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 2,93 (s a, 1H), 2,82 (dd, J =13,4, 9,2 Hz, 1H), 2,28 (s a, 1H), 2,04 (dc, J =13,4, 3,8 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H). Las fracciones que contenían el segundo producto de elución se combinaron y se concentraron al vacío para producir 3-azido-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (*trans*)-terc-butilo, intermedio 197B (0,20 g, 15 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN 1 H (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,44-4,09 (m, 1H), 4,02 (d, J =14,5 Hz, 1H), 3,58 (s a, 1H), 3,35-3,24 (m, 1H), 2,99-2,63 (m, 2H), 2,20 (d, J =2,4 Hz, 1H), 1,99 (dc, J =13,2, 3,7 Hz, 1H), 1,52-1,46 (m, 9H).

Intermedio 197B: 4-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de

(3R,4R)-*terc*-butilo

- 5 Se preparó 4-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (*trans*)-*terc*-butilo a partir de 4-azido-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (*trans*)-*terc*-butilo y 2-cloro-5-etinil-N-isopropilpiridin-4-amina usando el procedimiento descrito en el intermedio 10E. LCMS 437,3 (M+H)⁺.
- 10 Intermedios 197C y 197D: Se prepararon 4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3R,4R)-*terc*-butilo (197C) y 4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3R,4R)-*terc*-butilo (197D) usando el procedimiento de acoplamiento cruzado indicado para el ejemplo 10.



15

- Se preparó 4-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (*trans*)-*terc*-butilo racémico a partir de 4-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (*trans*)-*terc*-butilo y 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo usando las condiciones descritas en el ejemplo 10. Los enantiómeros se resolvieron a partir de 350 mg de racemato mediante HPLC quiral. Condiciones analíticas: Columna analítica: ID (0,46x25 cm, 5 µm); presión BPR: 10 MPa (100 bar); temperatura: 35 °C; Caudal: 3,0 ml/min; Fase móvil: CO₂/ MeOH con NH₄OH al 0,2 % (50/50); Longitud de onda del detector: UV 200-400 nm. Condiciones preparativas: Columna preparativa: ID (3x25 cm, 5 µm); presión BPR: 10 MPa (100 bar); Temperatura: 45 °C; Caudal: 140 ml/min; Fase móvil: CO₂/ MeOH con NH₄OH al 0,2 % (40/60); Longitud de onda del detector: 254 nm; Programa de separación: Inyección en bloque-inyección: 1 ml con ciclos de tiempo de 4 min; preparación de muestras: 350 mg en 23 ml de MeOH:DCM (1:1), 15,2 mg/ml. Las fracciones que contenían el primer pico de elución se combinaron y se concentraron para producir 4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (*trans*)-*terc*-butilo, isómero 1 (131 mg, 75 % de rendimiento). LCMS 545,2 (M+H)⁺. Las fracciones que contenían el segundo pico de elución se combinaron y se concentraron para producir 4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (*trans*)-*terc*-butilo, isómero 2 (147 mg, 84 % de rendimiento). LCMS 545,2 (M+H)⁺.

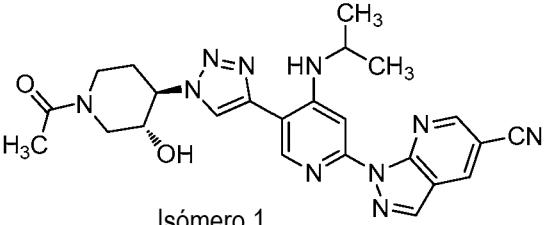
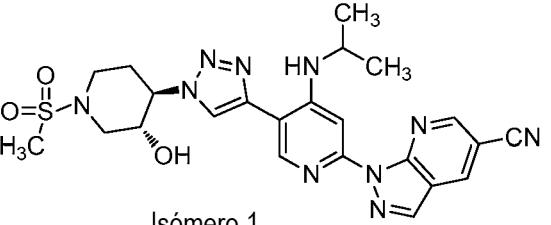
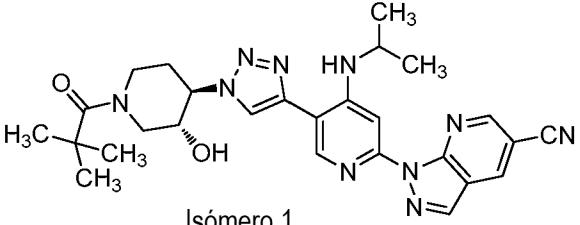
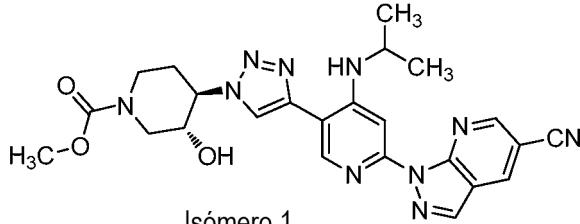
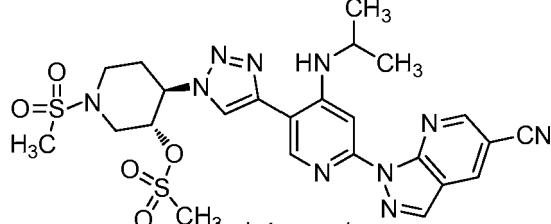
Ejemplo 197:

- 35 1-(5-(1-((*trans*)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, isómero 1, 2TFA se preparó a partir de 4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (*trans*)-*terc*-butilo, isómero 1, usando las condiciones descritas en el ejemplo 177.
- 40 Los ejemplos en la tabla 12 se prepararon a partir de 1-(5-(1-((*trans*)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, isómero 1, 2TFA o 1-(5-(1-((*trans*)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo,

isómero 2, 2TFA usando los métodos generales descritos en los ejemplos 177 y 178, sustituyendo el cloruro de ácido, cloroformiato, anhídrido, o cloruro de sulfonilo apropiado por anhídrido acético. El ejemplo 202 se aisló como producto secundario de la reacción que produjo el ejemplo 199.

5

Tabla 12

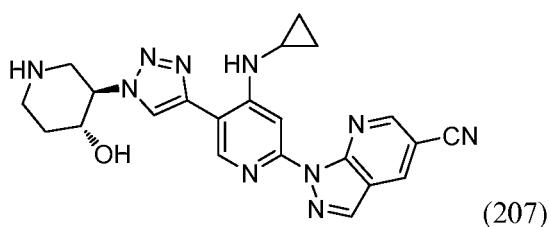
Ej. n.º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
198	 Isómero 1	1,35	C	487,2
199	 Isómero 1	1,41	C	523,2
200	 Isómero 1	1,61	C	529,3
201	 Isómero 1	1,50	C	503,1
202	 Isómero 1	1,55	C	601,2

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
203	 Isómero 2	1,34	C	487,2
204	 Isómero 2	1,47	C	523,1
205	 Isómero 2	1,46	C	503,2
206	 Isómero 2	1,61	C	529,3

Ejemplo 207

5 1-(4-(ciclopropilamino)-5-(1-((trans)-4-hidroxipiperidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

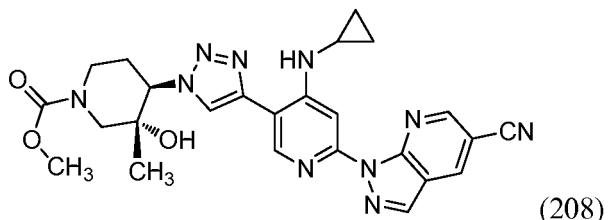


10 El ejemplo 207 se preparó a partir de 3-azido-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (trans)-terc-butilo, 2-cloro-N-ciclopropil-5-etinilpiridin-4-amino y 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo usando los métodos descritos en los ejemplos 176 y 177. LCMS 487,2 ($M+H$)⁺; tr de HPLC = 1,29 min (condiciones C); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (s, 1H), 9,02 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 4,34 (td, J=10,3, 4,4 Hz, 1H), 3,96 (td, J=10,2, 4,9 Hz, 1H), 3,26 (dd, J=11,9, 3,9 Hz, 1H), 3,04 (d, J=12,8 Hz, 1H), 2,96 (t, J=11,8 Hz, 1H), 2,72-2,58 (m, 3H), 2,00 (d, J=13,8 Hz, 1H), 1,58-1,45 (m, 1H), 0,91 (d, J=5,0 Hz, 2H), 0,61 (s a, 2H).

15

Ejemplo 208

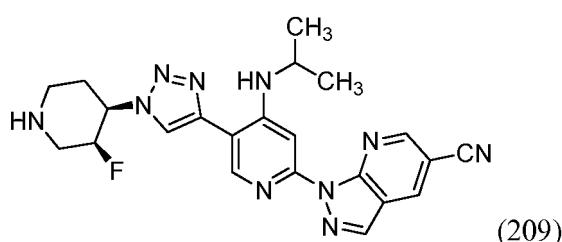
4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-carboxilato de (*trans*)-metilo



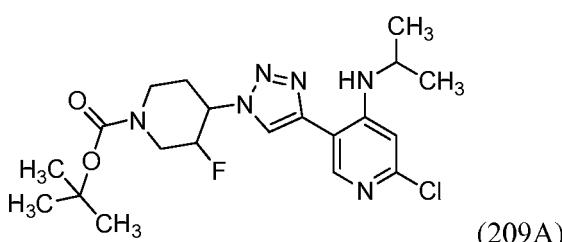
5 El ejemplo 208 se preparó usando los métodos generales descritos en el ejemplo 195, sustituyendo el 1-metil-7-oxa-3-azabiciclo[4.1.0]heptan-3-carboxilato de metilo (documento WO 2005/066176) por 7-oxa-3-azabiciclo[4.1.0]heptan-3-carboxilato de *terc*-butilo y 2-cloro-N-ciclopropil-5-etinilpiridin-4-amina por 2-cloro-N-isopropil-5-etinilpiridin-4-amina y omitiendo las etapas 3 y 4. LCMS 515,3 ($M+H$)⁺; tr de HPLC = 1,50 min (condiciones C). RMN 1 H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,11 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 9,05 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,95 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 4,63 (dd, $J=12,1, 4,0$ Hz, 1H), 4,15 (s a, 1H), 4,03-3,79 (m, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,17-2,92 (m, 2H), 2,33 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 2,10 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 1,06-0,87 (m, 5H), 0,68 (s a, 2H).

Ejemplo 209

15 1-(5-(1-((*cis*)-3-fluoropiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

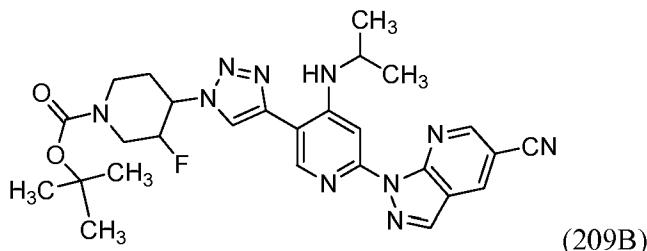


20 Intermedio 209A: 4-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



25 Una solución en agitación de 4-azido-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (*trans*)-*terc*-butilo (intermedio 198A) (117 mg, 0,483 mmol) en diclorometano anhídrico (5 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con trifluoruro de dietilaminoazufre (0,096 ml, 0,724 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas, después se dejó regresar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución en agitación, enfriada en hielo, saturada, de carbonato sódico (10 ml). La mezcla se dejó regresar a temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (5 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. En un vial de 2 dram, una mezcla en agitación del material en bruto (108 mg, 0,44 mmol), 2-cloro-5-etinil-N-isopropilpiridin-4-amina (79 mg, 0,41 mmol) y ascorbato sódico (12 mg, 0,06 mmol) en 1:1 de tBuOH/agua (1 ml) se trató con sulfato de cobre (II) (3 mg, 0,02 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y la mezcla turbia se lavó 3X con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La LCMS del material en bruto detectó una mezcla de ~4:1 de isómeros *cis*- y *trans*. El residuo se cromatógrafió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 24 g, eluyendo a 40 ml/min con un gradiente de metanol a del 0,5 % al 10 %/cloruro de metileno sobre 10 volúmenes de columna. La cromatografía no resolvió los dos isómeros. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir 4-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (134 mg, 77 % de rendimiento). LCMS 439,4 ($M+H$)⁺.

Intermedio 209B: 4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

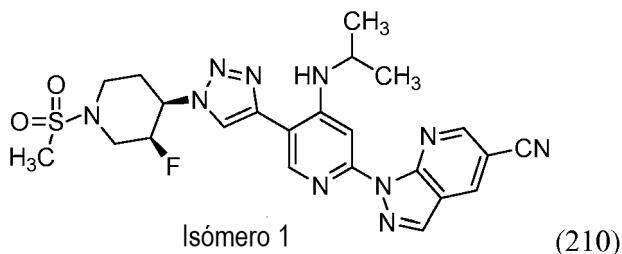


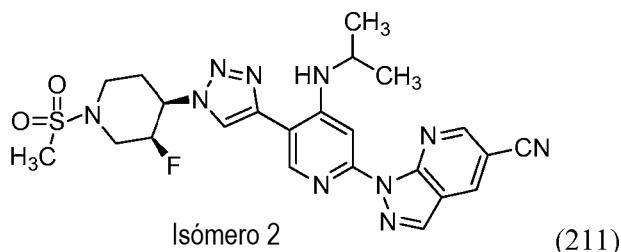
5 Se preparó 4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo a partir de 4-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo usando las condiciones descritas en el intermedio 10E. LCMS 547,4 ($M+H^+$).

10 **Ejemplo 209:**
Una solución en agitación de 4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (91 mg, 0,166 mmol) en diclorometano (2 ml) se enfrió a 5 °C y se trató con TFA (1 ml). La mezcla de reacción se dejó regresar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se concentró 3X a partir de diclorometano (10 ml) para eliminar el TFA residual. La mayor parte del material en bruto se usó tal cual en la etapa siguiente. Una porción del material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1%; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1%; Gradiente: del 5-100 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para producir 1-(5-(1-((c/s)-3-fluoropiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, 2 TFA. LCMS 515,3 ($M+H^+$), tr de HPLC = 1,50 min (condiciones C); RMN 1 H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,69-8,58 (m, 2H), 8,34-8,21 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,57-5,07 (m, 2H), 4,08-3,73 (m, 2H), 3,72-3,32 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 1H), 2,47-2,28 (m, 1H), 1,33 (d, $J=6,4$ Hz, 6H). Los picos para varios protones están ausentes en este espectro, posiblemente debido al algoritmo de supresión del agua durante el procesamiento de los datos.

30 **Ejemplos 210 y 211**

- 1-(5-(1-((trans)-3-fluoro-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, isómero 1 (210)
35 1-(5-(1-((trans)-3-fluoro-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, isómero 2 (211)



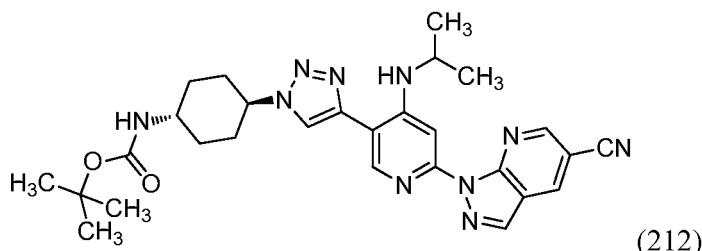


- Una solución en agitación de 1-(5-(1-(3-fluoropiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrido, 2 TFA (74,2 mg, 0,11 mmol) en diclorometano (2 ml) y trietilamina (80 µl, 0,55 mmol) se enfrió a 5 °C y se trató con cloruro de metanosulfonilo (8,6 µl, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se dejó regresar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se chromatografió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 24 g, eluyendo a 40 ml/min con metanol al 5 %/cloruro de metileno. Los dos isómeros eluyeron juntos. Las fracciones que contenían solamente el segundo pico de elución (principal) se combinaron y se apartaron. Las fracciones que contenían ambos picos se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se chromatografió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 24 g, eluyendo a 40 ml/min con metanol al 4 %/cloruro de metileno. Las fracciones que contenían solamente el segundo pico de elución se combinaron con los de la primera ejecución y se concentraron al vacío para producir 1-(5-(1-((*cis*)-3-fluoro-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrido (22 mg, 0,041 mmol, 37,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS 525,4 ($M+H^+$). Los enantiómeros se resolvieron a partir de 18 mg de racemato mediante HPLC quiral, usando las condiciones siguientes: Columna: Chiral IC 3 X 25 cm, 5 µm; Temp. de columna 35 °C; Caudal: 150 ml/min; Fase móvil: CO_2 /[MEOH/CH₃CN/NH₄OH = 50/50/0,01] = 50/50; Longitud de onda del detector: 254 nm; Inyección: 0,5 ml (1,8 mg/ml); Programa de separación: inyección en bloque (3,0 min cada ciclo).
- Las fracciones que contenían el primer pico de elución se combinaron y se concentraron para producir el ejemplo 210. LCMS 525,0 ($M+H^+$): tr de HPLC = 7,64 min (condiciones A). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,96 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,52 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,06 (dtd, *J*=48,4, 9,2, 5,5 Hz, 1H), 4,74-4,61 (m, 1H), 4,40-4,29 (m, 1H), 4,05 (d, *J*=12,8 Hz, 1H), 3,96 (dc, *J*=13,0, 6,5 Hz, 1H), 3,13-3,02 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,68-2,46 (m, 2H), 1,44 (d, *J*=6,4 Hz, 6H).

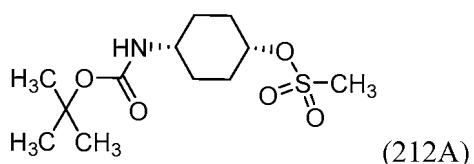
Las fracciones que contenían el segundo pico de elución se combinaron y se concentraron para producir el ejemplo 211. LCMS 525,0 ($M+H^+$), tr de HPLC = 7,70 min (condiciones A); RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,96 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,52 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,06 (dtd, *J*=48,4, 9,2, 5,5 Hz, 1H), 4,74-4,61 (m, 1H), 4,40-4,29 (m, 1H), 4,05 (d, *J*=12,8 Hz, 1H), 3,96 (dc, *J*=13,0, 6,5 Hz, 1H), 3,13-3,02 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,68-2,46 (m, 2H), 1,44 (d, *J*=6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 212

- 35 ((*trans*)-4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo



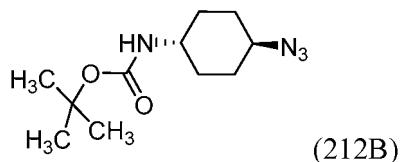
- 40 Intermedio 212A: metanosulfonato de (1s,4s)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo



Se preparó metanosulfonato de (*cis*)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo a partir de cloruro de metanosulfonilo y ((*cis*)-4-hidroxiciclohexil)carbamato de *terc*-butilo usando las condiciones descritas en el intermedio 168A. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,93-4,88 (m, 1H), 4,48 (s a, 1H), 3,55 (s a, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,16-2,01 (m, 2H), 1,95-1,81 (m, 2H), 1,80-1,69 (m, 2H), 1,65-1,53 (m, 2H + agua), 1,47 (s, 9H).

5

Intermedio 212B: ((1*r*,4*r*)-4-azidociclohexil)carbamato de *terc*-butilo



- 10 En un recipiente de 20 ml, se trató una solución de metanosulfonato de (*cis*)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo (815 mg, 2,78 mmol) en DMF (5 ml) se trató con azida sódica (199 mg, 3,06 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 horas, punto en el cual se juzgó mediante TLC que se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (15 ml). La solución turbia se lavó una vez con agua, 3 X con solución al 10 % de cloruro de litio y una vez con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para producir ((*trans*)-4-azidociclohexil)carbamato de *terc*-butilo (615 mg, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,39 (s a, 1H), 3,45 (s a, 1H), 3,29 (tt, J=11,2, 4,1 Hz, 1H), 2,20-1,97 (m, 4H), 1,56-1,36 (m, 11H), 1,27-1,12 (m, 2H). El material en bruto se usó tal cual en la siguiente etapa.
- 15
- 20 **Ejemplo 212:**

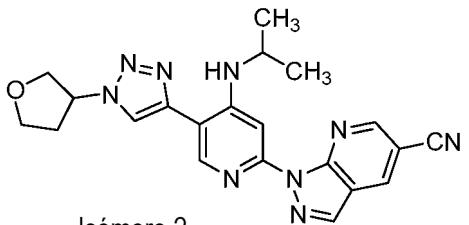
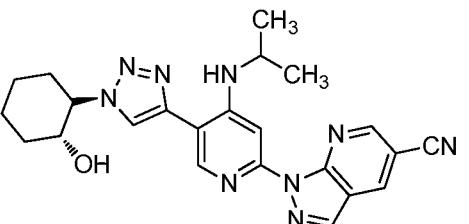
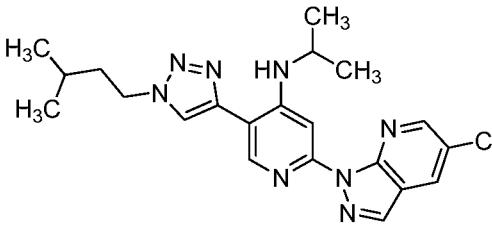
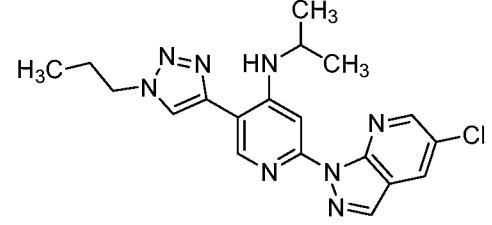
- El ejemplo 212 se preparó a partir de 1-(5-etinil-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo y ((*trans*)-4-azidociclohexil)carbamato de *terc*-butilo usando las condiciones descritas en el ejemplo 99 (método B). LCMS 543,2 (M+H)⁺, tr de HPLC = 2,07 min (condiciones C); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (d, J=1,9 Hz, 1H), 9,03 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,37 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,91 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,55 (t, J=11,4 Hz, 1H), 3,87 (dc, J=13,0, 6,4 Hz, 1H), 2,21 (d, J=11,2 Hz, 2H), 2,03-1,85 (m, 4H), 1,51-1,36 (m, 11H), 1,32 (d, J=6,3 Hz, 6H).

- 25 En la tabla 13 se muestran más compuestos preparados de acuerdo con los procedimientos indicados para los ejemplos anteriores.
- 30

Tabla 13

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
213		1,73	E	388,3
214	 Isómero 1	7,18	A	416,1

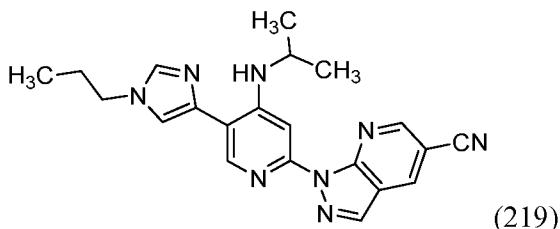
(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
215	 <p>Isómero 2</p>	7,16	A	416,1
216		7,49	D	444,1
217		2,30	C	425,3
218		2,02	C	397,3

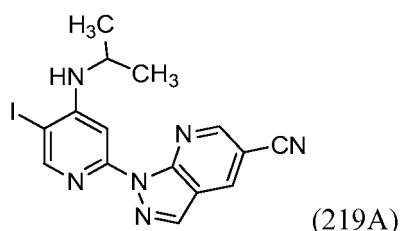
Ejemplo 219

1-(4-(Isopropilamino)-5-(1-propyl-1H-imidazol-4-il)piridin-2-il)-1H-indazol-5-carbonitrilo

5



Intermedio 219A: 1-(5-yodo-4-(isopropylamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



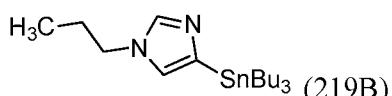
10

A una solución de 6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)nicotinato de potasio (400 mg, 1,11 mmol) en DMF (3 ml) y agua (1 ml), se le añadió (diacetoxiyodo)benceno (214 mg, 0,67 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 0,5 h, después se añadió NIS (275 mg, 1,22 mmol) y el calentamiento continuó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con Na₂S₂O₃ (sat. ac.) y salmuera. Después los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 1-(5-yodo-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (376 mg, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,92 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,49 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,79 (d, J=6,8 Hz, 1H), 3,89 (d, J=6,6 Hz, 1H), 1,38 (d, J=6,4 Hz, 6H). LCMS: 405,2 (M+H).

5

10

Intermedio 219B: 1-propil-4-(tributilestannil)-1H-imidazol



15

20

25

30

A una solución de 4-yodo-1-propil-1H-imidazol (165 mg, 0,7 mmol) en THF seco (3 ml), se le añadió bromuro de etil magnesio (1,4 ml, 1,4 mmol, 1M en THF) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadió tributilcloroestannano (228 mg, 0,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La LC-MS confirmó la formación del producto. La mezcla se concentró al vacío, no se realizó más purificación en esta etapa.

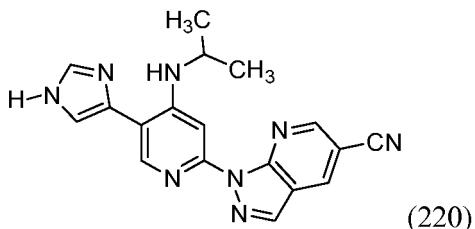
Ejemplo 219:

A una solución de 1-(5-yodo-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-carbonitrilo (20 mg, 0,05 mmol) en DMF seca (0,5 ml), se le añadió 1-propil-4-(tributilestannil)-1H-imidazol (39,5 mg, 0,1 mmol), tetraquistrifenilfosfina paladio (5 mg, 5 µmol) y yoduro de cobre (I) (0,94 mg, 5 µmol). La mezcla se purgó con N₂, después se calentó a 80 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-propil-1H-imidazol-4-il)piridin-2-il)-1H-indazol-5-carbonitrilo (4,4 mg, 23 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (d, J=11,4 Hz, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,06 (d, J=3,1 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,99 (m a, 2H), 1,78 (a, 2H), 1,38 (m a, 6H), 0,85 (s a, 3H); LCMS: 387,2 (M+H); tr de HPLC 1,73 min, condiciones C.

Ejemplo 220

1-(5-(1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-indazol-5-carbonitrilo

35



40

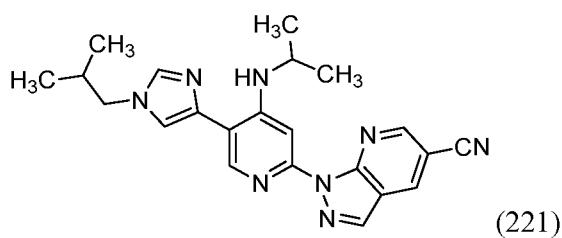
45

A una mezcla de 1-(5-yodo-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-carbonitrilo (50 mg, 0,124 mmol) y 4-(tributilestannil)-1-trítil-1H-imidazol (82 mg, 0,136 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml), se le añadió tetraquistrifenilfosfina paladio (0)(14,3 mg, 0,012 mmol). El recipiente de reacción se purgó con N₂, se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante cromatografía en columna. El producto se concentró y se trató con TFA (1 ml) en DCM (1 ml) durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 1-(5-(1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-indazol-5-carbonitrilo (23 mg, 53 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 9,02 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,43-8,26 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,33-7,21 (m, 1H), 4,06-3,94 (m, 1H), 1,46 (d, J=6,4 Hz, 6H); LC/MS: 354,3 (M+H); tr de HPLC 4,08 min, condiciones A.

Ejemplo 221

50

1-(5-(1-isobutil-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



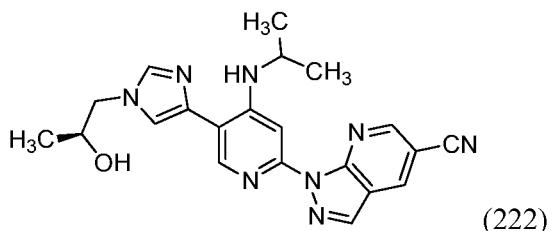
A una solución de 1-(5-(1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-indazol-5-carbonitrilo (6 mg, 0,017 mmol) y 1-yodo-2-metilpropano (3,85 mg, 0,021 mmol) en DMF (0,1 ml) se le añadió *terc*-butóxido de potasio (3,91 mg, 0,035 mmol).

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el producto se aisló directamente mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-(5-(1-isobutil-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (3,1 mg, 44 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,11 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,51 (s a, 1H), 3,90 (m, 3H), 2,10 (M, 1H), 1,33 (m, 6H), 0,90 (m, 6H); LC/MS: 401,2 (M+H); tr de HPLC 1,91 min, condiciones C.

10

Ejemplo 222

(S)-1-(5-(1-(2-hidroxipropil)-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

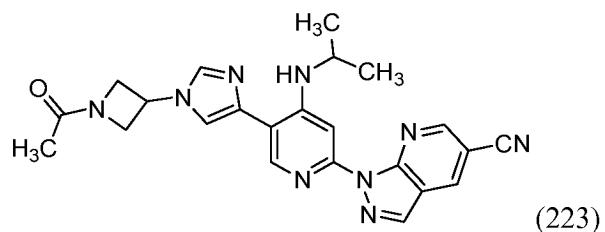


15

A una solución de 1-(5-(1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-indazol-5-carbonitrilo (10 mg, 0,03 mmol) en DMF (0,1 ml) se le añadió (S)-2-metiloxirano (3,4 mg, 0,06 mmol) e hidruro sódico (2,3 mg, 0,06 mmol, 60 %). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el producto se aisló directamente mediante HPLC preparativa para proporcionar (S)-1-(5-(1-(2-hidroxipropil)-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (0,9 mg, 7 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (m, 3H), 8,61 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 4,05-3,77 (m, 4H), 1,28 (m, 6H), 1,10 (m, 3H); LC/MS: 403,2 (M+H); tr de HPLC 1,36 min, condiciones C.

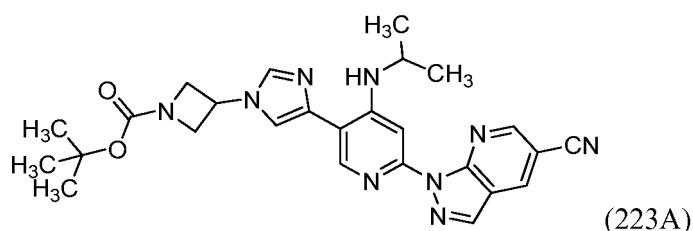
Ejemplo 223

1-(5-(1-(1-acetilazetidin-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



30

Intermedio 223A: 3-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



35

A una solución de 1-(5-(1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (20 mg, 0,06 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió *terc*-butóxido de potasio (6,5 mg, 0,06 mmol) y 3-yodoazetidin-1-carboxilato

de *terc*-butilo (38 mg, 0,134 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se le añadió agua, se agitó y se filtró para dar 3-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (16 mg, 55 % de rendimiento) que se usó directamente en la siguiente etapa.

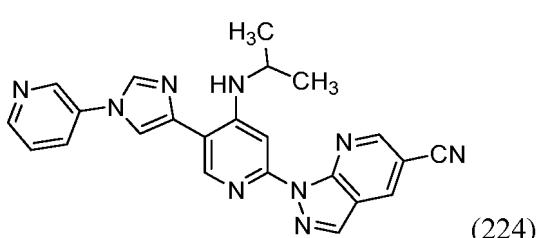
5

Ejemplo 223:

A una solución de 3-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 mg, 10 µmol) en DCM (1 ml), se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró. Se añadió DMF (0,5 ml) seguido de HOBr (1,5 mg, 0,011 mmol), EDCI (2,1 mg, 0,011 mmol), trietilamina (2,5 mg, 0,025 mmol) y ácido acético (0,60 mg, 10 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el producto se purificó directamente mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-(5-(1-(1-acetilazetidin-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (0,7 mg, 15 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (d, J=5,6 Hz, 2H), 8,84 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12-8,0 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,24 (s a, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,45-4,31 (m, 2H), 4,16-4,07 (m, 1H), 3,77 (d, J=6,6 Hz, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,27 (d, J=6,2 Hz, 6H); LC/MS: 442,2 (M+H); tr de HPLC 1,32 min, condiciones C.

Ejemplo 224

1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(piridin-3-il)-1H-imidazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



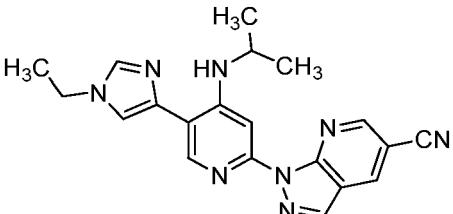
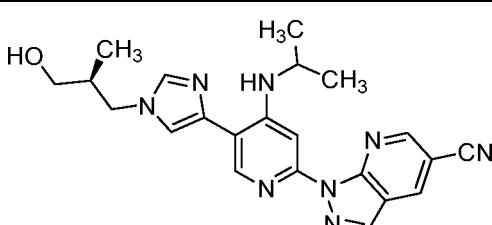
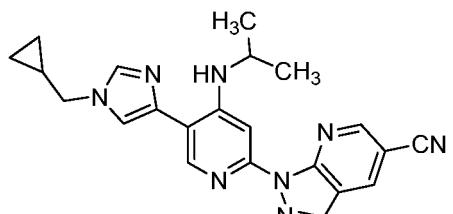
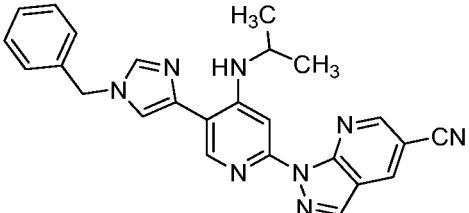
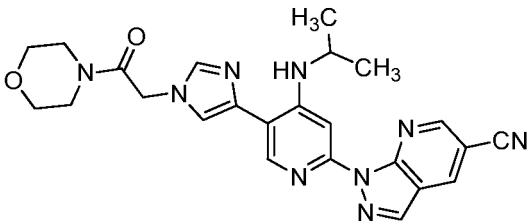
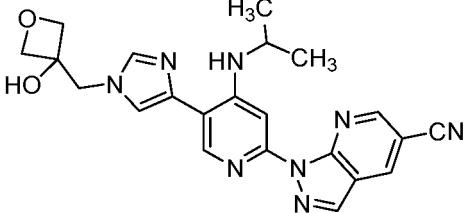
A una solución de 1-(5-(1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (10 mg, 0,03 mmol) en MeOH (0,5 ml), se le añadió 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (6 mg, 0,03 mmol) y Cu₂O (0,80 mg, 5,8 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente al aire durante una noche. El producto se purificó directamente mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(piridin-3-il)-1H-imidazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (0,8 mg, 6 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,12-8,99 (m, 3H), 8,79-8,73 (m, 1H), 8,69-8,59 (m, 3H), 8,57-8,49 (m, 1H), 8,26-8,19 (m, 1H), 7,68-7,58 (m, 1H), 7,26 (s a, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,87-3,75 (m, 1H), 1,30 (d, J=6,1 Hz, 6H); LC/MS: 421,8 (M+); tr de HPLC 1,23 min, condiciones D.

Los ejemplos en la tabla 14 se prepararon usando los métodos indicados para el ejemplo 224 usando los materiales de partida apropiados.

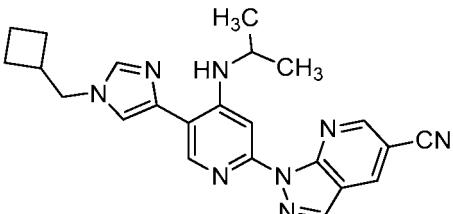
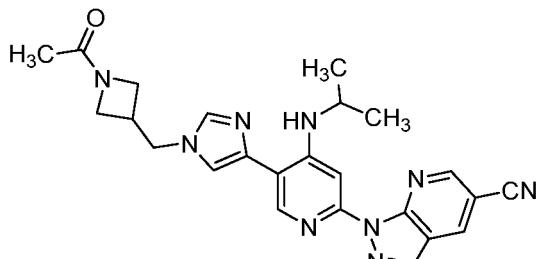
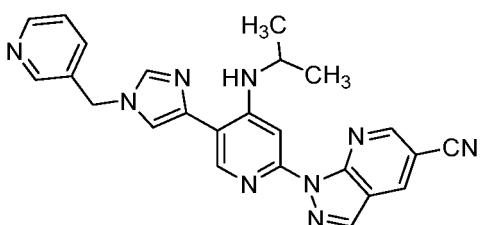
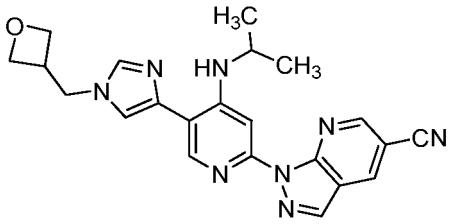
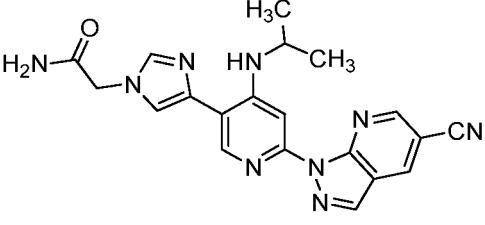
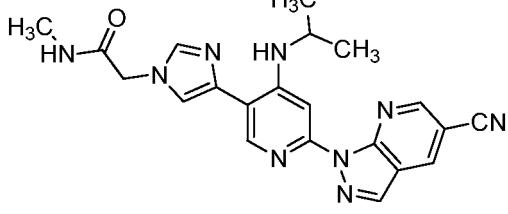
Tabla 14

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
225		1,76	C	387,2
226		1,62	C	409,1

(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
227		1,64	C	373,2
228		1,50	C	417,1
229		1,82	C	399,1
230		1,93	C	435,1
231		1,34	C	472,2
232		1,54	C	429,1

(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
233		1,96	C	413,3
234		1,33	C	456,3
235		1,00	D	436,2
236		1,41	D	415,2
237		1,27	C	402,2
238		1,00	D	416,0

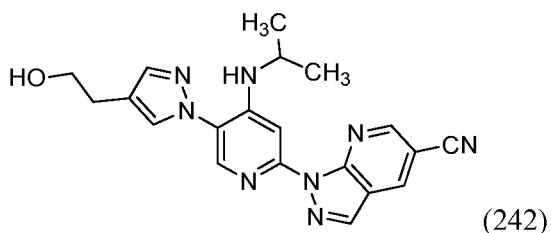
(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
239		1,17	D	436,2
240		1,15	D	431,0
241		1,64	D	463,3

Ejemplo 242

1-(5-(4-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

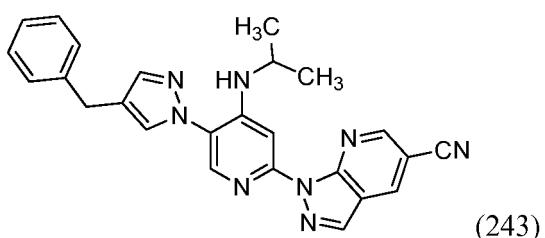
5



En un recipiente de microondas de 20 ml, 1-(5-yodo-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (50 mg, 0,12 mmol), 2-(1H-pirazol-4-il)etanol (13,9 mg, 0,12 mmol), carbonato potásico (51,3 mg, 0,37 mmol) y N1,N2-dimetiletan-1,2-diamina (6,54 mg, 0,074 mmol) se mezclaron en 1,4-dioxano (1 ml) a temperatura ambiente con agitación. Mientras burbujeaba en nitrógeno, se añadió yoduro de cobre (I) (4,71 mg, 0,025 mmol) y la mezcla se tapó y se calentó con agitación a 110 °C durante 5 horas. Despues del enfriamiento, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a alto vacío y el residuo se disolvió en DMF para purificación. El producto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-(5-(4-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (4,4 mg, 8 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,11-8,97 (m, 2H), 8,65 (s a, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,39 (s a, 1H), 7,26 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,76 (s a, 1H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,67-3,59 (m, 2H), 2,67 (t, J=6,9 Hz, 2H), 1,24 (d, J=6,2 Hz, 6H); LC/MS: 389,0 (M+H); tr de HPLC 1,37 min, condiciones C.

Ejemplo 243

1-(5-(4-bencil-1H-pirazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



A una solución de 1-(5-yodo-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (10 mg, 0,025 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml), se le añadió 4-bencil-1H-pirazol (4,70 mg, 0,030 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,13 mg, 1,24 µmol) y Xantphos (1,43 mg, 2,5 µmol). La mezcla se purgó con N₂, después se calentó a 85 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió y el producto se purificó directamente mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-(5-(4-bencil-1H-pirazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (1,0 mg, 9 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (dd, J=11,4, 1,8 Hz, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42-7,25 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,34 (d, J=7,7 Hz, 1H), 3,74 (d, J=7,0 Hz, 1H), 1,21 (d, J=6,3 Hz, 6H); LC/MS: 435,3 (M+H); tr de HPLC 1,76 min, condiciones C.

Los ejemplos en la tabla 15 se prepararon usando los métodos indicados para el ejemplo 243 usando los materiales de partida apropiados.

15

Tabla 15

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
244		2,05	C	387,2
245		1,72	C	422,2
246		1,72	C	359,1
247		1,96	C	413,1

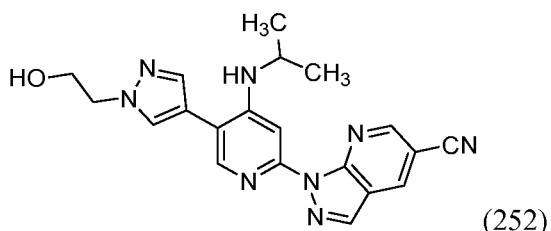
(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
248		1,36	D	370,0
249		1,63	C	422,1
250		1,52	C	384,1
251		1,45	C	402,3

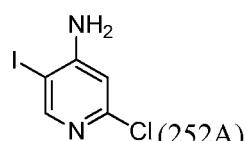
Ejemplo 252

1-(5-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

5



Intermedio 252A: 2-cloro-5-yodopiridin-4-amina



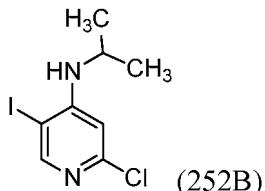
10

A una solución en agitación de 2-cloropiridin-4-amina (5 g, 39 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió NIS (8,75 g, 39 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió y el DMF se eliminó al

vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 10 %/éter de petróleo) para proporcionar 2-cloro-5-yodopiridin-4-amina (4 g, 39 % de rendimiento). LCMS: 254,8 (M⁺). Otra elución con EtOAc al 12 %/éter de petróleo proporcionó 2-cloro-3-yodopiridin-4-amina (4 g, 39 % de rendimiento).

5

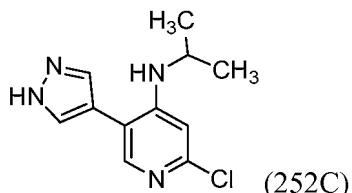
Intermedio 252B: 2-cloro-5-yodo-N-isopropilpiridin-4-amina



- 10 A una solución en agitación de 2-cloro-5-yodopiridin-4-amina (4 g, 15,7 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió NaH (2,26 g, 47,2 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, después se calentó a 80 °C. Se añadió 2-yodopropano (3,14 ml, 31,4 mmol) en 4 ml de DMF gota a gota y el calentamiento continuó 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con hielo picado. El producto se extrajo con DCM (2x20 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (EA al 10 %/éter de petróleo) proporcionó 2-cloro-5-yodo-N-isopropilpiridin-4-amina (2,8 g, 60 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,65-4,63 (m, 1H), 3,75-3,64 (m, 1H), 1,32-1,27 (m, 6H); LC/MS: 296,6 (M⁺).
- 15

Intermedio 252C: 2-cloro-N-isopropil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-amina

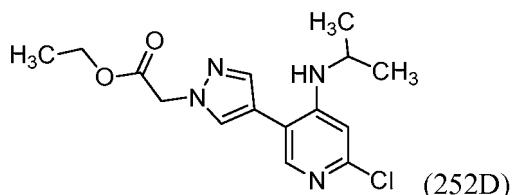
20



- 25 A una solución en agitación de 2-cloro-5-yodo-N-isopropilpiridin-4-amina (500 mg, 1,7 mmol) en DMF (10 ml) y agua (1 ml) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (496 mg, 1,7 mmol) y K₂CO₃ (700 mg, 5,06 mmol). La mezcla se desgasificó mediante burbujeo con nitrógeno durante 2 min y se añadió precatalizador Xphos de 2^a generación (133 mg, 0,169 mmol) y la desgasificación continuó durante otros 2 min. La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. Se añadió EtOAc (150 ml) y la capa orgánica se lavó con agua enfriada con hielo (2x20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 30 %/éter de petróleo) para proporcionar 2-cloro-N-isopropil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-amina (250 mg, 63 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,14 (s a, 1 H) 7,94-8,03 (m, 1 H) 7,80 (s a, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 6,61 (s, 1 H) 5,76 (s, 1 H) 5,29 (d, J=8,53 Hz, 3 H) 3,74 (dc, J=14,37, 6,42 Hz, 1 H) 1,01-1,35 (m, 6 H); LC/MS: 236,9 (M⁺).
- 30

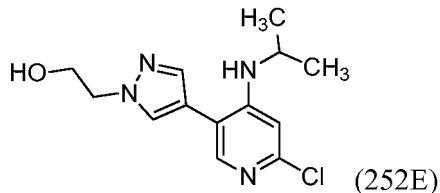
Intermedio 252D: 2-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo

35



- 40 A una solución en agitación de 2-cloro-N-isopropil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-amina (150 mg, 0,63 mmol) en DMF (2 ml), se le añadió Cs₂CO₃ (310 mg, 0,95 mmol) y bromoacetato de etilo (0,085 ml, 0,76 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 15 horas en un tubo cerrado al vacío. La mezcla de reacción se enfrió y se eliminó el DMF. El residuo se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y se lavó con agua enfriada con hielo (2x20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 %/éter de petróleo) para proporcionar 2-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (140 mg, 68 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06 (s, 1 H) 7,81-7,87 (m, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 6,64 (s, 1 H) 5,17-5,24 (m, 1 H) 5,12 (s, 2 H) 4,12-4,25 (m, 2 H) 3,76 (dc, J=14,49, 6,38 Hz, 1 H) 1,20-1,29 (m, 3 H) 1,12-1,18 (m, 6 H); LC/MS: 322,7 (M⁺).
- 45

Intermedio 252E: 2-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)etanol



5 A una solución en agitación de 2-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (140 mg, 0,43 mmol) en THF (6 ml) se le añadió LAH en THF (0,88 ml, 0,88 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución sat. de sulfato sódico, se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó para proporcionar 2-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)etanol (100 mg, 82 % de rendimiento) que se usó directamente en la siguiente etapa.

10

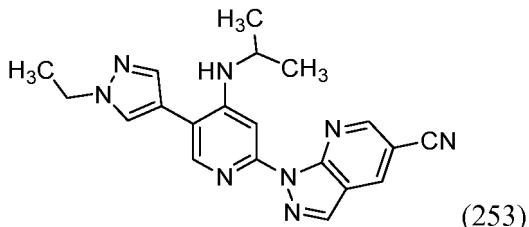
Ejemplo 252:

Una solución en agitación de 2-(4-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)etanol (50 mg, 0,18 mmol), 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (25,7 mg, 0,18 mmol), XANTPHOS (30,9 mg, 0,05 mmol), K₂CO₃ (73,8 mg, 0,534 mmol), LiCl (7,6 mg, 0,18 mmol) y ZnCl₂ (7,3 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se desgasificó con N₂ durante 5 min, después se añadió Pd₂(dba)₃ (50 mg, 0,053 mmol). La mezcla de reacción se volvió a desgasificar durante 5 min, después se calentó a 120 °C durante 20 horas en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite con EtOAc. Los lavados con EtOAc se lavaron con 20 ml de HCl 1,5 N y se trajeron con DCM por (2x20 ml). La capa acuosa se basificó con solución de NaHCO₃ y se extrajo con MeOH al 10 %/cloroformo por (4x50 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El compuesto se volvió a purificar mediante HPLC preparativa y se liofilizó para proporcionar 1-(5-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-4-isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (3 mg, 4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,97 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,84 (d, J=2,01 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 8,02-8,10 (m, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 7,73-7,78 (m, 1 H) 7,62 (s a, 1 H) 4,31-4,39 (m, 2 H) 3,96-4,02 (m, 2 H) 3,90 (dt, J=12,93, 6,34 Hz, 1 H) 1,28-1,36 (m, 6 H); LC/MS: 389,2 (M+H); tr de HPLC 2,59 min, condiciones E.

25

Ejemplo 253

30 1-(5-(1-etyl-1H-pirazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

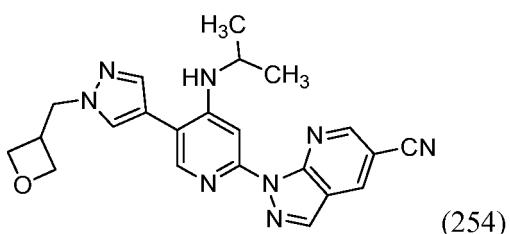


Una mezcla de 1-(5-yodo-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (10 mg, 0,025 mmol), ácido (1-etyl-1H-pirazol-4-il)borónico (3,5 mg, 0,025 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,8 mg, 0,003 mmol) y K₃PO₄ en dioxano (1 ml) se purgó con N₂ y se calentó en un recipiente de microondas cerrado al vacío a 125 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-(5-(1-etyl-1H-pirazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (4,3 mg, 46 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (d, J=11,4 Hz, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,06 (d, J=3,1 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,36 (d, J=7,8 Hz, 1H), 4,20 (c, J=7,2 Hz, 2H), 1,43 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,21 (d, J=6,3 Hz, 6H); LC/MS: 373,2 (M+H); tr de HPLC 1,60 min, condiciones C.

40

Ejemplo 254

45 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

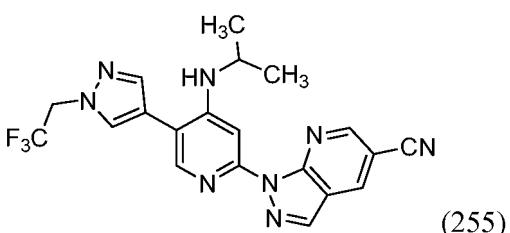


A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (4,8 mg, 0,0255 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió K_2CO_3 (10,3 mg, 0,074 mmol) y 3-(bromometil)oxetano (7,47 mg, 0,05 mmol). La mezcla se purgó con N_2 ,

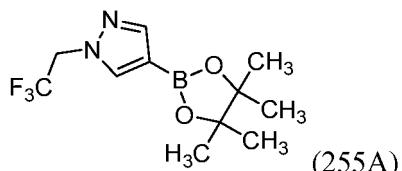
- 5 se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se comprobó mediante LC-MS para confirmar la alquilación del boronato. Después, a la mezcla se le añadió 1-(5-yodo-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (10 mg, 0,025 mmol) y $\text{Pd}(\text{dpff})\text{Cl}_2$ (1,8 mg, 2,5 μmol), se purgó con N_2 y se calentó a 90 °C durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (0,6 mg, 6 % de rendimiento). RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 2H), 8,75-8,58 (m, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,44-7,29 (m, 1H), 5,17-4,96 (m, 1H), 4,59-4,32 (m, 4H), 4,29-3,94 (m, 2H), 2,76-2,61 (m, 1H), 1,24 (d, $J=6,2$ Hz, 6H); LC/MS: 415,1 ($\text{M}+\text{H}$); tr de HPLC 1,42 min, condiciones C.

Ejemplo 255

- 15 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

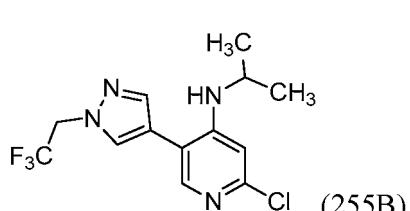


- 20 Intermedio 255A: 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pirazol



- 25 A una solución en agitación de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (400 mg, 2,06 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (1,0 g mg, 3,1 mmol) y triflato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,58 ml, 4,1 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró a sequedad, después se repartió entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,85 (s, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 4,64-4,76 (m, 2 H), 1,32 (s, 12 H).

- 30 Intermedio 255B: 2-cloro-N-isopropil-5-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pirazol-4-il) piridin-4-amina



- 35 A una solución en agitación de 5-bromo-2-cloro-N-isopropilpiridin-4-amina (300 mg, 1,202 mmol) en DMF (10 ml) y agua (1 ml) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pirazol (498 mg, 1,8 mmol) y K_2CO_3 (498 mg, 3,6 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 2 min. Se añadió precatalizador de Xphos de 2^a generación (95 mg, 0,12 mmol) y la mezcla se volvió a desgasificar durante 2 min. La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 3 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró a sequedad, después se repartió entre EtOAc (150 ml) y agua helada (20 ml). Las capas se separaron y la

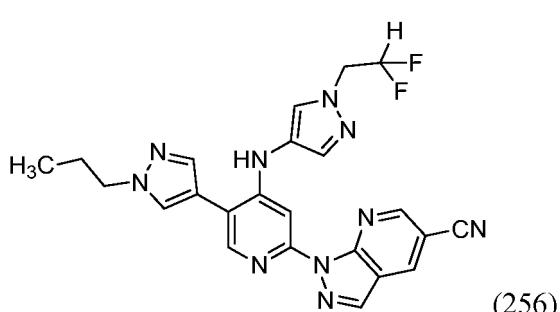
capa orgánica se lavó otra vez con agua fría. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 30 %/éter de petróleo) para proporcionar 2-cloro-N-isopropil-5-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-amina (170 mg, 44 % de rendimiento). LCMS: 319,3 ($\text{M}+\text{H}$).

5 **Ejemplo 255:**

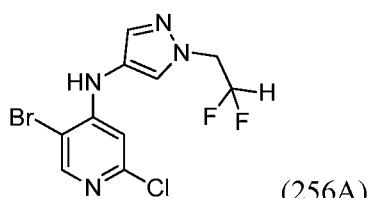
Una solución en agitación de 2-cloro-N-isopropil-5-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-amina (40 mg, 0,13 mmol), 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (18,1 mg, 0,13 mmol), Xantphos (73 mg, 0,13 mmol), K_2CO_3 (52 mg, 0,38 mmol), LiCl (5,3 mg, 0,13 mmol) y ZnCl_2 (5,1 mg, 0,04 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se desgasificó con N_2 durante 5 min. Se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (58 mg, 0,063 mmol) y la mezcla se desgasificó otra vez con N_2 durante 5 min, después se calentó a 120 °C durante 20 horas en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho de celite. El celite se aclaró con 50 ml de EtOAc y los filtrados orgánicos concentrados se purificaron mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (6 mg, 11 % de rendimiento). RMN ^1H : (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,08-8,96 (m, 2H), 8,62 (s a, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13 (d, $J=10,5$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,22 (s a, 1H), 5,38 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,28-5,14 (m, 2H), 3,77 (dc, $J=13,4$, 6,6 Hz, 1H), 1,29-1,18 (m, 6H); LCMS 427,3 ($\text{M}+\text{H}$); tr de HPLC 1,60 min, condiciones E.

20 **Ejemplo 256**

1-(4-((1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pirazol-4-il)amino)-5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

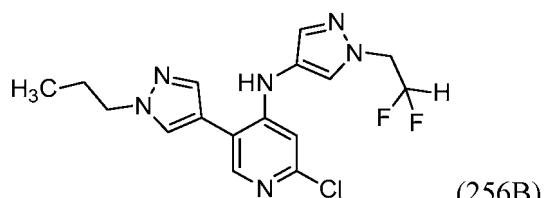


25 Intermedio 256A: 5-bromo-2-cloro-N-(1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-amina



30 A una solución en agitación de 5-bromo-2,4-dicloropiridina (1 g, 4,41 mmol) en DMA (10 ml) se le añadió 1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pirazol-4-amina (0,648 g, 4,41 mmol) y DIPEA (3,08 ml, 17,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 14 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró a sequedad, después se repartió entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 15 %/éter de petróleo) para proporcionar 5-bromo-2-cloro-N-(1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pirazol-4-il) piridin-4-amina (0,55 g, 35 % de rendimiento). RMN ^1H : (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,12-8,28 (m, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 6,13-6,66 (m, 2 H) 4,64 (td, $J=15,11$, 3,40 Hz, 2 H); LCMS 338,9 ($\text{M}+2$).

Intermedio 256B: 2-cloro-N-(1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pirazol-4-il)-5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-amina



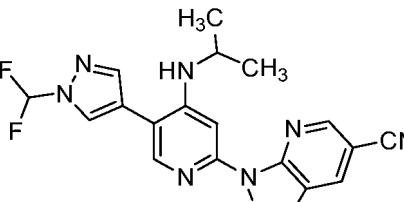
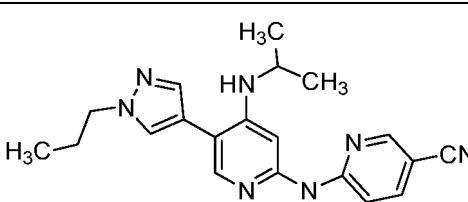
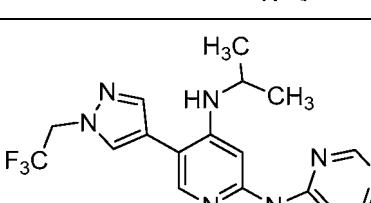
40 A una solución en agitación de 5-bromo-2-cloro-N-(1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-amina (500 mg, 1,481 mmol) en DMF (10 ml) y agua (1 ml) se le añadió 1-propil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

- (350 mg, 1,481 mmol) y K_2CO_3 (614 mg, 4,44 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 2 min. Se añadió precatalizador de Xphos de 2^a generación (117 mg, 0,15 mmol) y la mezcla se volvió a desgasificar durante 2 min. La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 6 horas. Despues del enfriamiento, la mezcla se concentró a sequedad, despues se repartió entre EtOAc (150 ml) y agua helada (20 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó otra vez con agua fría. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 30 %/éter de petróleo) para proporcionar 2-cloro-N-(1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pirazol-4-il)-5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-amina (155 mg, 27 % de rendimiento). RMN ¹H: (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,92-7,99 (m, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,51-7,59 (m, 2 H), 6,51-6,19 (m, 2 H), 4,63 (td, J=15,11, 3,78 Hz, 2 H), 4,05-4,19 (m, 2 H), 1,84 (sxt, J=7,25 Hz, 2 H), 0,80-0,96 (m, 3 H); LCMS: 367,2 (M+H).
- 5 Ejemplo 256:
- Una solución en agitación de 2-cloro-N-(1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pirazol-4-il)-5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-amina (50 mg, 0,136 mmol), 1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-carbonitrilo (20 mg, 0,14 mmol), Xantphos (47 mg, 0,08 mmol), K_2CO_3 (57 mg, 0,41 mmol), LiCl (5,8 mg, 0,14 mmol) y $ZnCl_2$ (5,6 mg, 0,04 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se desgasificó con N_2 durante 5 min. Se añadió $Pd_2(dba)_3$ (37 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se desgasificó otra vez con N_2 durante 5 min, despues se calentó a 120 °C durante 20 horas en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho de celite. El celite se aclaró con 50 ml de EtOAc y los filtrados orgánicos concentrados se purificaron mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-(4-((1-(2,2-difluoroethyl)-1H-pirazol-4-il)amino)-5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (20 mg, 30 % de rendimiento). RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (s, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,20 (s a, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51-7,42 (m, 1H), 6,54-6,19 (m, 1H), 4,64 (td, J=15,2, 3,5 Hz, 2H), 4,19-4,08 (m, 2H), 1,95-1,78 (m, 2H), 0,98-0,84 (m, 3H); LCMS 475,2 (M+H); tr de HPLC 1,66 min, condiciones E.
- 10 25 Los ejemplos en la tabla 16 se prepararon usando los métodos indicados para el ejemplo 256 usando los materiales de partida apropiados.

Tabla 16

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
257		1,82	E	429,2
258		1,88	C	398,8
259		1,58	C	385,2

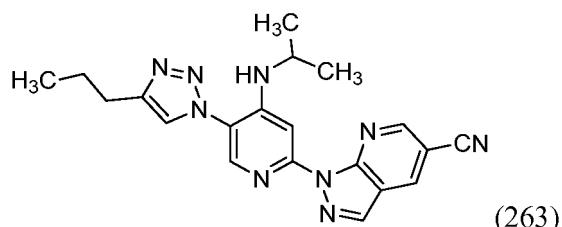
(continuación)

Ej. n. ^º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
260		1,59	C	395,1
261		1,64	C	387,2
262		1,35	E	403,3

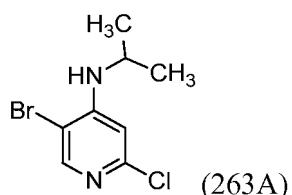
Ejemplo 263

1-(4-(isopropilamino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

5



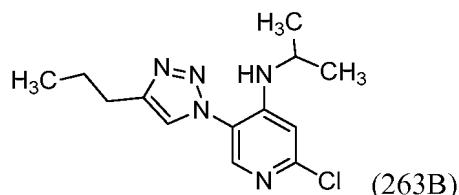
Intermedio 263A: 5-bromo-2-cloro-N-isopropilpiridin-4-amina



10

Una solución en agitación de 5-bromo-2,4-dicloropiridina (3,0 g, 13,22 mmol), isopropilamina (1,7 ml, 19,83 mmol) y base de Hunig (11,6 ml, 66,1 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente se calentó después a 120 °C detrás de un escudo de seguridad durante 4 horas, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con LiCl al 10 % (3 x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc) para proporcionar 5-bromo-2-cloro-N-isopropilpiridin-4-amina (1,29 g, 37 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS *m/z* 249,0 (M+H).

20 Intermedio 263B: 2-cloro-N-isopropil-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-4-amina



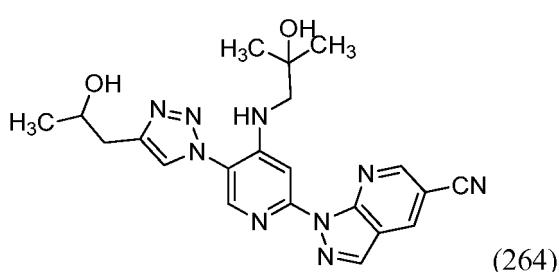
- A una suspensión en agitación de 5-bromo-2-cloro-N-isopropilpiridin-4-amina (100 mg, 0,401 mmol), azida sódica (52,1 mg, 0,801 mmol), ascorbato sódico (7,94 mg, 0,040 mmol), N1,N2-dimetiletan-1,2-diamina (10,60 mg, 0,120 mmol) en etanol (1,4 ml) y H_2O (0,600 ml) a temperatura ambiente se le burbujeó nitrógeno durante 5 minutos, después se añadieron yoduro de cobre (I) (15,26 mg, 0,080 mmol) y pent-1-ina (136 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas, se enfrió a 25 °C y se añadió otros conjunto de reactivos como anteriormente. El calentamiento continuó durante 16 horas punto en el cual se juzgó mediante LCMS que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (2 ml), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó por MPLC (hexanos/EtOAc) para proporcionar 2-cloro-N-isopropil-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-4-amina (46 mg, 37 % de rendimiento). LCMS 252,2 (M-N2)⁺.

Ejemplo 263:

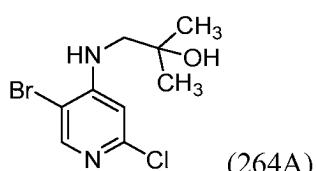
- En un recipiente de microondas de 20 ml, una mezcla de 2-cloro-N-isopropil-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-4-amina (24 mg, 0,086 mmol), 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (18,55 mg, 0,129 mmol) y fosfato potásico, tribásico (54,6 mg, 0,257 mmol) en dioxano (1 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 minutos. En un recipiente separado, una mezcla en agitación, desgasificada, de tetrametil t-BuXphos (9,07 mg, 0,019 mmol) y Pd₂(dba)₃ (7,86 mg, 8,58 μ mol) en 5:1 tolueno/dioxano (0,5 ml) se calentó a 120 °C durante 3 minutos. Después de enfriar esta mezcla a temperatura ambiente, esta se añadió al recipiente que contenía la mezcla de reacción y el recipiente se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó con agitación a 90 °C durante 18 horas punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (2 ml), se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, TFA (15 mg, 34 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,66 (s a, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (s a, 1H), 7,50 (s a, 1H), 6,58 (d, J =7,3 Hz, 1H), 3,87-3,76 (m, 1H), 2,72 (t, J =7,5 Hz, 2H), 1,72 (sxt, J =7,4 Hz, 2H), 1,23 (d, J =6,3 Hz, 6H), 0,99 (t, J =7,3 Hz, 3H). LCMS 388,3 (M+H)⁺. tr de HPLC 1,65 min, condiciones C.

Ejemplo 264

- 1-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-5-(4-(2-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

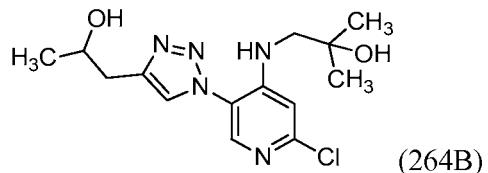


- Intermedio 264A: 1-((5-bromo-2-cloropiridin-4-il)amino)-2-metilpropan-2-ol



- Una solución en agitación de 5-bromo-2,4-dicloropiridina (500 mg, 2,20 mmol), 1-amino-2-metilpropan-2-ol (196 mg, 2,20 mmol) y base de Hunig (1,155 ml, 6,61 mmol) en DMA (10 ml) a temperatura ambiente se calentó después a 100 °C detrás de un escudo de seguridad, durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con LiCl al 10 % (3 x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 1-((5-bromo-2-cloropiridin-4-il)amino)-2-metilpropan-2-ol (650 mg, 1,744 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un aceite de color ámbar. LCMS *m/z* 278,8 (M+H).

Intermedio 264B: 1-((2-cloro-5-(4-(2-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-4-il)amino)-2-metilpropan-2-ol



- 5 A una suspensión en agitación de 1-((5-bromo-2-cloropiridin-4-il)amino)-2-metilpropan-2-ol (400 mg, 1,43 mmol), azida sódica (98 mg, 1,50 mmol), ascorbato sódico (28,3 mg, 0,14 mmol), (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexan-1,2-diamina (30,5 mg, 0,22 mmol) en DMSO (10 ml) y H₂O (2 ml) a temperatura ambiente se le burbujeó nitrógeno durante 5 minutos, después se mezclaron juntos a temperatura ambiente yoduro de cobre (I) (27,2 mg, 0,14 mmol) y pent-4-in-2-ol (120 mg, 1,43 mmol) con agitación. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos y después se calentó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se añadió otro conjunto de reactivos como anteriormente. El calentamiento a 70 °C continuó durante 16 horas, punto en el cual se juzgó que la reacción se había completado mediante LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (3 x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 1-((2-cloro-5-(4-(2-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-4-il)amino)-2-metilpropan-2-ol (74 mg, 11 % de rendimiento). LCMS 326,0 (M+H)⁺.
- 10
- 15 Ejemplo 264:

- En un recipiente de microondas de 20 ml, una mezcla de 1-((2-cloro-5-(4-(2-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-4-il)amino)-2-metilpropan-2-ol (60 mg, 0,184 mmol), 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (26,5 mg, 0,184 mmol) y fosfato de potasio, tribásico (117 mg, 0,552 mmol) en dioxano (1 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 minutos. En un recipiente separado, una mezcla en agitación, desgasificada de tetrametil t-BuXphos (19,48 mg, 0,041 mmol) y Pd₂(dba)₃ (16,86 mg, 0,018 mmol) en 5:1 de tolueno/dioxano (0,5 ml) se calentó a 120 °C durante 3 minutos. Después de enfriar esta mezcla a temperatura ambiente, esta se añadió al recipiente que contenía la mezcla de reacción y el recipiente se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó con agitación a 90 °C durante 18 horas punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (2 ml), se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-5-(4-(2-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, TFA (15 mg, 13 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (d, J=18,0 Hz, 2H), 8,67 (s a, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,41 (s a, 1H), 7,53 (s a, 1H), 6,87 (s a, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,21 (d, J=5,2 Hz, 2H), 2,93-2,70 (m, 3H), 2,55 (s, 2H), 1,16 (s, 9H). LCMS 434,2 (M+H)⁺. tr de HPLC 1,02 min, condiciones C.
- 20
- 25
- 30

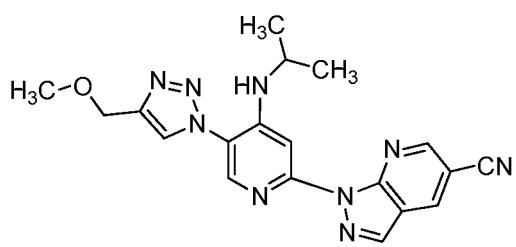
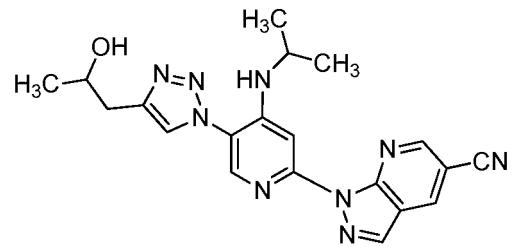
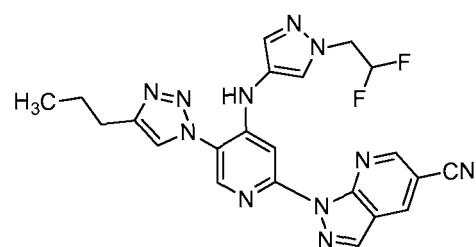
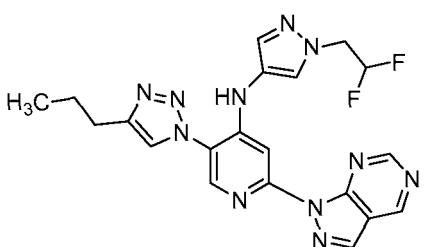
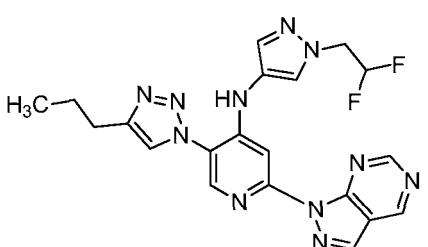
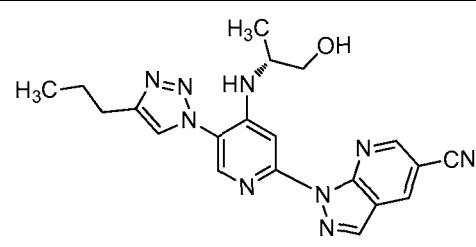
Los ejemplos en la tabla 17 se prepararon usando los métodos indicados anteriormente usando el material de partida apropiado.

35

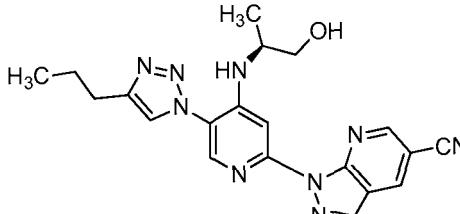
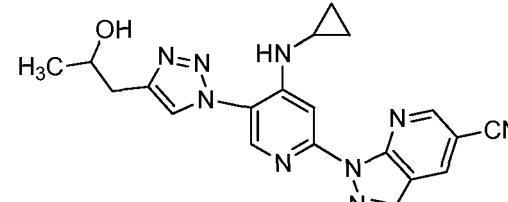
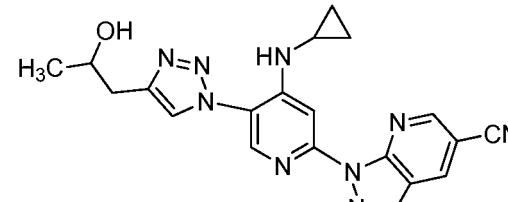
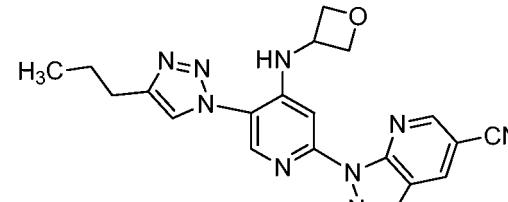
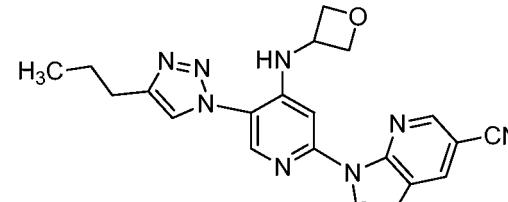
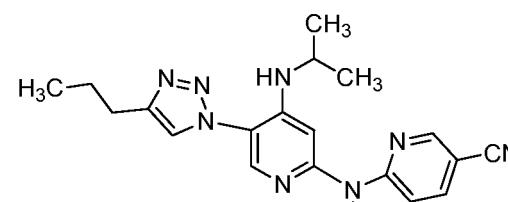
Tabla 17

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
265 enantiómero individual		1,22	C	404,2
266		1,85	C	414,1

(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
267		1,39	C	390,2
268		1,22	C	404,2
269		1,40	C	476,2
270		1,22	C	452,2
271		1,34	C	452,0
272		1,28	C	404,2

(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
273		1,28	C	404,0
274 enantiómero individual		1,02	G	402,1
275 enantiómero individual		0,52	D	402,1
276		1,29	C	402,0
277		1,4	C	402,2
278		1,98	C	388,2

(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
279		1,39	C	379,3
280		1,53	C	403,3
281		1,21	C	417,3
282		1,92	C	397,1
283		1,46	C	430,1
284		1,40	C	390,2

(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
285		1,43	C	404,1
286		1,43	C	404,2
287		1,38	C	418,0
288		1,35	C	404,2
289 enantiómero individual		1,53	C	406,1
290 enantiómero individual		1,62	C	406,1

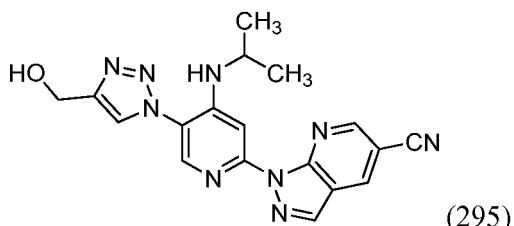
(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
291 enantiómero individual		1,53	C	406,1
292 enantiómero individual		1,62	C	406,1
293 enantiómero individual		1,24	C	397,2
294		1,65	C	403,3

Ejemplo 295

1-(5-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropylamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

5



A una suspensión en agitación de 1-(5-yodo-4-(isopropylamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (50 mg, 0,124 mmol), azida sódica (8,44 mg, 0,130 mmol), ascorbato sódico (2,450 mg, 0,012 mmol), (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexan-1,2-diamina (2,64 mg, 0,019 mmol) en DMSO (2 ml) y H₂O (0,400 ml) a temperatura ambiente se le burbujeó nitrógeno durante 5 minutos, después se añadieron yoduro de cobre (I) (2,356 mg, 0,012 mmol) y prop-2-in-1-ol (6,93 mg, 0,124). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (2 ml), se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc) para proporcionar 1-(5-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropylamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (10 mg, 19 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (d, J=18,3 Hz, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,48 (d, J=7,4 Hz, 1H), 5,45 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,65 (d, J=5,4 Hz, 2H), 3,87-3,75 (m, 1H), 1,21 (d, J=6,3 Hz,

6H). LCMS 376,2 (M+H)⁺. tr de HPLC 1,13 min, condiciones C.

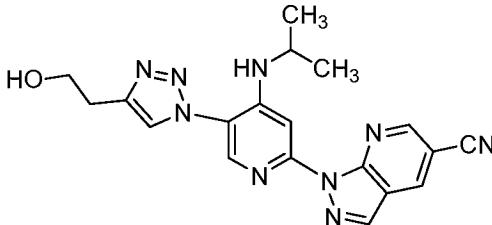
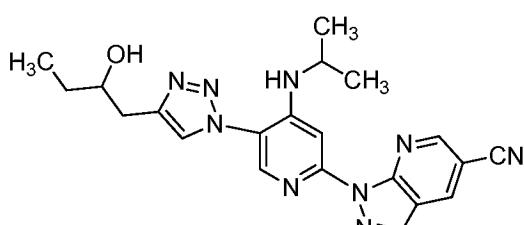
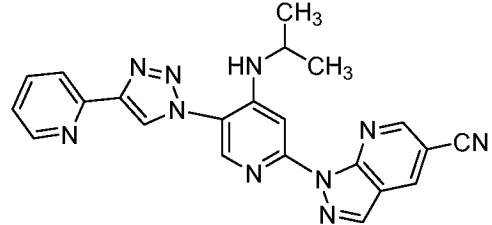
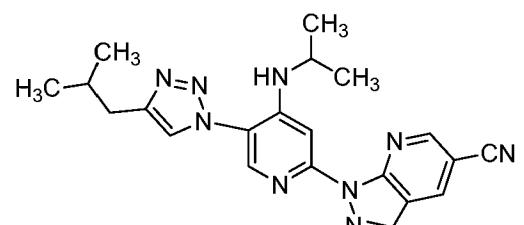
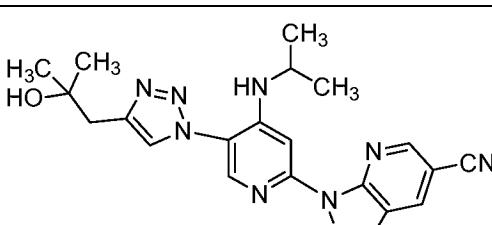
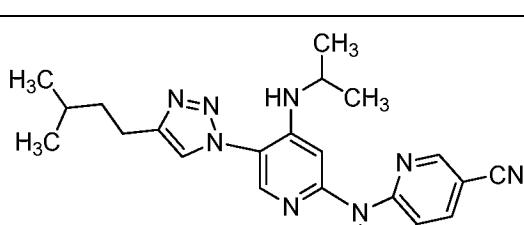
Los ejemplos en la tabla 18 se prepararon usando los métodos indicados para el ejemplo 295 usando los materiales de partida apropiados.

5

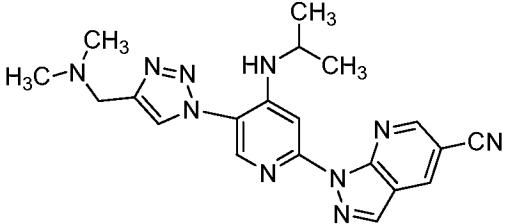
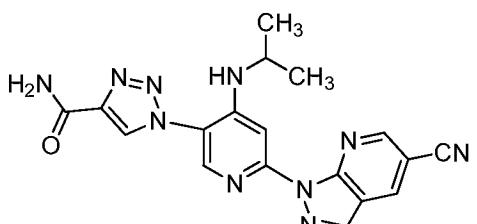
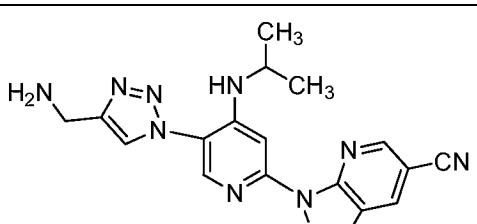
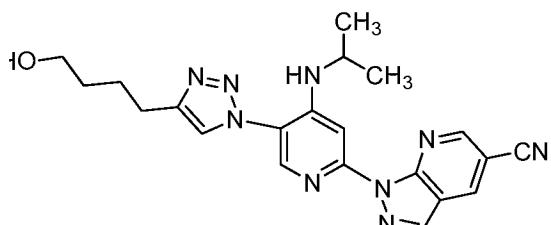
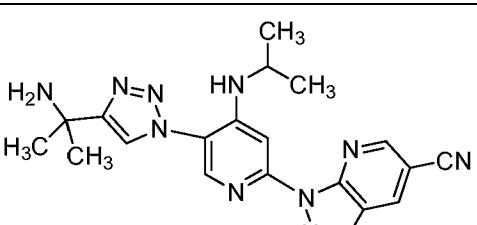
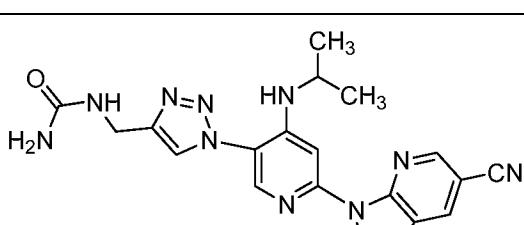
Tabla 18

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
296		1,22	C	404,2
297		1,77	D	421,9
298		1,17	D	404,2
299		1,48	C	423,1
300		1,42	D	386,1
301		1,25	C	445,1

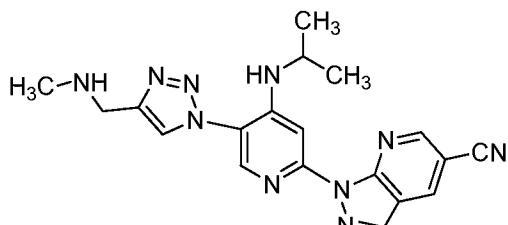
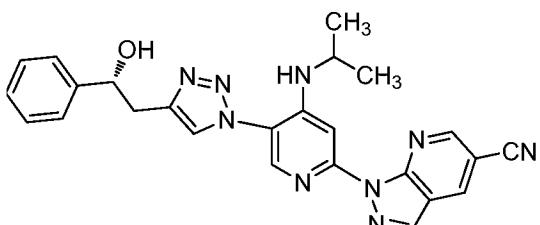
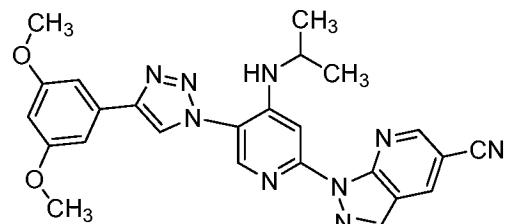
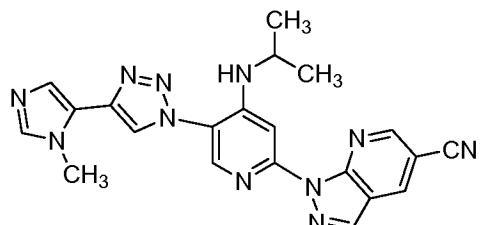
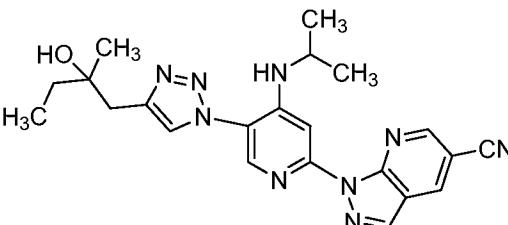
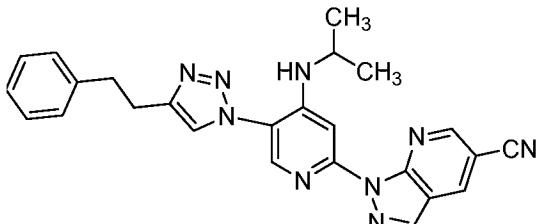
(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
302		1,13	C	390,2
303		1,47	C	418,3
304		1,54	C	423,0
305		1,60	D	402,1
306		1,29	C	418,1
307		2,08	C	416,3

(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
308		0,96	D	403,3
309		1,29	C	389,2
310		1,21	C	375,2
311		1,60	C	418,2
312		1,03	C	403,1
313		0,95	D	418,2

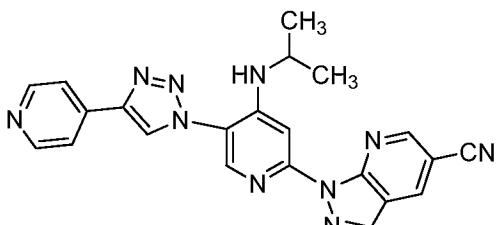
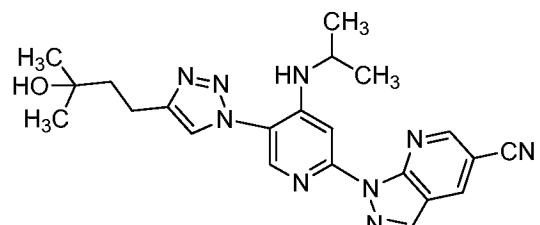
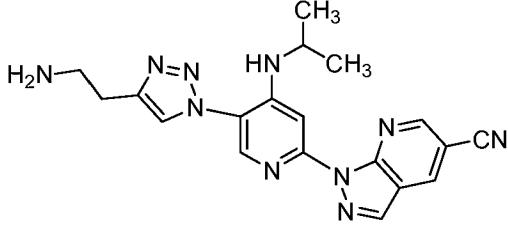
(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
314		0,97	C	389,0
315		1,39	D	466,1
316		1,89	C	482,1
317		1,32	C	426,0
318		1,51	C	432,3
319		2,00	C	450,3

(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
320		1,84	C	402,1
321		1,34	C	399,0
322		1,43	C	418,0
323		1,54	C	413,2
324		1,12	D	431,1
325		1,32	D	374,0

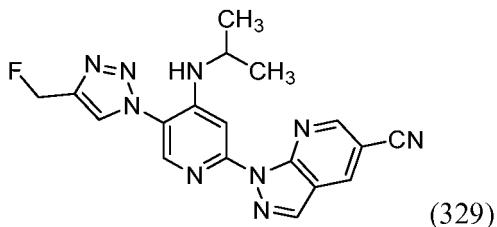
(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
326		1,56	C	423,2
327		1,43	C	432,0
328		0,91	D	389,2

Ejemplo 329

1-(5-(4-(fluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

5

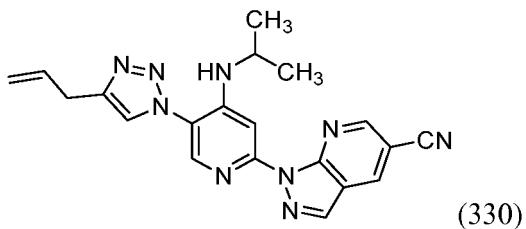


Una suspensión en agitación de 1-(5-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (8 mg, 0,021 mmol) en diclorometano anhídrico (10 ml), en atmósfera de nitrógeno, se enfrió a -78 °C y se trató con DAST (0,08 ml, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante 5 horas, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. Se añadió metanol cuidadosamente para inactivar la reacción y después se concentraron los contenidos. El producto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 1-(5-(4-(fluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (3,2 mg, 38 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (d, J=16,4 Hz, 2H), 8,78 (s a, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,47 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,68-5,50 (m, 2H), 3,86-3,75 (m, 1H), 1,21 (d, J=6,3 Hz, 6H). LCMS 378,0 (M+H)⁺. tr de HPLC 1,46 min, condiciones C.

Ejemplo 330

20

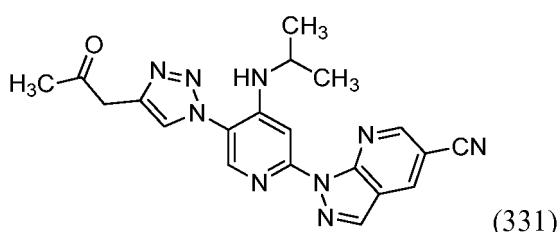
1-(5-(4-alil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



Una suspensión en agitación de 1-(5-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (8 mg, 0,021 mmol) en diclorometano anhídrico (10 ml), en atmósfera de nitrógeno, 5 se enfrió a -78 °C y se trató con DAST (0,080 ml, 0,609 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante 5 horas, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. Se añadió metanol cuidadosamente para inactivar la reacción y después se concentraron los contenidos. El producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-(5-(4-(fluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (3,2 mg, 38 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (d, J=16,4 Hz, 2H), 8,78 (s a, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,47 (d, J=7,6 Hz, 1H), 10 5,68-5,50 (m, 2H), 3,86-3,75 (m, 1H), 1,21 (d, J=6,3 Hz, 6H). LCMS 378,0 (M+H)⁺. tr de HPLC 1,46 min, condiciones C.

Ejemplo 331

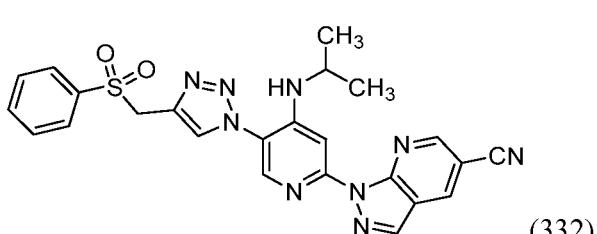
15 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(2-oxopropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



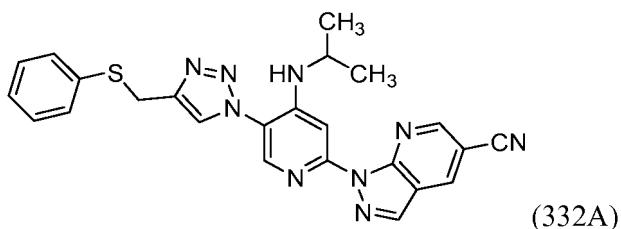
20 En un vial de 2 dram, una suspensión en agitación de 1-(5-(4-(2-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (110 mg, 0,273 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató con peryodinano de Dess-Martin (173 mg, 0,409 mmol). El vial se llenó con nitrógeno, se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió bicarbonato sódico saturado (0,5 ml) y la mezcla se agitó hasta que cesó la evolución de gas. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(2-oxopropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (110 mg, 100 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (d, J=18,0 Hz, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,50 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,86-3,75 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,22 (d, J=6,2 Hz, 6H). LCMS 402,2 (M+H)⁺. tr de HPLC 1,37 min, condiciones C.

Ejemplo 332

30 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-((fenilsulfonil)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



35 Intermedio 332A: 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-((feniltio)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



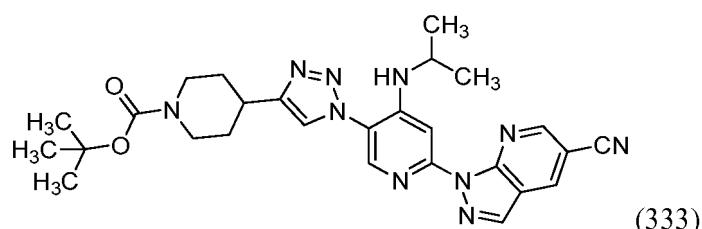
A una suspensión en agitación de 1-(5-yodo-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (50 mg, 0,124 mmol), azida sódica (8,44 mg, 0,130 mmol), ascorbato sódico (2,45 mg, 0,012 mmol), (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexan-1,2-diamina (2,64 mg, 0,019 mmol) en DMSO (2 ml) y H₂O (0,4 ml) a temperatura ambiente se le burbujeó nitrógeno durante 5 minutos, después se mezclaron yoduro de cobre (I) (2,36 mg, 0,012 mmol) y fenil(prop-2-in-1-il)sulfano (18,34 mg, 0,124 mmol) juntos a temperatura ambiente con agitación. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos y la agitación a temperatura ambiente continuó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (3 x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-((feniltio)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (50 mg, 78 % de rendimiento). LCMS 468,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 332:

A una suspensión en agitación de 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-((feniltio)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (50 mg, 0,107 mmol) en MeOH (7 ml) a temperatura ambiente, después enfriada a 0 °C, se le añadió Oxone (131 mg, 0,214 mmol) y agua (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió más Oxone (131 mg, 0,214 mmol) como anteriormente. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. Los sólidos se recogieron y se aclararon con metanol y se desecharon. El filtrado se concentró para proporcionar 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-((fenilsulfonil)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (15 mg, 28 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (d, J=17,2 Hz, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,82 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 6,30 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,78 (dd, J=13,0, 6,5 Hz, 1H), 1,19 (d, J=6,2 Hz, 6H). LCMS 499,9 (M+H)⁺. tr de HPLC 1,77 min, condiciones C.

Ejemplo 333

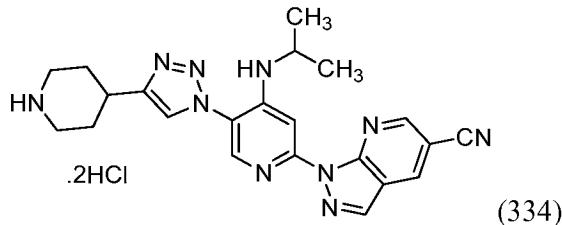
4-(1-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una suspensión en agitación de 1-(5-yodo-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (500 mg, 1,237 mmol), azida sódica (84 mg, 1,3 mmol), ascorbato sódico (24,5 mg, 0,124 mmol), (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexan-1,2-diamina (26,4 mg, 0,186 mmol), en DMSO (6 ml) y H₂O (1,2 ml) a temperatura ambiente se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos, después se añadieron yoduro de cobre (I) (23,56 mg, 0,124 mmol) y 4-ethinilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (259 mg, 1,237 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, punto en el cual se juzgó por LCMS que estaba incompleta. Se añadió otro conjunto de reactivos y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas, punto en el cual se juzgó que la reacción se había completado mediante LCMS. Se añadió acetato de etilo y los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3 x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc) para proporcionar 4-(1-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (165 mg, 23 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (d, J=12,6 Hz, 2H), 8,66 (s a, 1H), 8,47 (s a, 1H), 8,35 (s a, 1H), 7,50 (s a, 1H), 6,61 (s a, 1H), 5,76 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,99 (s a, 2H), 3,81 (d, J=7,0 Hz, 1H), 3,30, 2,97 (s a, 2H), 2,02 (d, J=11,7 Hz, 2H), 1,57 (d, J=13,1 Hz, 2H), 1,42 (d, J=2,4 Hz, 9H), 1,24 (s a, 6H). LCMS 529,2 (M+H)⁺. tr de HPLC 1,61 min, condiciones G.

Ejemplo 334

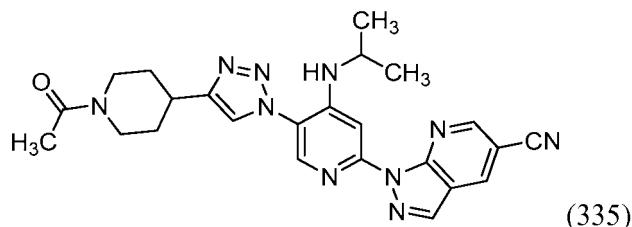
1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, 2 HCl



5 A una solución en agitación a temperatura ambiente de 4-(1-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (160 mg, 0,303 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,757 ml, 3,03 mmol). Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, 2 HCl (150 mg, 89 % de rendimiento). LCMS 429,1 (M+H)⁺. tr de HPLC 0,47 min, condiciones D.

10 Ejemplo 335

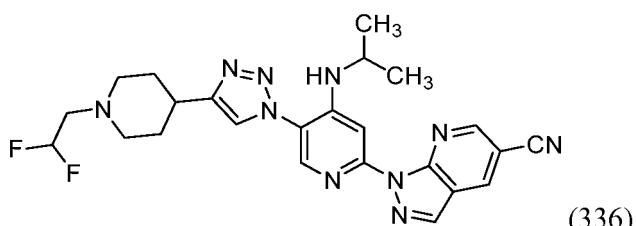
1-(5-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



15 A una suspensión en agitación de 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, 2 HCl (20 mg, 0,040 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió trietilamina (0,017 ml, 0,120 mmol) seguido de anhídrido acético (4,14 µl, 0,044 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (2 ml), se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-(5-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (13 mg, 65 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (d, J=15,3 Hz, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,61 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,40 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,95-3,75 (m, 2H), 3,22 (t, J=11,7 Hz, 1H), 3,07 (t, J=11,4 Hz, 1H), 2,81-2,69 (m, 1H), 2,03 (s, 4H), 1,71-1,59 (m, 1H), 1,58-1,45 (m, 1H), 1,23 (d, J=6,3 Hz, 6H). LCMS 471,2 (M+H)⁺. tr de HPLC 1,59 min, condiciones C.

Ejemplo 336

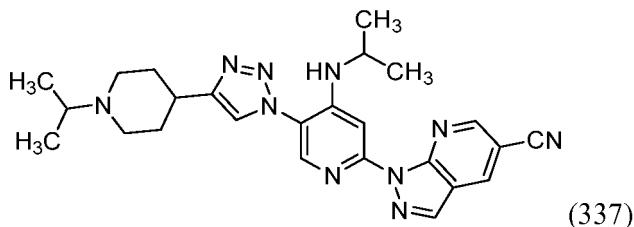
30 1-(5-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



35 A una suspensión en agitación de 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, 2 HCl (20 mg, 0,040 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió carbonato potásico (5,51 mg, 0,040 mmol) seguido de 1,1-difluoro-2-yodoetano (7,66 mg, 0,040 mmol). Después de agitar durante 1 h la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 hora y después se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. El producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-(5-(4-(1-(2,2-difluoroethyl)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (3,9 mg, 19 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (d, J=15,7 Hz, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,63 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,29-6,00 (m, 1H), 3,87-3,76 (m, 1H), 3,45 (s a, 1H), 2,98 (d, J=10,9 Hz, 2H), 2,83-2,70 (m, 2H), 2,32 (t, J=11,1 Hz, 2H), 2,00 (d, J=11,9 Hz, 2H), 1,79-1,66 (m, 2H), 1,23 (d, J=6,3 Hz, 6H). LCMS 493,3 (M+H)⁺. tr de HPLC 1,72 min, condiciones C.

Ejemplo 337

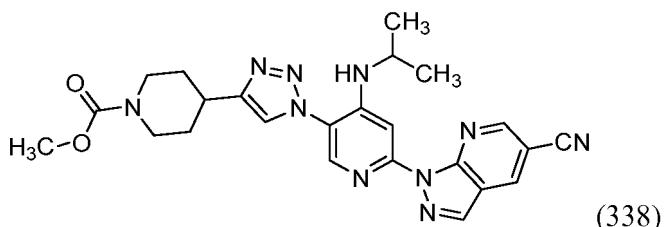
5 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(1-isopropilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



10 A una suspensión en agitación de 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, 2 HCl (20 mg, 0,040 mmol), se le añadió acetona (0,012 ml, 0,160 mmol), acetato sódico (9,82 mg, 0,120 mmol), cianoborohidruro sódico (5,01 mg, 0,080 mmol) y metanol (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. Se añadió NaOH 1 N (algunas gotas) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se filtró, se concentró, y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(1-isopropilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (19 mg, 100 % de rendimiento). LCMS 471,1 ($M+H$)⁺. tr de HPLC 1,09 min, condiciones D.

Ejemplo 338

20 4-(1-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de metilo



25 A una suspensión en agitación de 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, 2 HCl (20 mg, 0,040 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió trietilamina (0,011 ml, 0,080 mmol) seguido de cloroformiato de metilo (3,09 μ l, 0,040 mmol). La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(1-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de metilo (12 mg, 62 % de rendimiento).

30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,11-8,98 (m, 2H), 8,66 (s a, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (s a, 1H), 7,49 (s a, 1H), 6,62 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,03 (s a, 3H), 3,86-3,76 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,07-2,98 (m, 2H), 2,04 (d, J=11,5 Hz, 2H), 1,59 (cd, J=12,2, 4,1 Hz, 2H), 1,23 (d, J=6,4 Hz, 6H). LCMS 487,2 ($M+H$)⁺. tr de HPLC 1,61 min, condiciones C.

35 Los ejemplos en la tabla 19 se prepararon usando los métodos indicados anteriormente usando el material de partida apropiado.

Tabla 19

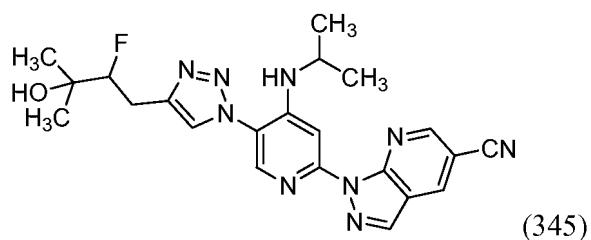
Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
339		1,25	C	443,1

(continuación)

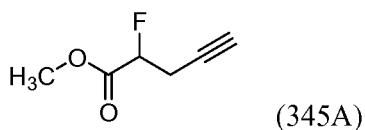
Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
340		0,5	D	443,1
341		1,41	C	485,0
342		1,62	G	543,2
343		1,24	C	485,1
344		1,61	C	501,0

Ejemplo 345

5 (\pm)-1-(5-(4-(2-fluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (racémico)



Intermedio 345A: 2-fluoropent-4-inoato de metilo



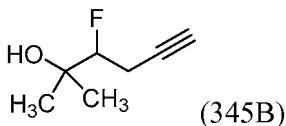
En un recipiente de microondas de 20 ml, una mezcla de 2-fluoromalonato de dimetilo (900 mg, 6,0 mmol) en DMA (5 ml) a temperatura ambiente con agitación, se trató con la adición lenta de hidruro sódico (240 mg, 6 mmol, 60%) a 0 °C. Se agitó la mezcla durante 10 minutos, después se añadió 3-bromoprop-1-ino (743 mg, 5,0 mmol, 80 % en xilenos) y la mezcla se agitó vigorosamente a 25 °C durante 1,5 horas. La TLC mostró el consumo del bromuro. Se situó una aguja de jeringa a través del septo para permitir ventilar los gases, después la mezcla se calentó a 90 °C durante 20 horas. La reacción se interrumpió con la adición cuidadosa en atmósfera de nitrógeno de solución de NH₄Cl (0,5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ para dar unos pocos ml de un aceite de color pardo en forma de producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en acetato de etilo y se aclaró 3 veces con LiCl al 10 % para eliminar el DMA. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y después se concentró para dar un aceite de color ámbar que se purificó sobre gel de sílice en de 9:1 a 3:1 de hexanos/EtOAc para proporcionar 2-fluoropent-4-inoato de metilo (600 mg, 69 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,84 (s, 3H), 2,92-2,74 (m, 2H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,27 (d, J=5,3 Hz, 1H). LCMS 130,2 (M+H)⁺.

5 Se agitó la mezcla durante 10 minutos, después se añadió 3-bromoprop-1-ino (743 mg, 5,0 mmol, 80 % en xilenos) y la mezcla se agitó vigorosamente a 25 °C durante 1,5 horas. La TLC mostró el consumo del bromuro. Se situó una aguja de jeringa a través del septo para permitir ventilar los gases, después la mezcla se calentó a 90 °C durante 20 horas. La reacción se interrumpió con la adición cuidadosa en atmósfera de nitrógeno de solución de NH₄Cl (0,5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ para dar unos pocos ml de un aceite de color pardo en forma de producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en acetato de etilo y se aclaró 3 veces con LiCl al 10 % para eliminar el DMA. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y después se concentró para dar un aceite de color ámbar que se purificó sobre gel de sílice en de 9:1 a 3:1 de hexanos/EtOAc para proporcionar 2-fluoropent-4-inoato de metilo (600 mg, 69 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,84 (s, 3H), 2,92-2,74 (m, 2H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,27 (d, J=5,3 Hz, 1H). LCMS 130,2 (M+H)⁺.

10 Se agitó la mezcla durante 10 minutos, después se añadió 3-bromoprop-1-ino (743 mg, 5,0 mmol, 80 % en xilenos) y la mezcla se agitó vigorosamente a 25 °C durante 1,5 horas. La TLC mostró el consumo del bromuro. Se situó una aguja de jeringa a través del septo para permitir ventilar los gases, después la mezcla se calentó a 90 °C durante 20 horas. La reacción se interrumpió con la adición cuidadosa en atmósfera de nitrógeno de solución de NH₄Cl (0,5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ para dar unos pocos ml de un aceite de color pardo en forma de producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en acetato de etilo y se aclaró 3 veces con LiCl al 10 % para eliminar el DMA. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y después se concentró para dar un aceite de color ámbar que se purificó sobre gel de sílice en de 9:1 a 3:1 de hexanos/EtOAc para proporcionar 2-fluoropent-4-inoato de metilo (600 mg, 69 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,84 (s, 3H), 2,92-2,74 (m, 2H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,27 (d, J=5,3 Hz, 1H). LCMS 130,2 (M+H)⁺.

15 Se agitó la mezcla durante 10 minutos, después se añadió 3-bromoprop-1-ino (743 mg, 5,0 mmol, 80 % en xilenos) y la mezcla se agitó vigorosamente a 25 °C durante 1,5 horas. La TLC mostró el consumo del bromuro. Se situó una aguja de jeringa a través del septo para permitir ventilar los gases, después la mezcla se calentó a 90 °C durante 20 horas. La reacción se interrumpió con la adición cuidadosa en atmósfera de nitrógeno de solución de NH₄Cl (0,5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ para dar unos pocos ml de un aceite de color pardo en forma de producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en acetato de etilo y se aclaró 3 veces con LiCl al 10 % para eliminar el DMA. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y después se concentró para dar un aceite de color ámbar que se purificó sobre gel de sílice en de 9:1 a 3:1 de hexanos/EtOAc para proporcionar 2-fluoropent-4-inoato de metilo (600 mg, 69 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,84 (s, 3H), 2,92-2,74 (m, 2H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,27 (d, J=5,3 Hz, 1H). LCMS 130,2 (M+H)⁺.

Intermedio 345B: 3-fluoro-2-metilhex-5-in-2-ol



Se disolvió 2-fluoropent-4-inoato de metilo (350 mg, 2,7 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente con agitación en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de metilmagnesio 3 M en THF (1,97 ml, 5,9 mmol) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla se dejó calentar lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió cuidadosamente en atmósfera de nitrógeno con una solución saturada de NH₄Cl, después se extrajo 2 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar 3-fluoro-2-metilhex-5-in-2-ol (350 mg, 50 % de rendimiento) de un aceite de color ámbar claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,29 (s, 1H), 3,78-3,68 (m, 2H), 2,67-2,51 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 3H), 1,29-1,19 (m, 3H). LCMS 130,2 (M+H)⁺.

20 Se disolvió 2-fluoropent-4-inoato de metilo (350 mg, 2,7 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente con agitación en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de metilmagnesio 3 M en THF (1,97 ml, 5,9 mmol) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla se dejó calentar lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió cuidadosamente en atmósfera de nitrógeno con una solución saturada de NH₄Cl, después se extrajo 2 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar 3-fluoro-2-metilhex-5-in-2-ol (350 mg, 50 % de rendimiento) de un aceite de color ámbar claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,29 (s, 1H), 3,78-3,68 (m, 2H), 2,67-2,51 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 3H), 1,29-1,19 (m, 3H). LCMS 130,2 (M+H)⁺.

25 Se disolvió 2-fluoropent-4-inoato de metilo (350 mg, 2,7 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente con agitación en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de metilmagnesio 3 M en THF (1,97 ml, 5,9 mmol) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla se dejó calentar lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió cuidadosamente en atmósfera de nitrógeno con una solución saturada de NH₄Cl, después se extrajo 2 veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar 3-fluoro-2-metilhex-5-in-2-ol (350 mg, 50 % de rendimiento) de un aceite de color ámbar claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,29 (s, 1H), 3,78-3,68 (m, 2H), 2,67-2,51 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 3H), 1,29-1,19 (m, 3H). LCMS 130,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 345:

Una suspensión en agitación de 1-(5-yodo-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (155 mg, 0,38 mmol), azida sódica (26 mg, 0,40 mmol), ascorbato sódico (7,61 mg, 0,04 mmol) y (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexan-1,2-diamina (8,2 mg, 0,06 mmol) se mezcló en DMSO (4 ml) y H₂O (0,8 ml) con agitación a temperatura ambiente. Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 5 minutos, después se añadieron yoduro de cobre (I) (7,32 mg, 0,038 mmol) y 3-fluoro-2-metilhex-5-in-2-ol (50 mg, 0,38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, punto en el cual se juzgó que la reacción se había completado mediante LCMS. Se añadió acetato de etilo y los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3 x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc) para proporcionar (\pm)-1-(5-(4-(2-fluoro-3-hidroxí-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (45 mg, 23 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (d, J=2,0 Hz, 1H), 9,04 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,55 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,72-4,42 (m, 2H), 3,83 (dd, J=13,6, 6,5 Hz, 2H), 1,27-1,18 (m, 12H). LCMS 450,0 (M+H)⁺.

30 Una suspensión en agitación de 1-(5-yodo-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (155 mg, 0,38 mmol), azida sódica (26 mg, 0,40 mmol), ascorbato sódico (7,61 mg, 0,04 mmol) y (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexan-1,2-diamina (8,2 mg, 0,06 mmol) se mezcló en DMSO (4 ml) y H₂O (0,8 ml) con agitación a temperatura ambiente. Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 5 minutos, después se añadieron yoduro de cobre (I) (7,32 mg, 0,038 mmol) y 3-fluoro-2-metilhex-5-in-2-ol (50 mg, 0,38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, punto en el cual se juzgó que la reacción se había completado mediante LCMS. Se añadió acetato de etilo y los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3 x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc) para proporcionar (\pm)-1-(5-(4-(2-fluoro-3-hidroxí-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (45 mg, 23 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (d, J=2,0 Hz, 1H), 9,04 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,55 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,72-4,42 (m, 2H), 3,83 (dd, J=13,6, 6,5 Hz, 2H), 1,27-1,18 (m, 12H). LCMS 450,0 (M+H)⁺.

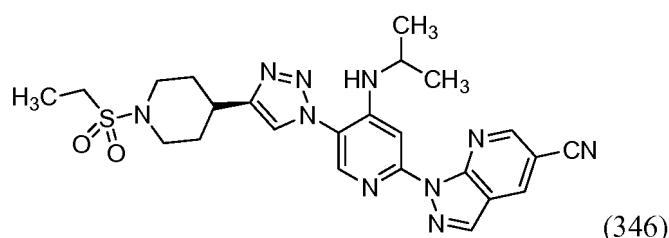
35 Una suspensión en agitación de 1-(5-yodo-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (155 mg, 0,38 mmol), azida sódica (26 mg, 0,40 mmol), ascorbato sódico (7,61 mg, 0,04 mmol) y (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexan-1,2-diamina (8,2 mg, 0,06 mmol) se mezcló en DMSO (4 ml) y H₂O (0,8 ml) con agitación a temperatura ambiente. Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 5 minutos, después se añadieron yoduro de cobre (I) (7,32 mg, 0,038 mmol) y 3-fluoro-2-metilhex-5-in-2-ol (50 mg, 0,38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, punto en el cual se juzgó que la reacción se había completado mediante LCMS. Se añadió acetato de etilo y los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3 x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc) para proporcionar (\pm)-1-(5-(4-(2-fluoro-3-hidroxí-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (45 mg, 23 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (d, J=2,0 Hz, 1H), 9,04 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,55 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,72-4,42 (m, 2H), 3,83 (dd, J=13,6, 6,5 Hz, 2H), 1,27-1,18 (m, 12H). LCMS 450,0 (M+H)⁺.

40 Una suspensión en agitación de 1-(5-yodo-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (155 mg, 0,38 mmol), azida sódica (26 mg, 0,40 mmol), ascorbato sódico (7,61 mg, 0,04 mmol) y (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexan-1,2-diamina (8,2 mg, 0,06 mmol) se mezcló en DMSO (4 ml) y H₂O (0,8 ml) con agitación a temperatura ambiente. Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 5 minutos, después se añadieron yoduro de cobre (I) (7,32 mg, 0,038 mmol) y 3-fluoro-2-metilhex-5-in-2-ol (50 mg, 0,38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, punto en el cual se juzgó que la reacción se había completado mediante LCMS. Se añadió acetato de etilo y los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3 x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc) para proporcionar (\pm)-1-(5-(4-(2-fluoro-3-hidroxí-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (45 mg, 23 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (d, J=2,0 Hz, 1H), 9,04 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,55 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,72-4,42 (m, 2H), 3,83 (dd, J=13,6, 6,5 Hz, 2H), 1,27-1,18 (m, 12H). LCMS 450,0 (M+H)⁺.

45 Una suspensión en agitación de 1-(5-yodo-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (155 mg, 0,38 mmol), azida sódica (26 mg, 0,40 mmol), ascorbato sódico (7,61 mg, 0,04 mmol) y (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexan-1,2-diamina (8,2 mg, 0,06 mmol) se mezcló en DMSO (4 ml) y H₂O (0,8 ml) con agitación a temperatura ambiente. Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 5 minutos, después se añadieron yoduro de cobre (I) (7,32 mg, 0,038 mmol) y 3-fluoro-2-metilhex-5-in-2-ol (50 mg, 0,38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, punto en el cual se juzgó que la reacción se había completado mediante LCMS. Se añadió acetato de etilo y los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3 x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc) para proporcionar (\pm)-1-(5-(4-(2-fluoro-3-hidroxí-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (45 mg, 23 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (d, J=2,0 Hz, 1H), 9,04 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,55 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,72-4,42 (m, 2H), 3,83 (dd, J=13,6, 6,5 Hz, 2H), 1,27-1,18 (m, 12H). LCMS 450,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 346

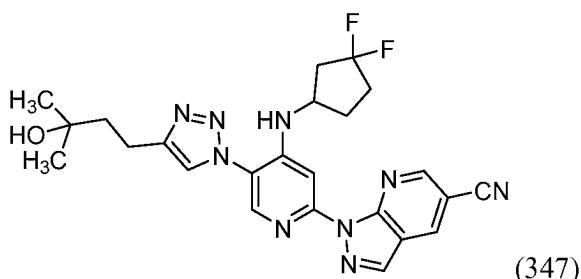
1-(5-(4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



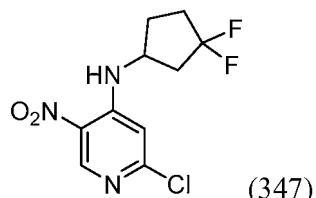
Una solución en agitación de 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, 2 HCl (30 mg, 0,06 mmol) y trietilamina (80 μ l, 0,55 mmol) en DMF (1 ml) se trató con cloruro de etanosulfonilo (7,7 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-(5-(4-(1-(etilsulfonilo)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (6,2 mg, 19 % de rendimiento). RMN 1 H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,57 (d, J =7,4 Hz, 1H), 3,68-3,56 (m, 3H), 3,10-2,91 (m, 5H), 2,12 (d, J =12,2 Hz, 2H), 1,76-1,63 (m, 2H), 1,26-1,17 (m, 9H). LCMS 520,9 (M+H)⁺. tr de HPLC 1,60 min, condiciones C.

Ejemplo 347

1-(4-((3,3-difluorociclopentil)amino)-5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

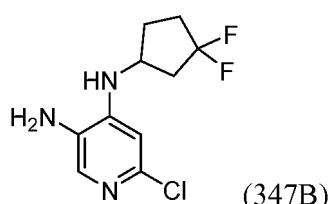


Intermedio 347A: 2-cloro-N-(3,3-difluorociclopentil)-5-nitropiridin-4-amina



A una solución en agitación de 2,4-dcloro-5-nitropiridina (1 g, 5,2 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió 3,3-difluorociclopentanamina (0,63 g, 5,2 mmol) y DIPEA (2,71 ml, 15,6 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se extrajo entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta un aceite. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 %/éter de petróleo) para proporcionar 2-cloro-N-(3,3-difluorociclopentil)-5-nitropiridin-4-amina (1,2 g, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN 1 H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,86-8,92 (m, 1H), 8,27 (d, J =8,7 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,28-4,48 (m, 1H), 2,57-2,76 (m, 1H), 1,75-2,40 (m, 5H); LCMS m/z 279,3 (M+H).

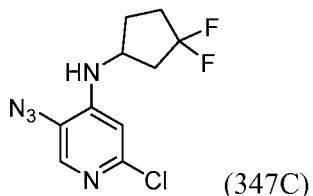
Intermedio 347B: 6-cloro-N4-(3,3-difluorociclopentil)piridin-3,4-diamina



Una solución de 2-cloro-N-(3,3-difluorociclopentil)-5-nitropiridin-4-amina (1,8 g, 6,5 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se le añadió óxido de platino (II) (1,37 g, 6,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno durante

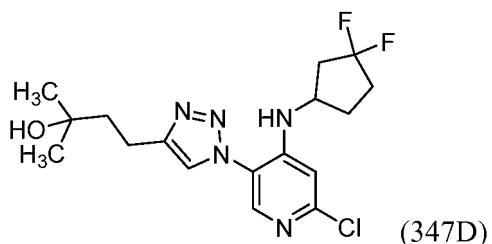
14 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se evaporó para proporcionar 6-cloro-N4-(3,3-difluorociclopentil)piridin-3,4-diamina (1,5 g, 74 % de rendimiento) en forma de un líquido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS m/z 248,3 (M+H).

5 Intermedio 347C: 5-azido-2-cloro-N-(3,3-difluorociclopentil)piridin-4-amina



10 A una solución de 6-cloro-N4-(3,3-difluorociclopentil)piridin-3,4-diamina (1,5 g, 6,1 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió DMAP (1,1 g, 9,1 mmol) seguido de una solución de hexafluorofosfato de 2-azido-1,3-dimetilimidazolinio (3,45 g, 12,1 mmol) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo entre acetato de etilo al 30 % y agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 5-azido-2-cloro-N-(3,3-difluorociclopentil)piridin-4-amina (1,3 g, 37 % de rendimiento) en forma de un líquido de color pardo, que se usó sin más purificación. LCMS m/z 246,3 (M-N₂).

Intermedio 347D: 4-(1-(6-cloro-4-((3,3-difluorociclopentil)amino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilbutan-2-ol



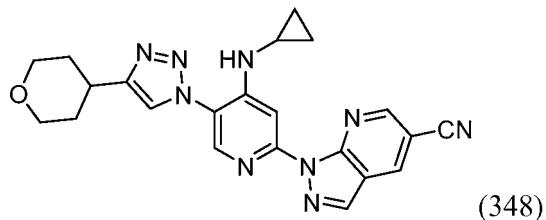
20 A una suspensión en agitación de 5-azido-2-cloro-N-(3,3-difluorociclopentil)piridin-4-amina (1,3 g, 4,8 mmol) en t-BuOH (10 ml) y agua (10 ml) se le añadió 2-metilhex-5-in-2-ol (0,64 g, 5,7 mmol), sulfato de cobre (II) (0,174 g, 1,1 mmol) y ascorbato sódico (0,38 g, 1,9 mmol). La agitación continuó durante 14 h tiempo en el que la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo en bruto se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 5 %/diclorometano) para dar 4-(1-(6-cloro-4-((3,3-difluorociclopentil)amino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilbutan-2-ol (1 g, 55 % de rendimiento) en forma de un sólido de color negro. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,76 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,15-4,26 (m, 1H), 2,69-2,82 (m, 2H), 2,56-2,66 (m, 1H), 1,91-2,36 (m, 4H), 1,63-1,84 (m, 2H), 1,52-1,61 (m, 1H), 1,02-1,20 (m, 6H); LCMS m/z 386,4 (M+H).

Ejemplo 347:

35 A una solución de 4-(1-(6-cloro-4-((3,3-difluorociclopentil)amino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilbutan-2-ol (120 mg, 0,31 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) en un tubo de presión, se le añadió 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (45 mg, 0,31 mmol), Xantphos (180 mg, 0,31 mmol), K₂CO₃ (129 mg, 0,93 mmol), cloruro de litio (13,2 mg, 0,31 mmol) y cloruro de cinc (12,7 mg, 0,093 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando gas nitrógeno durante 5 min. Se añadió Pd₂(dba)₃ (142 mg, 0,156 mmol) a la mezcla de reacción y la desgasificación continuó durante 5 min más. El tubo de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el lecho se lavó con 50 ml de acetato de etilo. El filtrado se concentró y el producto se purificó por gel de sílice usando metanol al 2 %/cloroformo para aislar el producto parcialmente puro. El producto se volvió a purificar mediante HPLC preparativa para conseguir proporcionar (\pm)-1-(4-((3,3-difluorociclopentil)amino)-5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo. Los enantiómeros se separaron usando SFC quiral para proporcionar el enantiómero deseado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (dd, J=13,1, 2,0 Hz, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,33 (d, J=11,0 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 6,86 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,26-4,13 (m, 1H), 2,89-2,76 (m, 2H), 2,63 (d, J=8,0 Hz, 1H), 2,32-2,05 (m, 5H), 1,89-1,76 (m, 4H), 1,19 (s, 6H); LCMS m/z 494,3 (M+H).

Ejemplo 348

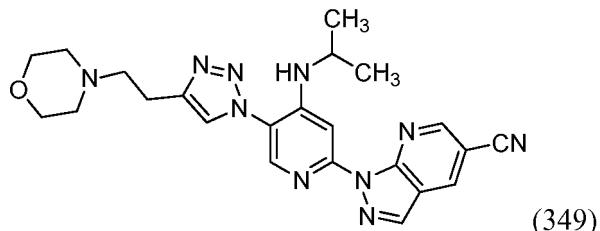
50 1-(4-(ciclopropilamino)-5-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



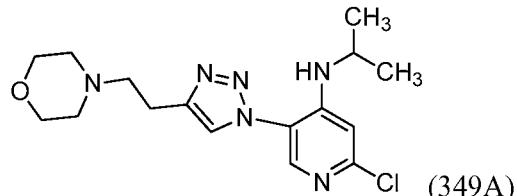
- En un recipiente de microondas de 20 ml, una mezcla de 2-cloro-N-ciclopropil-5-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-4-amina (100 mg, 0,31 mmol), 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (45,1 mg, 0,31 mmol) y fosfato potásico, tribásico (199 mg, 0,94 mmol) en dioxano (2 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 minutos. En un recipiente separado, una mezcla en agitación, desgasificada, de Pd₂(dba)₃ (14,3 mg, 0,016 mmol) y tetrametil t-BuXphos (18,0 mg, 0,038 mmol) en 5:1 de tolueno/dioxano (0,2 ml) se calentó a 120 °C durante 3 minutos. Después de enfriar esta mezcla a temperatura ambiente, esta se añadió al recipiente que contenía la mezcla de reacción y el recipiente se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó con agitación a 80 °C durante 18 horas punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-(4-(ciclopropilamino)-5-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (14,2 mg, 7 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,12-9,06 (m, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,98-8,97 (m, 1H), 8,68 (s a, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,29 (s a, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,94 (d, J=10,2 Hz, 2H), 3,53-3,44 (m, 1H), 3,09-2,96 (m, 1H), 1,96 (d, J=14,1 Hz, 2H), 1,80-1,67 (m, 2H), 0,82 (d, J=5,4 Hz, 2H), 0,58 (s a, 2H). LCMS 428,3 (M+H)⁺. tr de HPLC 1,42 min, condiciones C.

Ejemplo 349

- 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(2-morfolinoethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



- Intermedio 349A: 2-cloro-N-isopropil-5-(4-(2-morfolinoethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-4-amina



- En un recipiente de microondas de 20 ml, una mezcla de 5-bromo-2-cloro-N-isopropilpiridin-4-amina (200 mg, 0,80 mmol), azida sódica (54,7 mg, 0,84 mmol), ascorbato sódico (16 mg, 0,08 mmol), yoduro de cobre (I) (15,3 mg, 0,08 mmol), (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexan-1,2-diamina (17,1 mg, 0,12 mmol) y 4-(but-3-in-1-il)morfolina (112 mg, 0,80 mmol) en DMSO (20 ml) y H₂O (4 ml) se calentó a 70 °C durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se recogió en acetato de etilo (15 ml). La solución turbia se lavó con agua (3 x) después se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc) para proporcionar 2-cloro-N-isopropil-5-(4-(2-morfolinoethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-4-amina (64 mg, 17 % de rendimiento). LCMS 351,0 (M+H)⁺.

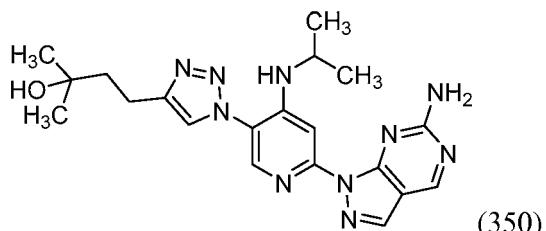
Ejemplo 348:

- En un recipiente de microondas de 20 ml, una mezcla de 2-cloro-N-isopropil-5-(4-(2-morfolinoethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-4-amina (30 mg, 0,09 mmol), 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (12,3 mg, 0,09 mmol) y fosfato potásico, tribásico (54,5 mg, 0,26 mmol) en dioxano (2 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 minutos. En un recipiente separado, una mezcla en agitación, desgasificada, de tetrametil t-BuXphos (4,5 mg, 9,4 µmol) y Pd₂(dba)₃ (3,9 mg, 4,3 µmol) en 5:1 de tolueno/dioxano (0,2 ml) se calentó a 120 °C durante 3 minutos. Después de enfriar esta mezcla a temperatura ambiente, esta se añadió al recipiente que contenía la mezcla de reacción y el recipiente se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó con agitación a 80 °C durante 18 horas detrás de un escudo

protector. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(2-morfolinoetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (6,1 mg, 14 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (d, J=1,8 Hz, 1H), 9,03 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,32 (s a, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,53 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,82 (dc, J=13,3, 6,6 Hz, 1H), 3,61 (s a, 4H), 2,93 (s a, 2H), 2,67 (d, J=2,0 Hz, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,48-2,43 (m, 2H), 1,23 (d, J=6,4 Hz, 6H). LCMS 459,3 (M+H)⁺. tr de HPLC 1,27 min, condiciones C.

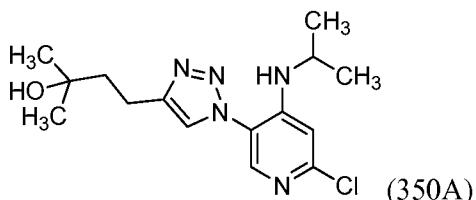
Ejemplo 350

10 4-(1-(6-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilbutan-2-ol



Intermedio 350A: 4-(1-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilbutan-2-ol

15



En un recipiente de microondas de 20 ml, una mezcla de 5-bromo-2-cloro-N-isopropilpiridin-4-amina (2,00 g, 8,0 mmol), azida sódica (0,547 g, 8,4 mmol), ascorbato sódico (0,159 g, 0,80 mmol), yoduro de cobre (I) (0,153 g, 0,80 mmol), (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexan-1,2-diamina (0,171 g, 1,20 mmol) y 2-metilhex-5-in-2-ol (0,899 g, 8,0 mmol) se mezclaron en DMSO (20 ml) y H₂O (4 ml) a temperatura ambiente con agitación. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó detrás de un escudo protector a 70 °C durante 16 horas punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua (500 ml) y acetato de etilo (500 ml). La mezcla se filtró para eliminar los sólidos y las capas se separaron. La capa orgánica se aclaró tres veces más con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc) para proporcionar 4-(1-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilbutan-2-ol (1,8 g, 69 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,51-6,43 (m, 1H), 3,77-3,63 (m, 1H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,30-1,25 (m, 7H). LCMS 324,3 (M+H)⁺.

30

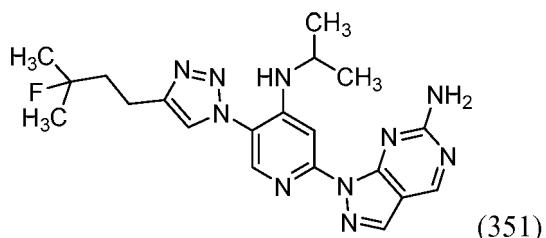
Ejemplo 350:

En un recipiente de microondas de 20 ml, una mezcla de 4-(1-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilbutan-2-ol (40 mg, 0,12 mmol), 9H-purin-2-amina (16,7 mg, 0,12 mmol) y fosfato de potasio, tribásico (79 mg, 0,37 mmol) en dioxano (2 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 minutos. En un recipiente separado, una mezcla en agitación, desgasificada, de tetrametil t-BuXphos (6,5 mg, 0,014 mmol) y Pd₂(dba)₃ (5,7 mg, 6,18 µmol) en 5:1 de tolueno/dioxano (0,2 ml) se calentó a 120 °C durante 3 minutos. Después de enfriar esta mezcla a temperatura ambiente, esta se añadió al recipiente que contenía la mezcla de reacción y el recipiente se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó con agitación a 80 °C durante 18 horas punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4-(1-(6-(2-amino-9H-purin-9-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilbutan-2-ol (29 mg, 51 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,52 (d, J=7,7 Hz, 1H), 3,92 (dc, J=13,1, 6,5 Hz, 1H), 3,50 (s a, 1H), 2,81-2,73 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,24 (d, J=6,3 Hz, 7H), 1,16 (s, 7H). LCMS 422,9 (M+H)⁺.

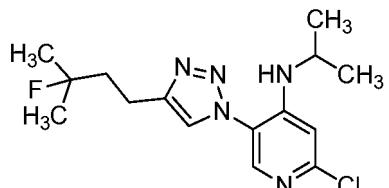
45

Ejemplo 351

1-5-(4-(3-fluoro-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina



Intermedio 351A: 2-cloro-5-(4-(3-fluoro-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-isopropilpiridin-4-amina



5

Una suspensión en agitación de 4-(1-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilbutan-2-ol (500 mg, 1,54 mmol) en diclorometano anhídrico (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se enfrió a -78 °C y se trató con DAST (0,20 ml, 1,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante 5 horas, punto en el cual se juzgó que la reacción se había completado mediante LCMS. Se añadió metanol cuidadosamente para inactivar la reacción y después se concentraron los contenidos. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc) para proporcionar 2-cloro-5-(4-(3-fluoro-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-isopropilpiridin-4-amina (254 mg, 45 % de rendimiento). LCMS 326,1 ($M+H$)⁺.

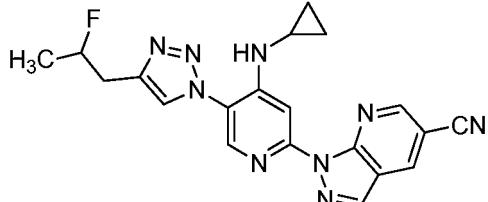
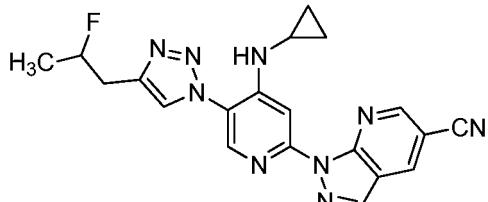
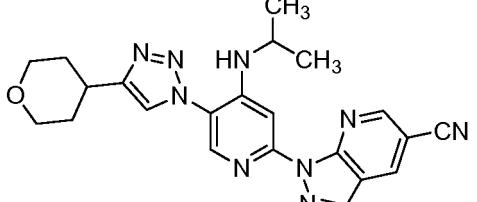
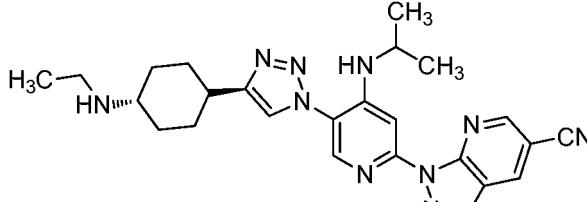
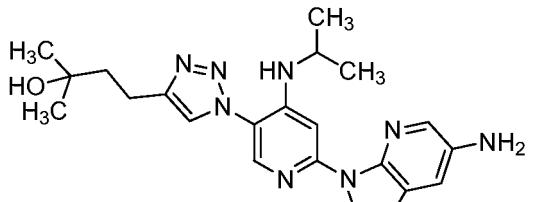
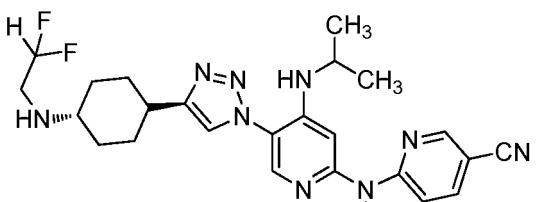
15 Ejemplo 351:

En un recipiente de microondas de 20 ml, una mezcla de 2-cloro-5-(4-(3-fluoro-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-isopropilpiridin-4-amina (40 mg, 0,123 mmol), 9H-purin-2-amina (16,6 mg, 0,123 mmol) y fosfato de potasio, tribásico (78 mg, 0,37 mmol) en dioxano (2 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 minutos. En un recipiente separado, una mezcla en agitación, desgasificada, de tetrametil t-BuXphos (6,5 mg, 0,014 mmol) y Pd₂(dba)₃ (5,6 mg, 6,14 µmol) en 5:1 de tolueno/dioxano (0,2 ml) se calentó a 120 °C durante 3 minutos. Después de enfriar esta mezcla a temperatura ambiente, esta se añadió al recipiente que contenía la mezcla de reacción y el recipiente se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó con agitación a 80 °C durante 18 horas, punto en el cual se juzgó mediante LCMS que se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 2-cloro-5-(4-(3-fluoro-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-isopropilpiridin-4-amina (26 mg, 51 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 6,80 (s a, 2H), 6,50 (d, J=7,7 Hz, 1H), 3,99-3,84 (m, 1H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,44-1,35 (m, 6H), 1,25 (d, J=6,3 Hz, 6H). LCMS 424,9 (M+H)⁺. tr de HPLC 1,59 min, condiciones C.

30 Los ejemplos en la tabla 20 se prepararon usando los métodos indicados para los ejemplos 345-350 usando el material de partida apropiado.

Tabla 20

(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
353	 <p>Enantiómero 1</p>	1,5	C	404
354	 <p>Enantiómero 2</p>	1,49	C	404,2
355		0,81	D	430,6
356		1,19	C	471,1
357		1,19	C	471,1
358		1,21	C	422,1

(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
359		1,66	C	507,3
360		1,12	C	446,3
361		1,34	C	507,3
362		1,53	F	486,2
363		1,4	C	447,9
364	 Enantiómero 1	1,64	F	476,2

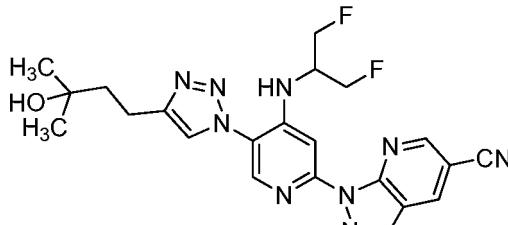
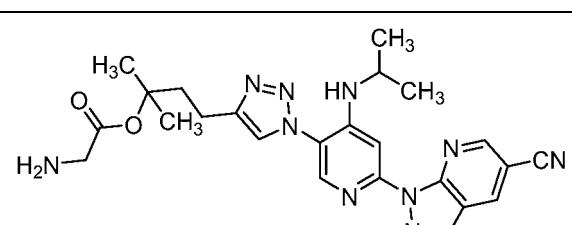
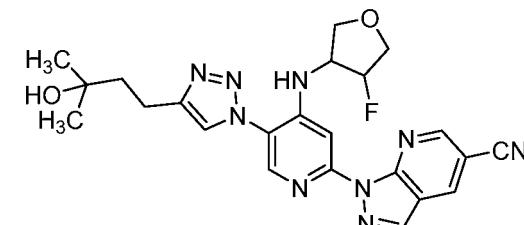
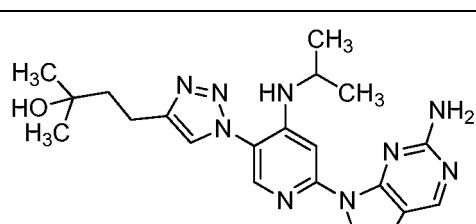
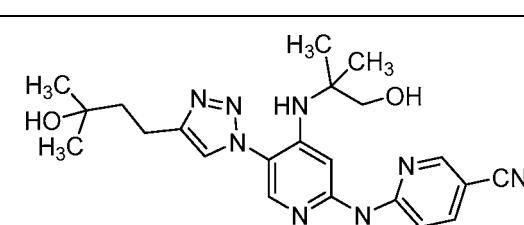
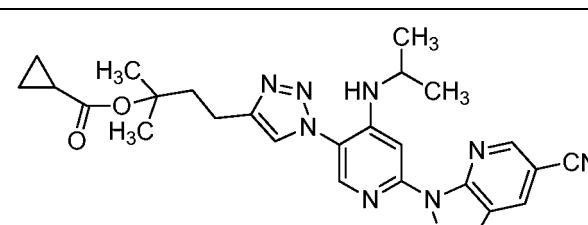
(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
365		1,22	C	460
366		1,22	C	460,3
367		1,68	F	480,2
368		1,64	F	476,2
369		1,41	F	418,2
370		1,44	C	450,3

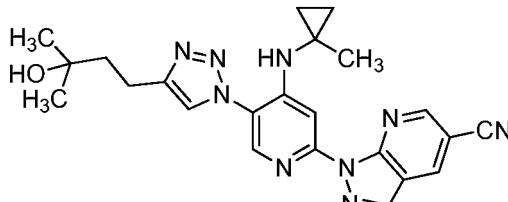
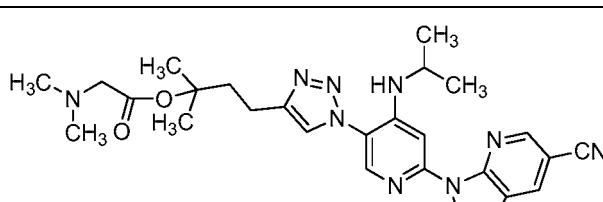
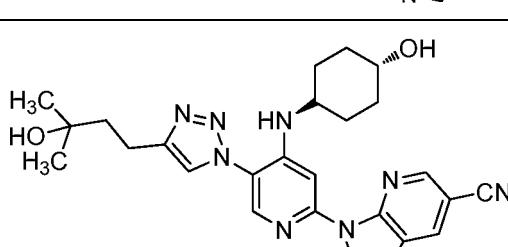
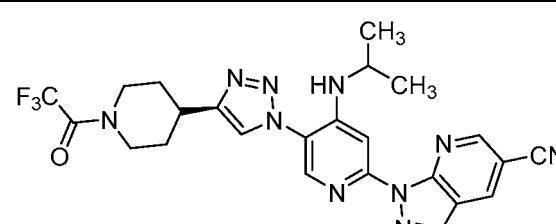
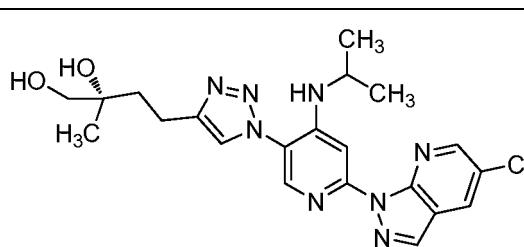
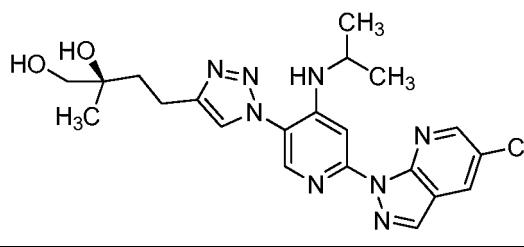
(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
371		1,57	C	447,3
372		1,39	F	476,3
373		1,58	C	462,1
374		1,60	E	490,1
375		1,61	F	476,1
376		1,41	F	450,1

(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
377		1,43	F	468,1
378		1,35	C	489,2
379	 Enantiómero 1	1,36	F	478,2
380		1,19	C	423,1
381		1,33	F	462,2
382		2,00	C	500,2

(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
383		1,53	F	444,2
384		1,71	C	517,3
385		1,13	F	488,2
386		1,81	C	525,3
387		1,34	C	448,3
388		1,34	C	448,3

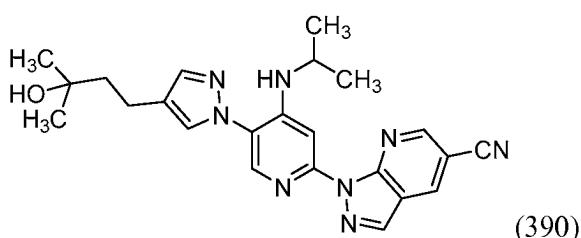
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
389		1,58	C	432,2

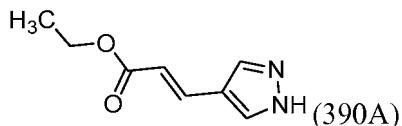
Ejemplo 390

1-(5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

5



Intermedio 390A: (E)-3-(1H-pirazol-4-il)acrilato de etilo



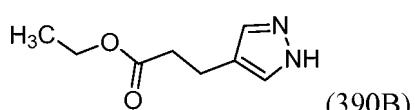
10

A una solución en agitación de 1H-pirazol-4-carbaldehído (2 g, 20,8 mmol) en THF (30 ml) se le añadió (carbotoximetíleno)trifenilfosforano (8 g, 22,9 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 3 %/cloroformo) para aislar 3-(1H-pirazol-4-il)acrilato de etilo (2,5 g, 73 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,14 (s a, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,57 (d, J=15,6 Hz, 1H), 6,32 (d, J=16,1 Hz, 1H), 4,15 (c, J=7,0 Hz, 2H), 1,24 (t, J=7,3 Hz, 3H); LCMS m/z 165 (M-H).

15

Intermedio 390B: 3-(1H-pirazol-4-il)propanoato de etilo

20

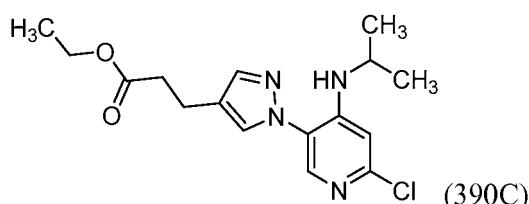


25

A una solución en agitación de 3-(1H-pirazol-4-il)acrilato de etilo (2,3 g, 13,8 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió paladio sobre carbono al 10 % (430 mg, 4,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el lecho de celite se lavó con más metanol (50 ml). El filtrado se evaporó para proporcionar 3-(1H-pirazol-4-il)propanoato de etilo que se usó adicionalmente sin purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,53 (s a, 1H), 7,40 (s a, 2H), 4,05 (c, J=7,0 Hz, 2H), 2,63-2,78 (m, 2H), 2,53-2,58 (m, 2H), 1,13-1,23 (m, 3H); LCMS m/z 169,3 (M+H).

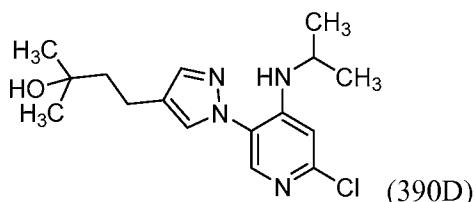
30

Intermedio 390C: 3-(1-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)propanoato de etilo



A una solución en agitación de 2-cloro-5-yodo-N-isopropilpiridin-4-amina (700 mg, 2,36 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) en un tubo de presión se le añadió 3-(1H-pirazol-4-il)propanoato de etilo (397 mg, 2,36 mmol), yoduro de cobre (I) (90 mg, 0,47 mmol), K₂CO₃ (652 mg, 4,72 mmol) y *trans*-N,N'-dimetilciclohexan-1,2-diamina (201 mg, 1,42 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 14 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite y el lecho de celite se lavó con acetato de etilo (150 ml). El filtrado se concentró y el producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 %/éter de petróleo) para proporcionar 3-(1-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)propanoato de etilo (450 mg, 57 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06-8,15 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,25-7,55 (m, 1H), 7,11 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,99-4,17 (m, 2H), 3,79 (dd, J=6,2, 13,8 Hz, 1H), 2,57-2,83 (m, 4H), 1,06-1,25 (m, 9H); LCMS m/z 337,4 (M+H).

Intermedio 390D: 4-(1-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2-metilbutan-2-ol



A una solución en agitación de 3-(1-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)propanoato de etilo (450 mg, 1,336 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de metil magnesio (2,23 ml, 6,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, después se inactivó con solución de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50 %/éter de petróleo) para aislar 4-(1-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2-metilbutan-2-ol (310 mg, 72 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03-8,17 (m, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,31 (s a, 1H), 7,17 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,78 (m, 1H), 2,52-2,76 (m, 2H), 1,63-1,77 (m, 2H), 1,08-1,26 (m, 12H); LCMS m/z 323,2 (M+H).

Ejemplo 390:

A una solución de 4-(1-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2-metilbutan-2-ol (150 mg, 0,47 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) en un tubo de presión se le añadió 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (67 mg, 0,47 mmol), Xantphos (269 mg, 0,47 mmol), K₂CO₃ (193 mg, 1,4 mmol), cloruro de litio (19,7 mg, 0,47 mmol) y cloruro de cinc (19 mg, 0,14 mmol). La mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 5 min. Se añadió Pd₂(dba)₃ (213 mg, 0,23 mmol) y se desgasificó durante otros 5 min. El tubo de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 20 h. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró, después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 3 %/cloroformo. El producto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para proporcionar 1-(5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (22 mg, 11 % de rendimiento). RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (dd, J=11,5, 2,0 Hz, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,16 (d, J=0,7 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,80 (dd, J=13,2, 6,4 Hz, 1H), 2,64-2,54 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 6H), 1,19-1,11 (m, 6H); LCMS m/z 431,3 (M+H).

Los ejemplos en la tabla 21 se prepararon usando los métodos indicados para los ejemplos 149-162 usando el material de partida apropiado.

Tabla 21

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
392		1,04	D	443,3

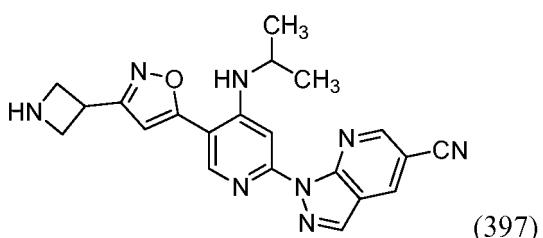
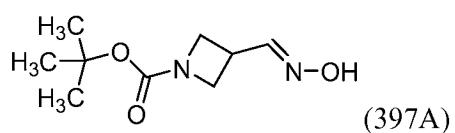
(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
393		1,44	D	501,3
394		1,11	D	507,4
395		1,61	D	515,4
396		6,73	A	404,1

Ejemplo 397

1-(5-(3-(azetidin-3-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-carbonitrilo

5

Intermedio 397A: 3-((hidroxiimino)metyl)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

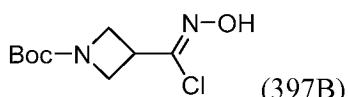
10

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, una mezcla en agitación de 3-formilazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,518 g, 2,8 mmol), carbonato potásico (0,271 g, 1,96 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,292 g, 4,2 mmol) en

THF (5 ml) se trató con agua (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas, punto en el cual se juzgó mediante TLC que se había completado (1:1 de EtOAc/hex, KMnO₄). La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo (5 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para producir 3-

5 ((hidroxiimino)metil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (535 mg, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,77 (s a, 0,4H), 7,61 (d, J=6,6 Hz, 0,6H), 7,53 (s a, 0,6H), 7,00 (d, J=5,3 Hz, 0,4H), 4,28-4,20 (m, 0,8H), 4,18-4,11 (m, 1,2H), 3,97 (dd, J=8,8, 5,9 Hz, 1,2H), 3,92-3,86 (m, 0,8H), 3,86-3,75 (m, 0,4H), 3,38 (tq, J=8,6, 6,1 Hz, 0,6H), 1,47 (s, 9H).

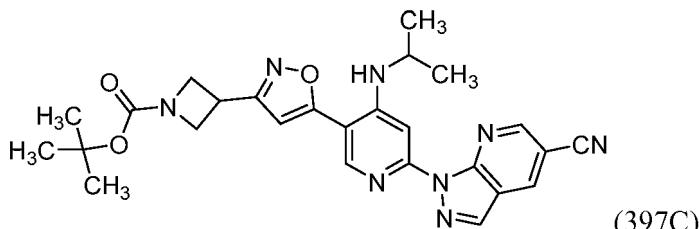
10 Intermedio 397B: 3-(cloro(hidroxiimino)metil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



15 En un recipiente de 40 ml, se trató una solución de 3-((hidroxiimino)metil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (142 mg, 0,71 mmol) en DMF anhidra (2 ml) con N-clorosuccinimida cristalizada recién preparada (95 mg, 0,71 mmol). El recipiente se llenó con nitrógeno y se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se dejó regresar a temperatura ambiente y se diluyó con éter dietílico (25 ml) y la solución turbia se lavó tres veces con cloruro de litio al 10 % y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para producir 3-(cloro(hidroxiimino)metil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (158 mg, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,13 (s, 1H), 4,47-3,99 (m, 4H), 3,58 (dt, J=14,7, 7,3 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H).

20 Intermedio 397C: 3-(5-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)isoxazol-3-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

25



30 En un recipiente de 2 dram, una mezcla en agitación de 3-(cloro(hidroxiimino)metil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (155 mg, 0,660 mmol) y 1-(5-etyl-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (119 mg, 0,394 mmol) en dicloroetano (3 ml) se trató con trietilamina (0,219 ml, 1,574 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 75 minutos, punto en el cual se juzgó que la reacción se había completado mediante LCMS. La mezcla se diluyó con diclorometano (1 ml) y se lavó dos veces con agua, una vez con una solución de amoniaco pH 8 y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío y el residuo se cromatógrafió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo a 40 ml/min con un gradiente de metanol a del 2 % al 10 %/diclorometano durante 11 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir 3-(5-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)isoxazol-3-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (135 mg, 69 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. La LCMS (ES⁺) detecta 501,1 (M+H)⁺.

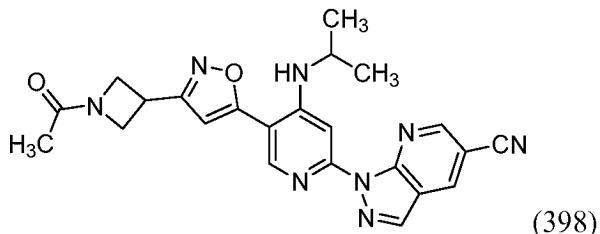
40 Ejemplo 397:

Una solución de 3-(5-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)isoxazol-3-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (30 mg, 0,060 mmol) en diclorometano/TFA (2:1) (3 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos, punto en el cual se juzgó que la reacción se había completado mediante LCMS. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se concentró tres veces a partir de diclorometano (10 ml) para eliminar el TFA residual. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: del 5-100 % de B durante 15 minutos, después una parada de 3 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para producir 1-(5-(3-(azetidin-3-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (20 mg, 71 % de rendimiento). La LCMS (ES⁺) detecta 401,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,99 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,21 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,16-4,07 (m, 1H), 4,03 (t, J=8,6 Hz, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,29 (d, J=6,3 Hz, 6H).

55

Ejemplo 398

1-(5-(3-(1-acetilazetidin-3-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

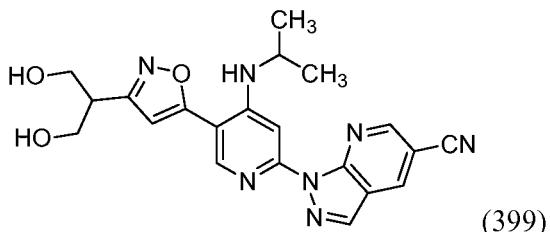


5

Una solución de 3-(5-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)isoxazol-3-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (31 mg, 0,062 mmol) en diclorometano/TFA (2:1) (3 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos, punto en el cual se juzgó que la reacción se había completado mediante LCMS. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se concentró tres veces a partir de diclorometano (10 ml) para eliminar el TFA residual. El residuo se recogió en diclorometano (1 ml) y se trató con TEA (0,043 ml, 0,310 mmol) seguido de anhídrido acético (6,43 µl, 0,068 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos, punto en el cual se juzgó que la reacción se había completado mediante LCMS. La mezcla de reacción se trató con unas gotas de metanol y se agitó durante 5 minutos para inactivar cualquier resto de anhídrido acético, después la mezcla se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: del 15-100 % de B durante 20 minutos, después una parada de 3 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para producir el compuesto del título (23 mg, 80 % de rendimiento). La LCMS (ES^+) detecta 443,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 9,02 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,25 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,63-4,50 (m, 1H), 4,37-4,21 (m, 2H), 4,11-3,97 (m, 2H), 3,93-3,81 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,30 (d, *J*=6,3 Hz, 6H).

Ejemplo 399

1-(5-(3-(1,3-dihidroxipropan-2-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

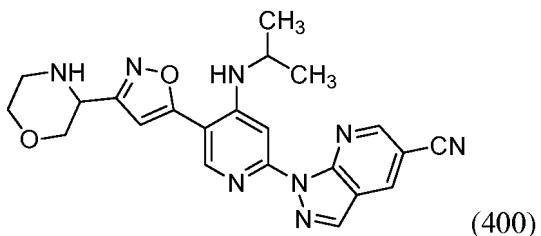


30

En un recipiente de 2 dram, una mezcla en agitación de cloruro de N-hidroxioxetan-3-carbimidoílo (71 mg, 0,314 mmol) (preparado a partir de oxetan-3-carbaldehído usando los métodos descritos anteriormente) y 1-(5-etil-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (28 mg, 0,093 mmol) en dicloroetano (1 ml) se trató con TEA (0,09 ml, 0,65 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas, punto en el cual se juzgó que la reacción se había completado mediante LCMS. El disolvente se evaporó con una corriente de nitrógeno y el material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: Xbridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Gradiente: del 15-55 % de B durante 30 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para producir 1-(5-(3-(1,3-dihidroxipropan-2-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (12 mg, 30 % de rendimiento). La LCMS (ES^+) detecta 420,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (s a, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,67 (s a, 1H), 7,58-7,34 (m, 1H), 7,26 (s a, 1H), 7,16 (s a, 1H), 6,30-6,14 (m, 1H), 5,04-4,90 (m, 1H), 4,79 (t, *J*=6,3 Hz, 1H), 4,44 (quint., *J*=7,5 Hz, 1H), 3,95-3,80 (m, 1H), 3,80-3,67 (m, 1H), 3,06 (t, *J*=6,3 Hz, 1H), 1,30 (d, *J*=5,9 Hz, 6H).

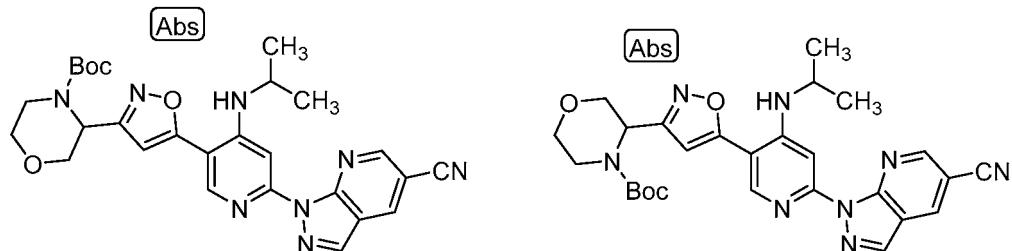
Ejemplo 400, isómeros 1 y 2

1-(4-(isopropilamino)-5-(3-(morpholin-3-il)isoxazol-5-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (isómeros 1 y 2)



Intermedios 400A (isómeros 1 y 2): 3-(5-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)isoxazol-3-il)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

5



En un recipiente de 2 dram, una mezcla en agitación de 3-(cloro(hidroxiimino)metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (144 mg, 0,54 mmol) (preparada a partir de 3-formilmorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo usando los métodos desvelados previamente) y 1-(5-etinil-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (98 mg, 0,324 mmol) en cloroformo (3 ml) se trató con TEA (0,181 ml, 1,3 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas, punto en el cual se juzgó que la reacción se había completado mediante LCMS. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío y el residuo se cromatógrafió mediante MPLC sobre una columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo a 40 ml/min con metanol al 1 % después al 1,5 % después al 2 %/diclorometano. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir 3-(5-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)isoxazol-3-il)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo (85 mg, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. La LCMS (ES^+) detecta 531,3 ($M+H^+$). Los dos enantiómeros se resolvieron mediante HPLC quiral usando las condiciones mostradas a continuación para producir 3-(5-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)isoxazol-3-il)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo, isómero 1 (38 mg, 89 % de rendimiento), la LCMS (ES^+) detectó 531,3 ($M+H^+$); y 3-(5-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)isoxazol-3-il)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo, ISÓMERO 2 (37 mg, 87 % de rendimiento), La LCMS (ES^+) detecta 531,3 ($M+H^+$).

25 Condiciones preparativas: primer paso; Columna preparativa: AD-H (3x25 cm, 5 μ m, #122090) presión BPR: 10 MPa (100 bar); Temperatura: 35 °C; Caudal: 150 ml/min; Fase móvil: CO₂/MeOH con NH₄OH al 0,1 % (60/40); Longitud de onda del detector: 254 nm; Programa de separación: inyección simple; Inyección: 2,5 ml con ciclos de tiempo: min. Preparación de muestras: 78 mg/6 ml de MeOH:DCM (2:1), 13 mg/ml.

30 Ejemplo 400, Isómero 1:

Una solución de 3-(5-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)isoxazol-3-il)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo, isómero 1 (37 mg, 0,070 mmol) en cloroformo (1 ml) se enfrió a temperatura ambiente y se trató con TFA (1 ml, 12,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, punto en el cual se juzgó que la reacción se había completado mediante LCMS. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se concentró dos veces a partir de diclorometano para eliminar el TFA residual. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa con las condiciones siguientes: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: del 15-55 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Caudal: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación por centrifugación para producir el compuesto del título (24 mg, 0,06 mmol, 76 % de rendimiento). La LCMS (ES^+) detecta 430,9 ($M+H^+$). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,19 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,03 (dd, J=9,3, 2,7 Hz, 1H), 3,92 (dd, J=11,0, 2,3 Hz, 1H), 3,86 (dd, J=13,0, 6,6 Hz, 1H), 3,74 (d, J=10,9 Hz, 1H), 3,55 (t, J=10,5 Hz, 1H), 2,88 (s a, 2H), 1,30 (d, J=5,7 Hz, 6H).

45 Ejemplo 400, Isómero 2:

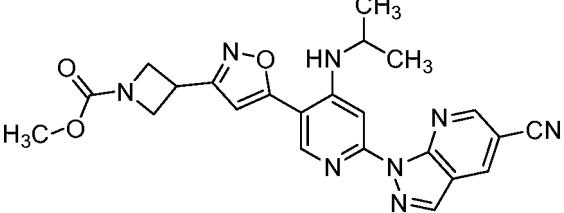
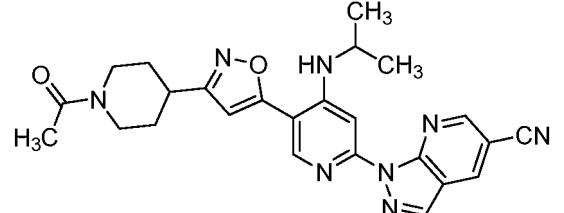
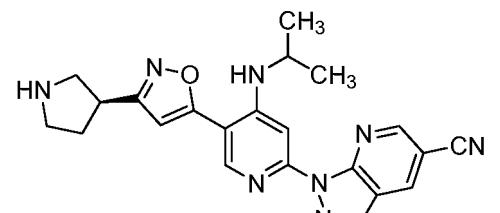
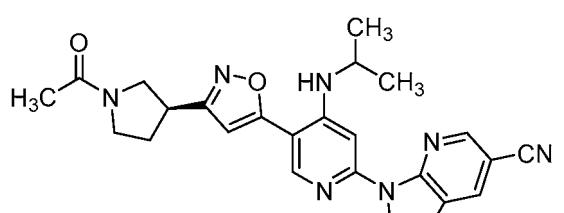
50 Ejemplo 400, el isómero 2 se preparó a partir de 3-(5-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)isoxazol-3-il)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo, isómero 2 usando el método descrito para

la preparación del ejemplo 400, isómero 1. La LCMS (ES^+) detecta 431,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,05 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,19 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J=9,1, 2,9$ Hz, 1H), 3,92 (dd, $J=10,9, 2,8$ Hz, 1H), 3,86 (dd, $J=13,0, 6,5$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 3,61-3,47 (m, 1H), 3,46-3,36 (m, 1H), 2,88 (d, $J=4,6$ Hz, 2H), 1,30 (d, $J=5,9$ Hz, 6H).

5

Los ejemplos en la tabla 22 se prepararon usando los métodos indicados para los ejemplos 397-400 usando el material de partida apropiado.

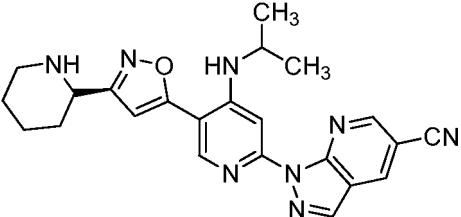
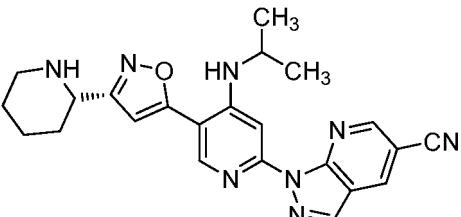
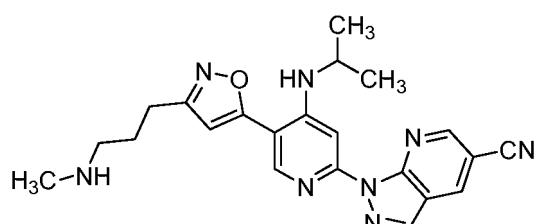
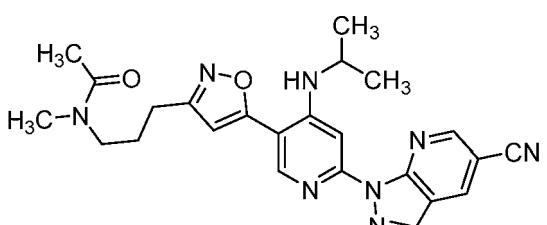
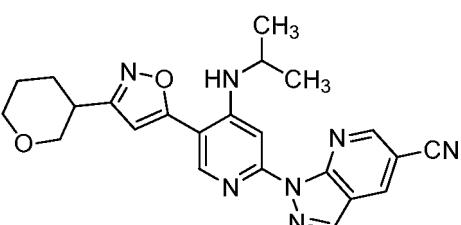
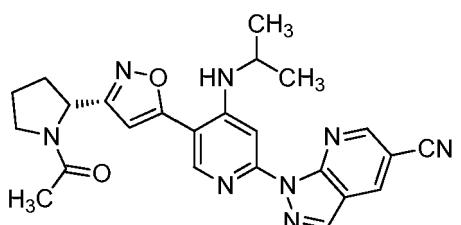
Tabla 22

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
401		1,34	D	459
402		1,28	D	471,4
403		1,01	D	429,1
404		0,96	D	415,0
405		1,18	D	457,0

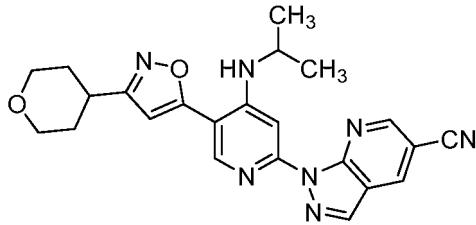
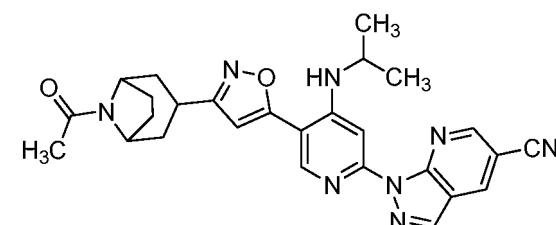
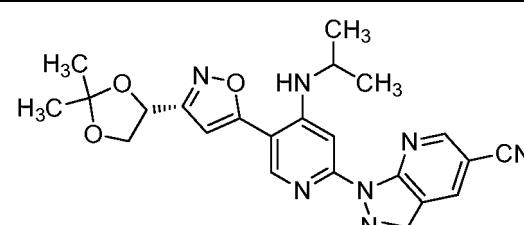
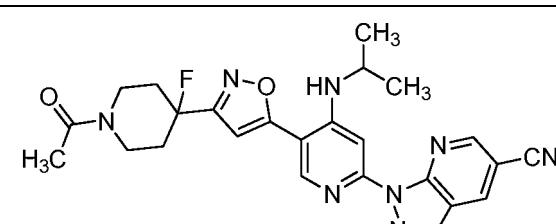
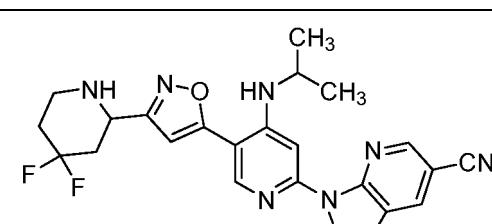
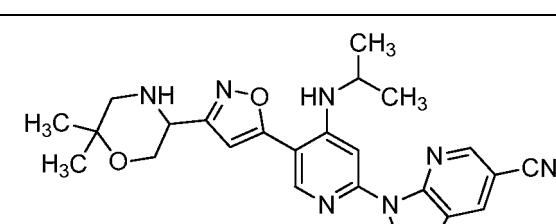
(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
406		1,18	D	456,9
407		1,34	D	471,4
408		1,55	D	487,1
409		1,33	D	471,2
410		1,32	D	485,4
411		1,50	D	501,2

(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
412		1,05	D	429,0
413		1,05	D	429,2
414		0,96	D	417,0
415		1,21	D	459,1
416		1,36	D	429,9
417		1,17	D	457,0

(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
418		1,27	D	430,1
419		1,34	D	497,1
420		1,45	D	446,0
421		1,31	D	489,2
422		1,34	D	465,0
423		1,28	D	459,2

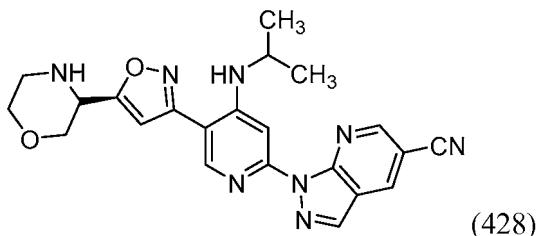
(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
424		0,93	D	445,3
425		0,92	D	445,2
426		1,40	D	432,0
427		1,24	D	443,0

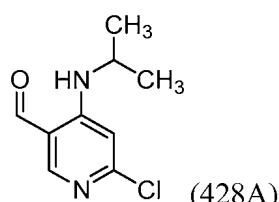
Ejemplo 428

(S)-1-(4-(isopropilamino)-5-(morpholin-3-yl)isoxazol-3-yl)piridin-2-yl-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

5



Intermedio 428A: 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinaldehído



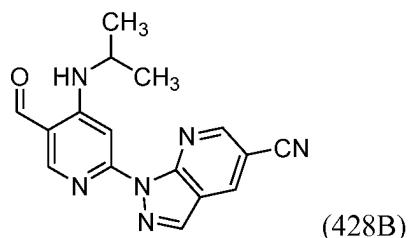
10

A una solución de (6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)metanol (8 g, 40 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se le añadió

peroxidino de Dess-Martin (25,4 g, 60 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter de petróleo y se filtró a través de celite. La torta de filtro se lavó a fondo con acetato de etilo al 15 %/éter de petróleo y el filtrado combinado se lavó con solución al 10 % de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró.

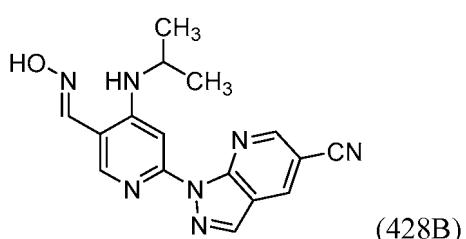
5 La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 0-15 %/éter de petróleo, proporcionó 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinaldehído (7,2 g, 91 % de rendimiento) en forma de un jarabe de color amarillo claro. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (d, J=0,76 Hz, 1H), 8,34-8,53 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 3,90 (td, J=6,42, 7,93 Hz, 1H), 1,08-1,27 (m, 6H); LCMS: m/z 199 (M+H).

10 Intermedio 428B: 1-(5-formil-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



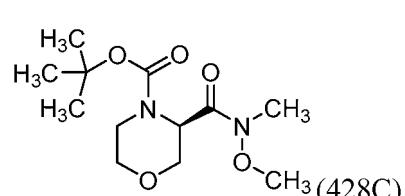
A una solución de 6-cloro-4-(isopropilamino)nicotinaldehído (2,2 g, 11,1 mmol) y 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (1,60 g, 11,1 mmol) en dioxano (12 ml) en un tubo de presión de 35 ml se le añadió Xantphos (1,28 g, 2,22 mmol), 15 cloruro de litio (0,47 g, 11,1 mmol), cloruro de cinc (0,30 g, 2,22 mmol) y K₂CO₃ (4,6 g, 33 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos seguido de la adición de Pd₂(dba)₃ (1,01 g, 1,1 mmol) y se desgasificó durante otros 5 minutos. El tubo de presión se cerró y se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró hasta un resto oscuro. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 0-2 %/CHCl₃ para proporcionar 1-(5-formil-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (700 mg, 20 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,94 (s, 1H), 8,99-9,15 (m, 2H), 8,69 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,80-4,05 (m, 1H), 1,30 (d, J=6,42 Hz, 6H); LCMS m/z 307,2 (M+H).

25 Intermedio 428B: (E)-1-(5-((hidroxiimino)methyl)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



A una solución en agitación de 1-(5-formil-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (700 mg, 2,29 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (191 mg, 2,74 mmol) y piridina (0,554 ml, 6,86 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h, después se filtró y se secó al vacío para proporcionar (E)-1-(5-((hidroxiimino)methyl)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (300 mg, 41 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (s, 1H), 8,96-9,10 (m, 2H), 8,61-8,76 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,93 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,86 (dd, J=6,6, 12,7 Hz, 1H), 1,18-1,38 (m, 6H); LCMS m/z 322 (M+H).

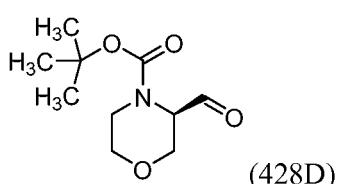
35 Intermedio 428C: (R)-3-(metoxi(metil)carbamoyl)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo



40 A una suspensión en agitación de ácido 4-boc-3(R)-morfolincarboxílico (2,0 g, 8,65 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,53 g, 26 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min, después se añadió anhídrido propilfosfónico (11,01 g, 17,3 mmol) gota a gota a 0 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de solución de NaHCO₃ y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2 x 50 ml) y la capa orgánica

combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 40 %/éter de petróleo para obtener 3-(metoxi(metil)carbamoil)morfolin-4-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (1,3 g, 52 % de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 4,76 (s a, 1H), 4,27 (d, $J=10,95$ Hz, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,59-3,83 (m, 6H), 3,41-3,59 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

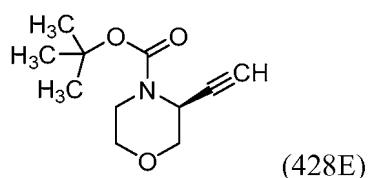
- 5 Intermedio 428D: (R)-3-formilmorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo



10 A una solución en agitación de 3-(metoxi(metil)carbamoil)morfolin-4-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (1,3 g, 4,74 mmol) en THF seco (30 ml) se le añadió gota a gota solución de LiAlH_4 (4,74 ml, 4,74 mmol) a -10 °C durante 10 min y se agitó durante 30 min a la misma temperatura. La reacción se interrumpió mediante la adición de solución saturada de Na_2SO_4 a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 20 %/éter de petróleo para obtener 3-formilmorfolin-4-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (320 mg, 31 % de rendimiento) RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,66 (s a, 1H), 4,21-4,57 (m, 2H), 3,59-3,99 (m, 3H), 3,37-3,59 (m, 2H), 3,00-3,31 (m, 1H), 1,47 (s a, 9H).

15

- 20 Intermedio 428E: (S)-3-etinilmorfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo



25 A una solución en agitación de 3-formilmorfolin-4-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (250 mg, 1,16 mmol), (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (335 mg, 1,74 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió K_2CO_3 (642 mg, 4,65 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h y después se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10 %/éter de petróleo para proporcionar 3-etinilmorfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (98 mg, 40 % de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 4,76 (s a, 1H), 3,87-4,01 (m, 2H), 3,68-3,80 (m, 1H), 3,62 (dd, $J=3,0, 11,3$ Hz, 1H), 3,41-3,55 (m, 1H), 3,19-3,41 (m, 1H), 2,32 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 1,46-1,55 (m, 9H).

30

Ejemplo 428:

35 A una suspensión en agitación de (E)-1-(5-((hidroxiimino)metyl)-4-(isopropilamino) piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (100 mg, 0,31 mmol) y 3-etinilmorfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (72 mg, 0,34 mmol) en THF (3 ml) se le añadió óxido de bis(tri-n-butilestaño) (0,4 ml, 0,78 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y se agitó durante 5 min. Esta solución transparente se enfrió a 0 °C y se añadió NBS (166 mg, 0,93 mmol) en porciones seguido de la adición de 3-etinilmorfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (72,3 mg, 0,342 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó a fondo con acetato de etilo (10 ml). El filtrado se concentró proporcionando 3-(3-(6-(5-ciano-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)isoxazol-5-il)morfolin-4-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (180 mg) en bruto, que se suspendió en DCM (15 ml) y se trató con TFA (1,1 ml, 14,1 mmol). Después de agitarse durante 3 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar (R)-1-(4-(isopropilamino)-5-(morfolin-3-il)isoxazol-3-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (2,3 mg, 1,7 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98-9,11 (m, 2H), 8,77 (s, 1H), 8,60-8,71 (m, 1H), 7,62 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,22-7,32 (m, 1H), 4,17-4,30 (m, 1H), 3,85-4,02 (m, 1H), 3,08-3,21 (m, 1H), 2,76-2,93 (m, 1H), 1,98-2,14 (m, 1H), 1,79-1,93 (m, 1H), 1,63-1,77 (m, 1H), 1,45-1,62 (m, 2H), 1,26-1,39 (m, 6H); LCMS m/z 431,1 (M+H).

40

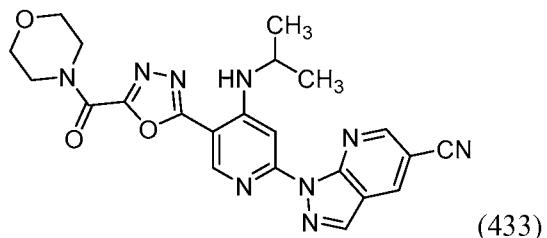
50 Los ejemplos en la tabla 23 se prepararon usando los métodos indicados para los ejemplos 428 usando el material de partida apropiado.

Tabla 23

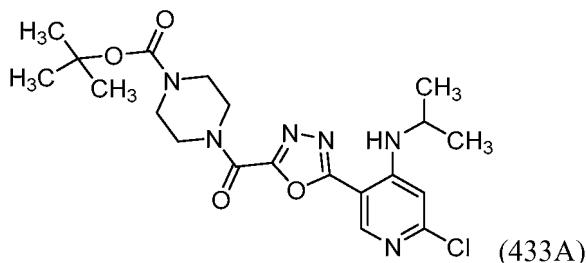
Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
429		1,64	F	432,2
430		1,13	F	415,2
431		1,11	F	459,3
432		1,78	F	507

Ejemplo 433

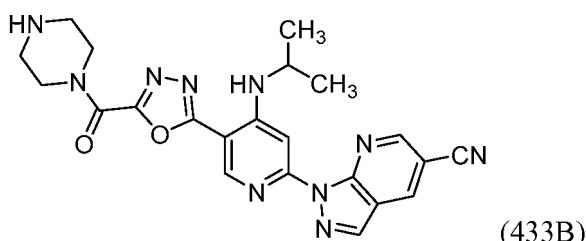
5 1-(4-(isopropylamino)-5-(morpholin-4-carbonil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



10 Intermedio 433A: 4-(5-(6-cloro-4-(isopropylamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

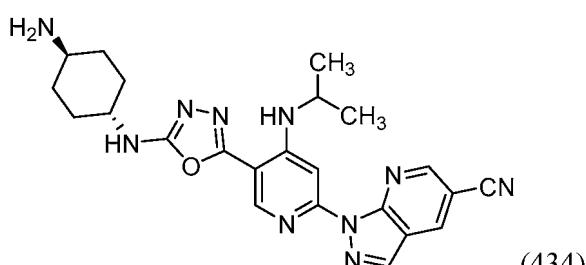


- A una solución de 5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo (0,2 g, 0,67 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,25 g, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 6 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo en bruto se purificó por chromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50 %/éter de petróleo) para proporcionar 4-(5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un líquido gomoso incoloro. LCMS m/z 451,2 (M+H).
- 5 Intermedio 433B: 1-(4-(isopropilamino)-5-(5-(piperazin-1-carbonil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo



- 15 A 4-(5-(6-cloro-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,1 g, 0,22 mmol) en un tubo de presión de 15 ml se le añadió 1,4-dioxano (10 ml), 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (0,032 g, 0,22 mmol), Xantphos (0,051 g, 0,09 mmol) y carbonato de cesio (0,289 g, 0,89 mmol). La mezcla se desgasificó mediante burbujeo de gas nitrógeno durante 10 min, después se añadió Pd₂(dba)₃ (0,081 g, 0,09 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo, después se cerró herméticamente y se calentó a 115 °C durante 16 h. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto en bruto que se purificó por chromatografía sobre gel de sílice (metanol al 4 %/cloroformo) para proporcionar 4-(5-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo, sólido de color amarillo claro. El material sólido se disolvió en DCM (10 ml) y se trató con TFA (5 ml). Después de agitarse durante 3 h, la mezcla de reacción se concentró y se co-evaporó con cloroformo (10 ml) para obtener un compuesto en bruto que se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(4-(isopropilamino)-5-(5-(piperazin-1-carbonil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (7 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (d, J=2,0 Hz, 1H), 9,05 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,99 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,94-4,10 (m, 1H), 3,49-3,79 (m, 4H), 2,03 (dd, J=7,5, 15,1 Hz, 4H), 1,38 (d, J=6,5 Hz, 6H); LCMS m/z 459,2 (M+H).
- 20 25
- 30 Ejemplo 434

1-(5-((1R,4R)-4-aminociclohexil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

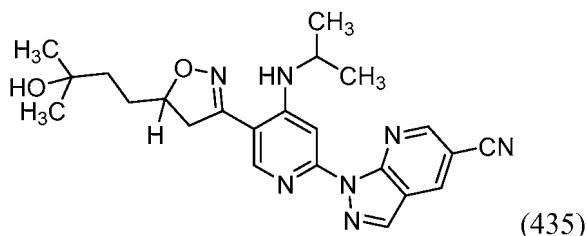


- 35 El *terc*-butil((1R,4R)-4-((5-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)ciclohexil)carbamato (0,1 g, 0,179 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml) y se añadió TFA (0,041 ml, 0,537 mmol). La reacción se agitó durante 3 h, después se concentró y se destiló azeotrópicamente con cloroformo 4 veces, para obtener 1-(5-((1R,4R)-4-aminociclohexil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-
- 40

pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (1,3 mg, 2 % de rendimiento). tr de HPLC 1,46 min, condiciones E; LCMS 459,2 (M+H).

Ejemplo 435

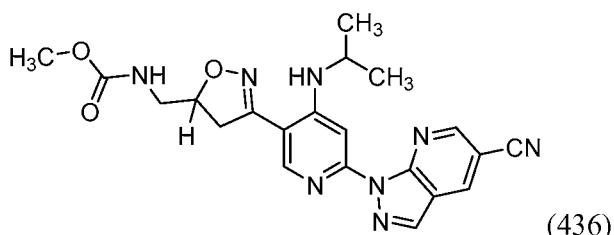
5 1-(5-(5-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (enantiómeros 1 y 2)



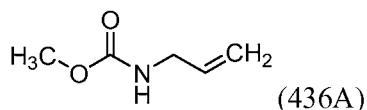
10 A una suspensión en agitación de 1-(5-((hidroxiimino)metyl)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (100 mg, 0,31 mmol) en THF (2 ml) se le añadió óxido de bis(tri-n-butilestaño) (371 mg, 0,62 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos y se añadió NBS (166 mg, 0,93 mmol) seguido de 2-metilhex-5-en-2-ol (107 mg, 0,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el 1-(5-(5-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo racémico (60 mg). Los enantiómeros se separaron mediante SFC preparativa quiral para proporcionar el enantiómero 1: 1-(5-(5-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (10 mg, 6,4 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (dd, J=2,0, 11,6 Hz, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,88 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,67 (dd, J=10,3, 16,8 Hz, 1H), 3,25 (d, J=8,5 Hz, 1H), 1,60-1,79 (m, 2H), 1,38-1,57 (m, 2H), 1,22-1,33 (m, 6H), 1,10 (s, 6H); LCMS m/z 434 (M+H).

Ejemplo 436

25 ((3-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil)carbamato de metilo



30 Intermedio 436A: alilcarbamato de metilo



35 A una solución en agitación de prop-2-en-1-amina (0,5 g, 8,8 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió DIPEA (4,6 ml, 26,3 mmol) seguido de carbonocloridato de metilo (0,83 g, 8,8 mmol) a 0 °C. La agitación se continuó durante 1 h a temperatura ambiente, después la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se extrajo entre DCM y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar alilcarbamato de metilo (0,4 g, 40 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,29 (s a, 1H), 5,63-5,90 (m, 1H), 4,93-5,21 (m, 2H), 3,58-3,63 (m, 2H), 3,53 (s, 3H).

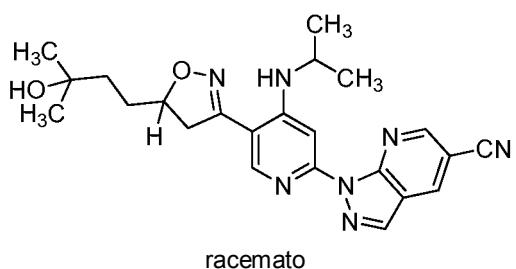
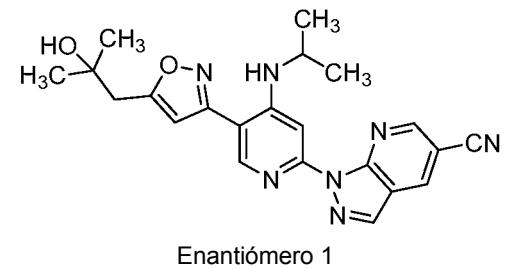
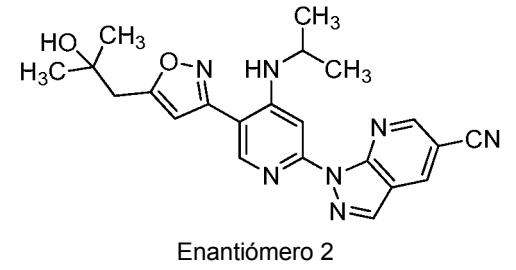
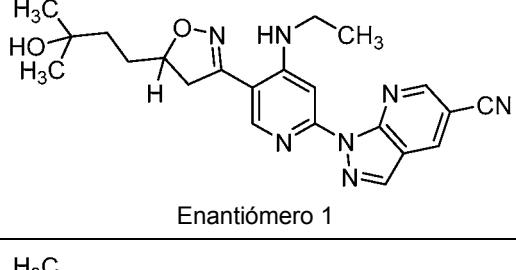
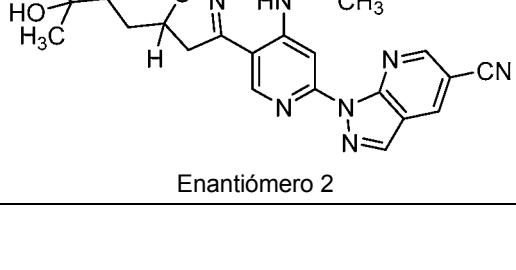
40 **Ejemplo 436:**

A una solución en agitación de (E)-1-(5-((hidroxiimino)metyl)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (50 mg, 0,16 mmol) en THF (12 ml) se le añadió óxido de bis(tri-n-butilestaño) (139 mg, 0,23 mmol) a 0 °C. Despues de agitarse durante 5 minutos, se añadieron NBS (83 mg, 0,47 mmol) y alilcarbamato de metilo (17,9 mg, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. El compuesto en bruto se filtró a través de celite y se concentró. Este material se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución de NaHCO₃, se secó

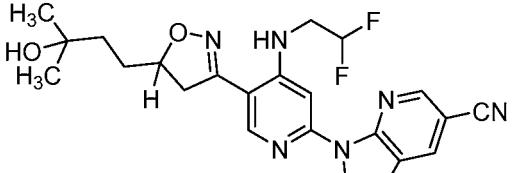
sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 5% /cloroformo para dar el compuesto deseado en forma de una mezcla de enantiómeros que se volvió a purificar mediante HPLC preparativa para enriquecer la pureza. La separación quiral mediante SFC proporcionó en enantiómero deseado ((3-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil)carbamato de metilo (2,9 mg, 4,2 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (dd, $J = 11,5, 2,0$ Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,83 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 4,76-4,68 (m, 2H), 3,90 (dt, $J=12,8, 6,7$ Hz, 2H), 3,67 (dd, $J=16,6, 10,5$ Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,23 (d, $J=4,0$ Hz, 2H), 1,31-1,21 (m, 6H); LCMS m/z 494,4 (M^+H).

5 Los ejemplos en la tabla 24 se prepararon usando los métodos indicados para los ejemplos 435-436 usando el material de partida apropiado.

Tabla 24

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
437	 racemato	1,56	F	434,2
438	 Enantiómero 1	8,09	B	420,2
439	 Enantiómero 2	8,07	B	420,2
440	 Enantiómero 1	6,55	A	420,2
441	 Enantiómero 2	6,55	A	420,2

(continuación)

Ej. n. ^o	Estructura	Tr de HPLC (min)	Cond. de HPLC	LCMS
442	 <p>Enantiómero 1</p>	7,26	A	456,2
443	 <p>Enantiómero 2</p>	7,26	A	456,2

Ensayos biológicos

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención se pueden confirmar mediante una serie 5 de ensayos biológicos. Los ensayos biológicos ejemplificados, que se exponen a continuación, se han llevado a cabo con compuestos de la invención.

Ensayo de inhibición de IRAK4

10 Los ensayos se llevaron a cabo en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen de ensayo final fue de 30 µl preparados a partir de adiciones de 15 µl de enzima y de sustratos (péptido fluoresceinado y ATP) y compuestos de ensayo en tampón de ensayo (HEPES 20 mM a pH 7,2, MgCl₂ 10 mM, Brij 35 al 0,015 % y DTT 4 mM). Se inició la reacción mediante la combinación de IRAK4 con sustratos y compuestos de ensayo. La mezcla de la reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 min y se terminaron añadiendo 45 µl de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en el calibre LABCHIP® 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) mediante separación electroforética del sustrato fluorescente y del producto fosforilado. Se calcularon los datos de la inhibición mediante comparación de las reacciones del control sin enzimas para una inhibición del 100 %, y las reacciones solo con vehículo para una inhibición del 0 %. Las concentraciones finales de los reactivos en los ensayos son ATP, 500 µM; péptido FL-IPTSPITTYFFFKKKK 1,5 µM; IRAK4, 0,6 nM; y DMSO, 1,6 %.

20 **Ensayo de permeabilidad de Caco-2**

De trece a 27 días antes al ensayo, las células Caco-2 se sembraron en membranas de filtro de policarbonato revestido con colágeno en placas transpocillo de 24 pocillos a una densidad de 1,45 x 10⁵ células/cm², aproximadamente 4,8 x 25 10⁴ células por pocillo. Las células se cultivaron en un medio de cultivo que consiste en DMEM suplementado con suero bovino fetal al 10 %, HEPES 10 mM, aminoácidos no esenciales al 1 %, L-glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina-G y 100 µg/ml de estreptomicina. El medio de cultivo se reemplazó cada 3 días y las células se mantuvieron a 37 °C en una humedad relativa del 95 % y una atmósfera de CO₂ al 5 %. Se evaluó la formación de uniones ocluyentes en las células justo antes del ensayo. El compuesto de ensayo se solubilizó a 10 mM en DMSO al 100 % 30 y se diluyó a 3 µM en tampón de ensayo. Los estudios de permeabilidad se iniciaron añadiendo 200 µl de tampón de ensayo más/menos compuesto al compartimento apical de transpocillo y 600 µl de tampón de ensayo más/menos compuesto al compartimento basolateral de la placa transpocillo de 24 pocillos de baja unión. Para la permeabilidad apical a basolateral (A a B) (dirección absorbente), se colocó tampón que contiene el compuesto en el compartimento apical (pocillos donadores), mientras que solo se colocó tampón en los correspondientes compartimentos basolaterales (pocillos receptores). Para la permeabilidad basolateral a apical (B a A) (dirección secretora), se colocó 35 tampón que contiene el compuesto en el compartimento basolateral (pocillos donadores), mientras que solo se colocó tampón en los correspondientes compartimentos apicales (pocillos receptores). Después se incubaron los transpocillos durante 2 horas a 37 °C en una humedad relativa del 95 % y a una atmósfera con CO₂ al 5 % con agitación suave. Despues de la incubación, se extrajeron 100 µl de cada compartimento apical y basolateral y se transfirieron a placas 40 de 96 pocillos de baja unión que se habían cargado previamente con 100 µl/pocillo de acetonitrilo que contiene propanolol 250 nM, diclofenaco 250 nM, y tolbutamida 500 nM como patrones internos. Las muestras se analizaron posteriormente mediante LC-MS/MS para determinar las concentraciones del compuesto.

Ensayo de IRAK4 en sangre completa

- La sangre humana completa que contenía el anticoagulante ACD-A se colocó en una placa de 384 pocillos (25 μ l/pocillo) y se incubó con compuestos durante 60 minutos a 37 °C en un incubador con CO₂ al 5 %. La sangre se estimuló con un agonista de TLR2, 10 μ g/ml de concentración final de ácido lipoteicoico (Invivogen, San Diego, CA) en 25 μ l de RPMI (Gibco) durante 5 horas en un incubador con CO₂ al 5 %. Al final de la incubación, las placas se centrifugaron a 2300 rpm durante 5 minutos. Se recolectaron los sobrenadantes y se analizaron los niveles de IL-6 mediante ensayo de citometría de flujo con perlas (BD Biosciences, San Jose, CA).
- 5 10 Ensayo en PBMC de IL-6 inducida por TLR2.
- Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se aislaron de sangre humana que contiene el anticoagulante EDTA (2,5 mM) mediante centrifugación sobre un gradiente Ficoll. Las células de PBMC (250000 células/pocillo) se cultivaron en medio de ensayo (RPMI con FCS inactivado por calor al 10 %) con compuestos durante 30 minutos a 37 °C en un incubador con CO₂ al 5 %. Tras el pretratamiento con los compuestos, las células se estimularon durante 5 horas con 10 μ g/ml de ácido lipoteicoico (Invivogen, San Diego, CA), un agonista de TLR2. Al final del cultivo, las placas se centrifugaron a 1800 rpm durante 10 minutos para sedimentar las células. Se recolectaron los sobrenadantes y se analizaron los niveles de IL-6 mediante ELISA (BD Biosciences, San Jose, CA).
- 15 20 La tabla a continuación enumera los valores de Cl₅₀ de IRAK4, los valores de CE₅₀ de sangre completa y los valores de permeabilidad de Caco-2 para los siguientes ejemplos de la presente invención medidos en el ensayo de inhibición de IRAK4, el ensayo de IRAK4 en sangre completa y el ensayo de permeabilidad de Caco-2. Los compuestos de la presente invención, tal como se ejemplifican por los siguientes ejemplos, mostraron valores de Cl₅₀ de inhibición de IRAK de menos de 0,6 μ M.
- 25

Tabla 25

Datos de inhibición de IRAK4			
Ejemplo n. ^o	Cl ₅₀ de IRAK4 (μ M)	CE ₅₀ de sangre completa (μ M)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
1	0,007	0,83	-
2	0,001	10,00	-
3	0,002	0,56	330
4	0,003	2,53	<15
5	0,003	2,13	-
6	0,005	1,45	17
7	0,007	4,12	39
8	0,007	-	-
9	0,003	-	-
10	0,003	0,40	55
11	0,011	1,95	28
12	0,004	0,31	234
13	0,003	0,27	229
14	0,003	0,49	41
15	0,007	-	-
16	0,005	0,85	140
17	0,005	1,97	-
18	0,017	-	-
19	0,001	-	-
20	0,007	20,00	-

(continuación)

Datos de inhibición de IRAK4			
Ejemplo n.º	CI ₅₀ de IRAK4 (μM)	CE ₅₀ de sangre completa (μM)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
21	0,004	0,32	42
22	0,004	0,49	-
23	0,096	-	-
24	0,003	-	-
25	0,002	0,80	49
26	0,027	-	-
27	0,016	-	-
28	0,006	1,91	-
29	0,004	0,38	<15
30	0,004	0,16	225
31	0,007	1,97	159
32	0,005	0,37	162
33	0,003	3,72	167
34	0,004	0,66	481
35	0,003	0,46	237
36	0,011	-	-
37	0,005	0,16	339
38	0,010	-	-
39	0,014	4,30	-
40	0,003	-	278
41	0,004	0,32	278
42	0,005	-	57
43	0,006	-	-
44	0,007	0,63	-
45	0,008	-	-
46	0,014	0,49	-
47	0,016	-	-
48	0,004	0,92	300
49	0,004	0,58	288
50	0,005	-	-
51	0,003	-	-
52	0,003	0,43	34
53	0,002	0,10	267
54	0,009	1,18	408
55	0,008	-	-
56	0,003	0,18	72

(continuación)

Datos de inhibición de IRAK4			
Ejemplo n.º	CI ₅₀ de IRAK4 (μM)	CE ₅₀ de sangre completa (μM)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
57	0,003	0,61	-
58	0,093	-	-
59	0,005	-	200
60	0,002	0,25	119
61	0,007		
62	0,004	0,14	321
63	0,014	0,90	78
64	0,005	-	148
65	0,009	0,42	
66	0,016	-	59
67	0,032	-	-
68	0,014	-	-
69	0,010	1,37	-
70	0,005	3,96	-
71	0,040	-	-
72	0,052	-	-
73	0,005	0,50	-
74	0,007	-	-
75	0,004	0,39	16
76	0,007	-	-
77	0,021	-	-
78	0,043	-	-
79	0,026	-	-
80	0,003	0,59	-
81	0,004	1,54	-
82	0,005	1,66	-
83	0,005	0,86	-
84	0,005	0,53	-
85	0,005	0,31	69
86	0,018	1,77	-
87	0,009	4,53	-
88	0,005	1,29	71
89	0,007	0,93	-
90	0,004	0,17	101
91	0,005	1,92	-

(continuación)

Datos de inhibición de IRAK4			
Ejemplo n.º	CI ₅₀ de IRAK4 (μM)	CE ₅₀ de sangre completa (μM)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
92	0,011	1,12	124
93	0,010	0,28	115
94	0,021	-	-
95	0,016	-	-
96	0,007	5,56	57
97	0,008	1,44	<15
98	0,002	-	-
99	0,008	3,37	-
100	0,235	-	-
101	0,005	-	-
102	0,004	1,11	<15
103	0,172	-	-
104	0,399	-	-
105	0,055	-	-
106	0,321	-	-
107	0,015	-	-
108	0,035	-	-
109	0,217	-	-
110	0,075	-	-
111	0,013	-	-
112	0,076	-	-
113	0,013	1,86	-
114	0,003	0,87	-
115	0,033	-	-
116	0,003	0,21	-
117	0,004	1,19	101
118	0,003	1,09	-
119	0,002	0,43	50
120	0,001	0,20	74
121	0,006	1,74	-
122	0,006	0,59	322
123	0,005	0,24	244
124	0,002	0,29	29
125	0,003	1,76	-
126	0,004	0,39	-
127	0,010	2,95	-

(continuación)

Datos de inhibición de IRAK4			
Ejemplo n.º	CI ₅₀ de IRAK4 (μM)	CE ₅₀ de sangre completa (μM)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
128	0,001	0,34	50
129	0,007	0,83	-
130	0,005	10,71	-
131	0,012	1,08	-
132	0,051	-	-
133	0,010	0,98	-
134	0,006	0,55	-
135	0,004	1,19	-
136	0,027	-	-
137	0,008	1,69	-
138	0,025	-	-
139	0,004	1,09	-
140	0,003	0,36	<15
141	0,008	0,96	-
142	0,005	0,56	-
143	0,008	0,97	-
144	0,004	0,49	-
145	0,004	0,74	-
146	0,003	1,09	-
147	0,005	1,06	-
148	0,005	1,90	-
149	0,002	0,73	-
150	0,002	0,45	91
151	0,002	1,61	-
152	0,004	0,75	158
153	0,002	0,27	179
154	0,004	0,15	<15
155	0,006	-	-
156	0,003	0,66	-
157	0,006	0,28	<15
158	0,002	0,52	-
159	0,004	0,13	<15
160	0,001	0,29	18
161	0,002	0,25	35
162	0,004	0,44	171

(continuación)

Datos de inhibición de IRAK4			
Ejemplo n.º	CI ₅₀ de IRAK4 (μM)	CE ₅₀ de sangre completa (μM)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
163	0,002	0,60	195
164	0,008	0,60	-
165	0,025	-	-
166	0,006	0,11	361
167	0,007	1,03	-
168	0,024	-	-
169	0,017	2,14	-
170	0,002	0,43	45
171	0,006	1,16	-
172	0,018	0,95	-
173	0,026	-	-
174	0,017	-	-
175	0,035	-	-
176	0,013	2,10	-
177	0,013	-	<15
178	0,006	0,53	<15
179	0,007	0,68	18
180	0,011	2,14	32
181	0,007	0,40	<15
182	0,005	0,75	-
183	0,010	0,52	-
184	0,020	-	-
185	0,008	1,04	-
186	0,016	1,78	-
187	0,302	-	-
188	0,018	0,11	<15
189	0,027	-	-
190	0,026	-	-
191	0,016	0,39	<15
192	0,003	0,15	<15
193	0,004	-	-
194	0,006	0,62	-
195	0,002	0,45	<15
196	0,004	1,21	47
197	0,003	0,17	<15

(continuación)

Datos de inhibición de IRAK4			
Ejemplo n.º	CI ₅₀ de IRAK4 (μM)	CE ₅₀ de sangre completa (μM)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
199	0,004	0,55	-
200	0,005	-	-
201	0,004	-	-
202	0,005	0,95	-
203	0,004	0,72	<15
204	0,006	0,71	-
205	0,005	-	-
206	0,003	1,90	20
207	0,006	1,33	<15
208	0,006	1,51	26
209	0,002	0,49	24
210	0,002	0,51	43
211	0,002	0,29	32
212	0,003	1,40	-
213	0,005	1,75	193
214	0,007	0,92	136
215	0,008	1,31	104
216	0,002	1,65	73
217	0,006	-	-
218	0,009	2,09	125
219	0,010	1,48	318
220	0,105	-	-
221	0,012	2,21	-
222	0,063	-	-
223	0,022	-	-
224	0,087	-	-
225	0,017	5,59	-
226	0,016	1,48	-
227	0,029	-	-
228	0,019	-	-
229	0,010	0,59	-
230	0,027	-	-
231	0,021	-	-
232	0,022	-	-
233	0,004	0,53	-

(continuación)

Datos de inhibición de IRAK4			
Ejemplo n.º	CI ₅₀ de IRAK4 (μM)	CE ₅₀ de sangre completa (μM)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
234	0,016	0,44	-
235	0,030	-	-
236	0,011	0,99	-
237	0,037	-	-
238	0,036	-	-
239	0,034	-	-
240	0,003	0,74	57
241	0,035	-	-
242	0,047	-	-
243	0,062	-	-
244	0,061	-	-
245	0,334	-	-
246	0,336	-	-
247	0,202	-	-
248	0,066	-	-
249	0,047	-	-
250	0,196	-	-
251	0,039	-	-
252	0,119	-	-
253	0,065	-	-
254	0,190	-	-
255	0,039	-	-
256	0,014	0,60	-
257	0,020	-	-
258	0,052	-	-
259	0,153	-	-
260	0,146	-	-
261	0,029	-	-
262	0,288	-	-
263	0,015	0,33	78
264	0,008	0,33	225
265	0,005	0,41	-
266	0,014	0,52	-
267	0,083	-	-
268	0,038	-	-
269	0,004	0,39	38

(continuación)

Datos de inhibición de IRAK4			
Ejemplo n.º	CI ₅₀ de IRAK4 (μM)	CE ₅₀ de sangre completa (μM)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
270	0,006	1,17	372
271	0,108	-	-
272	0,529	-	-
273	0,078	-	-
274	0,023	-	-
275	0,030	-	-
276	0,017	-	-
277	0,087	-	-
278	0,015	-	237
279	0,017	-	-
280	0,003	0,23	276
281	0,007	0,38	-
282	0,013	2,26	-
283	0,007	1,28	-
284	0,085	-	-
285	0,017	6,40	-
286	0,157	-	-
287	0,034	-	-
288	0,020	-	-
289	0,006	0,20	474
290	0,025	-	-
291	0,014	0,85	-
292	0,029	-	-
293	0,028	-	-
294	0,004	1,71	-
295	0,048	-	-
296	0,011	0,24	44
297	0,028	-	-
298	0,194	-	-
299	0,044	-	-
300	0,022	-	-
301	0,022	-	-
302	0,029	-	-
303	0,016	1,18	-
304	0,115	-	-

(continuación)

Datos de inhibición de IRAK4			
Ejemplo n.º	CI ₅₀ de IRAK4 (μM)	CE ₅₀ de sangre completa (μM)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
305	0,010	0,55	-
306	0,056	-	-
307	0,003	0,58	-
308	0,080	-	-
309	0,304	-	-
310	0,108	-	-
311	0,006	0,12	64
312	0,213	-	-
313	0,115	-	-
314	0,093	-	-
315	0,005	1,78	-
316	0,244	-	-
317	0,060	-	-
318	0,025	0,79	108
319	0,002	0,92	-
320	0,003	0,93	-
321	0,018	0,57	-
322	0,039	-	-
323	0,006	1,31	-
324	0,018	3,41	-
325	0,016	0,99	-
326	0,028	-	-
327	0,003	0,20	74
328	0,026	-	-
329	0,034	-	-
330	0,298	-	-
331	0,010	2,56	92
332	0,009	2,05	-
333	0,014	4,70	-
334	0,002	0,07	<15
335	0,006	0,63	-
336	0,007	0,22	250
337	0,006	0,28	<15
338	0,006	0,38	179
339	0,005	0,39	<15

(continuación)

Datos de inhibición de IRAK4			
Ejemplo n.º	CI ₅₀ de IRAK4 (μM)	CE ₅₀ de sangre completa (μM)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
340	0,004	0,81	-
341	0,003	0,30	<15
342	0,002	1,12	-
343	0,003	0,52	-
344	0,003	0,65	-
345, racémico	0,004	0,27	
345, Isómero 2	0,002	0,20	160
346	0,006	0,46	
347	0,002	0,43	97
348	0,013	0,17	410
349	0,003	0,27	186
350	0,006	0,28	64
351	0,004	0,37	306
352	0,020	0,46	
353	0,011	0,43	
354	0,014	0,15	360
355	0,007	0,24	487
356	0,003	0,27	<15
357	0,020	0,46	
358	0,005	0,43	172
359	0,011	0,22	<15
360	0,007	0,31	36
361	0,007	0,36	56
362	0,007	0,44	
363	0,006	0,33	156
364	0,003	0,25	45
365	0,003	0,41	<15
366	0,009	0,41	
367	0,009	0,23	36
368	0,003	0,18	32
369	0,007	0,27	67
370	0,009	0,28	25
371	0,001	0,13	<15
372	0,004	0,33	36
373	0,004	0,30	277

(continuación)

Datos de inhibición de IRAK4			
Ejemplo n.º	CI ₅₀ de IRAK4 (μM)	CE ₅₀ de sangre completa (μM)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
374	0,002	0,38	32
375	0,001	0,30	68
376	0,006	0,38	
377	0,007	0,24	<15
378	0,002	0,16	<15
379	0,005	0,14	<15
380	0,006	0,46	
381	0,002	0,25	
382	0,002	0,46	248
383	0,002	0,37	
384	0,002	0,25	131
385	0,003	0,49	
386	0,004	0,20	248
387	0,008	0,24	<15
388	0,006	0,26	
389	0,014	0,31	302
390	0,008	0,27	371
392	0,003	0,44	<15
393	0,002	0,33	106
394	0,002	0,25	91
395	0,001	0,29	94
396	0,002	0,10	267
397	0,005	0,46	
398	0,004	0,30	69
399	0,010	0,14	<15
400, Isómero 1	0,003	0,23	224
400, Isómero 2	0,006	0,27	530
401	0,004	0,38	280
402	0,002	0,25	192
403	0,004	0,23	<15
404	0,003	0,23	<15
405	0,004	0,26	125
406	0,003	0,47	163
407	0,001	0,29	250
408	0,002	0,49	

(continuación)

Datos de inhibición de IRAK4			
Ejemplo n.º	CI ₅₀ de IRAK4 (μM)	CE ₅₀ de sangre completa (μM)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
409	0,002	0,47	302
410	0,002	0,30	148
411	0,003	0,43	269
412	0,004	0,40	139
413	0,005	0,30	139
414	0,007	0,25	<15
415	0,003	0,26	183
416	0,002	0,48	
417	0,007	0,34	292
418	0,003	0,49	
419	0,002	0,43	199
420	0,006	0,35	438
421	0,003	0,20	322
422	0,003	0,48	317
423	0,002	0,16	394
424	0,010	0,18	<15
425	0,009	0,14	<15
426	0,001	0,34	
427	0,015	0,25	80
428	0,004	0,46	263
429	0,002	0,45	
430	0,007	0,47	
431	0,002	0,44	218
432	0,001	0,37	
433	0,011	0,20	17
434	0,004	0,33	
435, enantiómero 1	0,002	0,42	
435, enantiómero 2	0,002	0,48	264
436	0,002	0,29	319
437	0,002	0,21	
438	0,005	0,23	273
439	0,004	0,25	310
440	0,004	0,28	316
441	0,002	0,26	317
442	0,004	0,41	

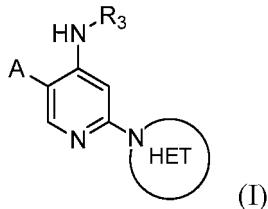
ES 2 745 525 T3

(continuación)

Datos de inhibición de IRAK4			
Ejemplo n.º	CI ₅₀ de IRAK4 (μM)	CE ₅₀ de sangre completa (μM)	Permeabilidad de Caco-2 (nm/s)
443	0,002	0,39	141

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5

o una de sus sales, en donde:

HET es un heteroarilo seleccionado entre pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, imidazolo[4,5-b]piridinilo e imidazolo[4,5-d]pirimidinilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de fórmula (I) mediante un átomo del anillo de nitrógeno en dicho heteroarilo y en donde dicho heteroarilo está sustituido con de cero a 2 R_b; A es pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo o dihidroxiazolilo, cada uno sustituido con R_a; R₃ es alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₂₋₃, hidroxialquilo C₃₋₄ o un grupo cíclico seleccionado entre cicloalquilo C₃₋₆, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y pirazolilo, en donde dicho grupo cíclico está sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, alquilo C₁₋₂ y -CH₂CHF₂; R_a es:

(i) H, F, Cl, -OH, -CN, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxi-fluoroalquilo C₁₋₅, alquenilo C₂₋₄, aminoalquilo C₁₋₆, -(CH₂)₁₋₃NR_yR_y, -(CH₂)₁₋₃NR_yR_y, -CH₂CH(OH)(fenilo), -CH(CH₂OH)(fenilo), -CH₂CH(OH)CH₂(fenilo), -CH₂CH(OH)CH₂O(metoxifenilo), -CH₂CH(NH₂)CH₂(fenilo), -(CH₂CH₂O)₄H, -(CH₂)₁₋₃O(alquilo C₁₋₃), -CH₂CH(OH)CH₂O(alquilo C₁₋₃), -CH₂C(O)(alquilo C₁₋₃), -CH₂C(O)NR_yR_y, -(CH₂)₁₋₃NR_yC(O)(alquilo C₁₋₃), -CH₂C(O)O(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH₂, -CH₂NR_yC(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₂NR_yC(O)O(alquilo C₁₋₂), -(CR_yR_y)₁₋₅O(C)OCH₂NR_yR_y, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -CH₂S(O)₂(fenilo) o -NH(aminociclohexilo); o
(ii) -(CH₂)₀₋₃R_z o -(CH₂)₀₋₁C(O)R_z, en donde R_z es cicloalquilo C₃₋₆, azetidinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirrolidinonilo, morfolinilo, pirrolidinilo, fenilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, dioxopirimidinilo, benzo[d]imidazolilo, benzo[d]tiazolilo, 1,3-dioxolanilo u 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, cada uno sustituido con de cero a 4 sustituyentes independientemente entre F, -CN, -OH, -NR_yR_y, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, -CH(fenilo)₂, -O(alquilo C₁₋₄), -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)(deuteroalquilo C₁₋₄), -C(O)(hidroxialquilo C₁₋₅), -C(O)(fluoroalquilo C₁₋₃), -C(O)(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(alquilo C₁₋₃), -C(O)NR_yR_y, -C(O)(fenilo), -C(O)(piridinilo), -C(O)CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -NH(alquilo C₁₋₄), -NH(fluoroalquilo C₁₋₃), -NHC(O)CH₃, -NHC(O)O(alquilo C₁₋₃), -NHC(O)OC(CH₃)₃, -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -OS(O)₂(alquilo C₁₋₃), metil oxadiazolilo y pirimidinilo;

35 cada R_b se selecciona independientemente entre H, Cl, -CN, -NH₂ y -C(O)NH₂; y cada R_y es independientemente H o alquilo C₁₋₂.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde:

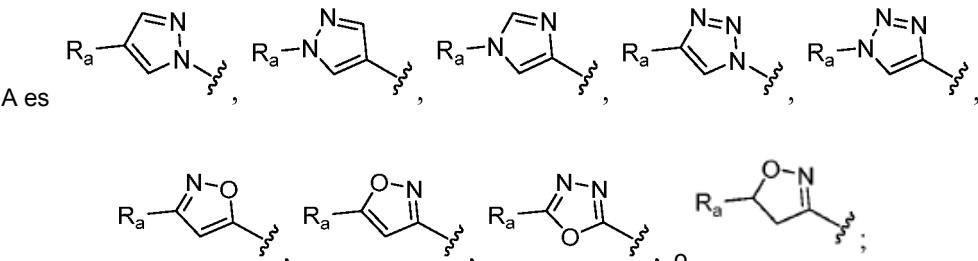
HET es un heteroarilo seleccionado entre pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, imidazolo[4,5-b]piridinilo e imidazolo[4,5-d]pirimidinilo, en donde dicho heteroarilo está unido al grupo piridinilo en el compuesto de fórmula (I) mediante un átomo en el anillo de nitrógeno y en donde dicho heteroarilo está sustituido con de cero a 2 R_b; A es pirazolilo, imidazolilo o triazolilo, cada uno sustituido con R_a; R₃ es -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CH₂OH, ciclopropilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, etil pirazolilo o 2,2-difluoroethyl pirazolilo; R_a es:

(i) H, F, Cl, -OH, -CN, alquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₄, cianoalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxi-fluoroalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, aminoalquilo C₁₋₆, -(CH₂)₁₋₃NR_yR_y, -(CH₂)₁₋₃NR_yR_y, -CH₂CH(OH)(fenilo), -CH(CH₂OH)(fenilo), -CH₂CH(OH)CH₂(fenilo), -CH₂CH(OH)CH₂O(metoxifenilo), -CH₂CH(NH₂)CH₂(fenilo), -(CH₂CH₂O)₄H, -(CH₂)₁₋₃O(alquilo C₁₋₃), -CH₂CH(OH)CH₂O(alquilo C₁₋₃), -CH₂C(O)(alquilo C₁₋₃), -CH₂C(O)NR_yR_y, -CH₂C(O)O(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH₂, -CH₂NHC(O)NH₂, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂S(O)₂(alquilo C₁₋₃) o -CH₂S(O)₂(fenilo); o
(ii) -(CH₂)₀₋₃R_z o -(CH₂)₀₋₁C(O)R_z, en donde R_z es cicloalquilo C₃₋₆, azetidinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirrolidinonilo, morfolinilo, pirrolidinilo, fenilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirimidinonilo, benzo[d]imidazolilo o benzo[d]tiazolilo, cada uno sustituido con de cero a 4 sustituyentes independientemente entre F, -CN, -OH, -NR_yR_y, alquilo C₁₋₃, fluoroalquilo C₁₋₃, -CH(fenilo)₂, -O(alquilo C₁₋₄), -C(O)(alquilo C₁₋₄), -C(O)(deuteroalquilo C₁₋₄), -C(O)(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)(alquilo C₁₋₃), -C(O)NR_yR_y, -C(O)(fenilo), -C(O)(piridinilo), -C(O)CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -NH(alquilo C₁₋₄), -NH(fluoroalquilo C₁₋₃), -NHC(O)CH₃, -NHC(O)O(alquilo C₁₋₃), -NHC(O)OC(CH₃)₃, -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -OS(O)₂(alquilo C₁₋₃), metil oxadiazolilo y pirimidinilo;

C(O)O(alquilo C₁₋₃), -C(O)NR_yR_y, -C(O)(fenilo), -C(O)(piridinilo), -C(O)CH₂(cicloalquilo C₃₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₄), -NHCH(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)OC(CH₃)₃, -S(O)₂(alquilo C₁₋₃), -OS(O)₂(alquilo C₁₋₃), metil oxadiazolilo y pirimidinilo;

- 5 cada R_b se selecciona independientemente entre H, Cl, -CN, -NH₂ y -C(O)NH₂; y
cada R_y es independientemente H o alquilo C₁₋₂.

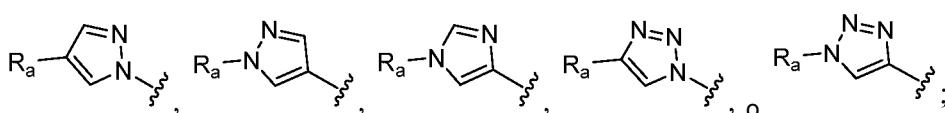
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde:



R_a es:

- 15 (i) H, -CN, alquilo C₁₋₅, fluoroalquilo C₁₋₅, cianoalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₅, -CH₂CH(OH)CF₃, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH, -CH₂CH(OH)(fenilo), -CH₂CH(OH)CH₂(fenilo), -CH₂CH(OH)CH₂O(metoxifenilo), -CH=CH₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂NHR_y, -C(CH₃)₂NH₂, -(CH₂)₅NH₂, -CH₂CH(NH₂)CH₂(fenilo), -CH₂N(CH₂CH₃)₂, -(CH₂CH₂O)₄H, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH(OH)CH₂OCH₃, -CH₂CH(OH)CH₂OCH₂CH₃, -CH₂C(O)CH₃, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHCH₃, -CH₂C(O)OCH₂CH₃, -C(O)NH₂, -CH₂NHC(O)NH₂, -CH₂NR_yC(O)NH₂, -(CH₂)₁₋₂NR_yC(O)O(alquilo C₁₋₂), -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)C(O)CH₃, -CH₂CH₂NHC(O)OCH₃, -CH₂CH₂C(O)OCH₃, -(CH₂)₁₋₅OC(O)CH₂NR_yR_y o -CH₂CH₂S(O)₂CH₃;
- 20 (ii) ciclopropilo, ciclopentilo, hidroxiciclopentilo, oxetanilo o ciclohexilo sustituido con cero o un sustituyente seleccionado entre -OH, alquilo C₁₋₂, -NH₂, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)O(alquilo C₁₋₃) y -NHCH₂CHF₂;
- 25 (iii) fenilo sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -CN, -OH, -OCH₃ y -C(O)OCH₃;
- 30 (iv) -CH₂(ciclopropilo), -CH₂(difluorociclopropilo), -CH₂(ciclobutilo), -CH₂(oxetanilo), -CH₂(hidroxioxetanilo), -CH₂(morpholinilo), -CH₂(fenilo), -CH₂(fluorofenilo), -CH₂(metoxifenilo), -CH₂(piridinilo), -CH₂(butoxicarbonilo, hidroxipiperidinilo), -CH₂(butoxicarbonil pirrolidinilo), -CH₂(acetilazetidinilo), -CH₂(benzo[d]imidazolilo), -CH₂(metil benzo[d]tiazolilo), -CH₂CH₂(morpholinilo), -CH₂CH₂(fenilo), -CH₂CH₂(piridinilo), -CH₂CH₂(dimetilpirazolilo), -CH₂CH₂CH₂(fenilo), -CH₂CH₂CH₂(pirrolidinilo), -CH₂C(O)(morpholinilo), -CH₂C(O)(piperazinilo), -CH₂C(O)(acetilpiperazinilo), -CH₂C(O)(methylsulfonil piperazinilo), -CH₂CH(NH₂)CH₂(fenilo), -CH₂S(O)₂(fenilo), -C(O)(morpholinilo) o-N(H)(aminociclohexilo);
- 35 (v) piridinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, morpholinilo, pirrolidinonilo, dioxopirimidinilo, imidazolilo, 1,3-dioxolanilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo o azetidinilo sustituido con de cero a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -C(O)ciclopropilo, -C(O)fenilo, -C(O)CH₃, -C(O)CD₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)CH₂(ciclopropilo), -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -CH(fenilo)₂, metil oxadiazolilo y pirimidinilo; o
- 40 (vi) piperidinilo sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -C(O)NH₂, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)CH₂C(CH₃)₂OH, -C(O)CF₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)piridinilo), -S(O)₂(alquilo C₁₋₂) y -OS(O)₂CH₃.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o una sal del mismo, en donde:
45 A es



R_a es:

- 50 (i) H, -CN, alquilo C₁₋₅, fluoroalquilo C₁₋₃, cianoalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₅, -CH₂CH(OH)CF₃, -CH₂CH(OH)(fenilo), -CH₂CH(OH)CH₂(fenilo), -CH₂CH(OH)CH₂O(metoxifenilo), -CH=CH₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -(CH₂)₅NH₂, -CH₂CH(NH₂)CH₂(fenilo), -CH₂N(CH₂CH₃)₂, -(CH₂CH₂O)₄H, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH(OH)CH₂OCH₃, -CH₂CH(OH)CH₂OCH₂CH₃, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHCH₃, -

CH₂C(O)OCH₂CH₃, -C(O)NH₂, -CH₂NHC(O)NH₂ o -CH₂CH₂S(O)₂CH₃;

(ii) ciclopropilo, ciclopentilo, hidroxiciclopentilo, oxetanilo o ciclohexilo sustituido con cero o un sustituyente seleccionado entre -OH, -CH₃, -NH₂, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃ y -NHC(O)OC(CH₃)₃;

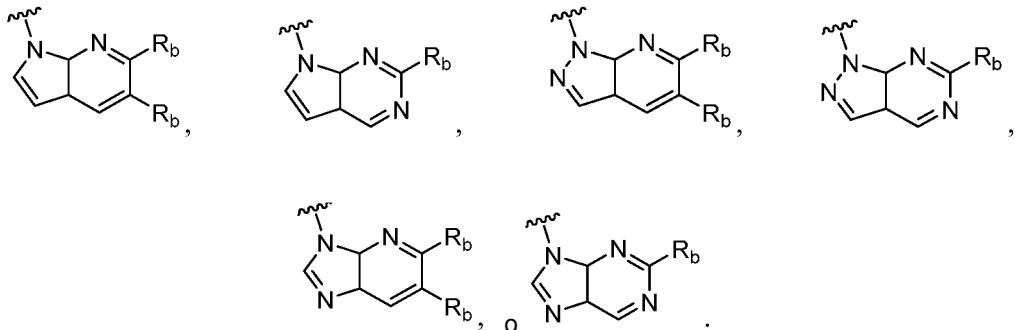
(iii) fenilo sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -CN, -OH, -OCH₃ y -C(O)OCH₃;

(iv) -CH₂(ciclopropilo), -CH₂(difluorociclopropilo), -CH₂(ciclobutilo), -CH₂(oxetanilo), -CH₂(hidroxioxetanilo), -CH₂(morpholinilo), -CH₂(fenilo), -CH₂(fluorofenilo), -CH₂(metoxifenilo), -CH₂(piridinilo), -CH₂(butoxicarbonilo, hidroxipiperidinilo), -CH₂(butoxicarbonil pirrolidinilo), -CH₂(acetilazetidinilo), -CH₂(benzo[d]imidazolilo), -CH₂(metil benzo[d]tiazolilo), -CH₂CH₂(morpholinilo), -CH₂CH₂(fenilo), -CH₂CH₂(piridinilo), -CH₂CH₂(dimetilpirazolilo), -CH₂CH₂CH₂(fenilo), -CH₂CH₂CH₂(pirrolidinilo), -CH₂C(O)(morpholinilo), -CH₂C(O)(piperazinilo), -CH₂C(O)(acetilpiperazinilo), -CH₂C(O)(metilsulfonil piperazinilo), -CH₂CH(NH₂)CH₂(fenilo) o -CH₂S(O)₂(fenilo);

(v) piridinilo, cianopiridinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, hidroxitetrahidrofuranoilo, trihidroximatoxetrahidropiranilo, acetopirrolidinilo, metilpirrolidinonilo, pirimidinonilo, metilimidazolilo o azetidinilo sustituido con de cero a 1 sustituyente seleccionado entre -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(O)ciclopropilo, -C(O)fenilo, -C(O)CH₃, -C(O)CD₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)CH₂ciclopropilo), -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -CH(fenilo)₂, metil oxadiazolilo y pirimidinilo; o

(vi) piperidinilo sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -C(O)NH₂, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)(piridinilo), -S(O)₂CH₃ y -OS(O)₂CH₃.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde HET es:



6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde R_a es:

(i) H, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHFC₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂C(CH₃)₂F, -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂CH₂CN, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂CH(OH)CH₃, -CH₂CH₂CH₂OH, -(CH₂)₄OH, -C(CH₃)(OH)CH₂CH₃, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH(CH₃)CH₂OH, -CH₂CH(CH₃)₂CH₃, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)(OH)CH₂OH, -CH₂CH(OH)CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)(OH)CH₂CH₃, -CH₂CH₂C(CH₃)(OH)CH₂OH, -CH(CH₂OH)₂, -CH₂CH(OH)CF₃, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH, -CH₂CH(OH)(fenilo), -CH(CH₂OH)(fenilo), -CH₂CH(OH)CH₂(fenilo), -CH₂CH(OH)CH₂O(metoxifenilo), -CH=CH₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHCH₃, -(CH₂)₅NH₂, -CH₂CH(NH₂)CH₂(fenilo), -CH₂N(CH₂CH₃)₂, -(CH₂CH₂O)₄H, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH(OH)CH₂OCH₃, -CH₂CH(OH)CH₂CH₃, -CH₂C(O)CH₃, -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHCH₃, -CH₂C(O)OCH₂CH₃, -C(O)NH₂, -CH₂NHC(O)NH₂, -CH₂NHC(O)OCH₃, -CH₂CH₂NHC(O)OCH₃, -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)C(O)CH₃, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OC(O)CH₂NH₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OC(O)CH₂N(CH₃)₂ o -CH₂CH₂S(O)₂CH₃;

(ii) ciclopropilo, ciclopentilo, oxetanilo o ciclohexilo sustituido con cero o un sustituyente seleccionado entre -OH, -CH₃, -NH₂, -NHCH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NHCH₂CHF₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)OC(CH₃)₃;

(iii) fenilo sustituido con de cero a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -CN, -OH, -OCH₃ y -C(O)OCH₃;

(iv) -CH₂(ciclopropilo), -CH₂(difluorociclopropilo), -CH₂(ciclobutilo), -CH₂(oxetanilo), -CH₂(hidroxioxetanilo), -CH₂(morpholinilo), -CH₂(fenilo), -CH₂(fluorofenilo), -CH₂(metoxifenilo), -CH₂(piridinilo), -CH₂(butoxicarbonilo, hidroxipiperidinilo), -CH₂(butoxicarbonil pirrolidinilo), -CH₂(acetilazetidinilo), -CH₂(benzo[d]imidazolilo), -CH₂(metil benzo[d]tiazolilo), -CH₂CH₂(morpholinilo), -CH₂CH₂(fenilo), -CH₂CH₂(piridinilo), -CH₂CH₂(dimetilpirazolilo), -CH₂CH₂CH₂(fenilo), -CH₂CH₂CH₂(pirrolidinilo), -C(O)(morpholinilo), -CH₂C(O)(morpholinilo), -CH₂C(O)(piperazinilo), -CH₂C(O)(acetilpiperazinilo), -CH₂C(O)(metilsulfonil piperazinilo), -CH₂CH(NH₂)CH₂(fenilo) o -CH₂S(O)₂(fenilo);

(v) piridinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, dioxopirimidinilo, imidazolilo, azetidinilo, 1,3-dioxolanilo u 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo, cada uno sustituido con de cero a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -C(O)ciclopropilo, -C(O)fenilo, -C(O)CH₃, -C(O)CD₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)CH₂ciclopropilo, -C(O)OCH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -CH(fenilo)₂, metil oxadiazolilo y pirimidinilo; o

(vi) piperidinilo sustituido con de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -OH, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHF₂, -C(O)NH₂, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)C(CH₃)₃, -C(O)CF₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)CH₂C(CH₃)₂OH, -C(O)(piridinilo), -S(O)₂CH₃, -S(O)₂CH₂CH₃ y -OS(O)₂CH₃.

- 5 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde A es triazolilo.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde A es pirazolilo o imidazolilo.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde A es isoxazolilo.
- 10 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde dicho compuesto se selecciona entre: 2-(4-(4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etanol (1); 2-(4-(4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetato de etilo (2); N-isopropil-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-4-amina (3); (3R,4R)-4-(4-(4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-3-ol (4); 5-(1-(5-aminopentil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropil-2-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-4-amina (5); (3R,4S)-4-(4-(4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-3-ol (6); (3S,4R)-4-(4-(4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-3-ol (7); 6-((4-(4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)methyl)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (8); 2-(2-(2-(4-(4-(isopropilamino)-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)ethoxy)ethoxy)ethoxy)etanol (9); 1-(5-(1-isopentil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, TFA (10); 1-(5-(1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (11); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (12); 1-(4-(ciclopropilamino)-5-(1-(2-morfolinoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (13); 1-(4-(ciclopropilamino)-5-(1-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (14); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(oxetan-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (15); 1-(5-(1-(ciclopropilmethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (16); 1-(5-(1-ciclohexil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (17); 1-(5-(1-(terc-butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (18); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (19); 1-(5-(1-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (20); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (21 y 22); 3-(5-(1-(terc-butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (23); 3-(4-(isopropilamino)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (24); 6-amino-1-(5-(1-ciclohexil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (25); 2-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-isopropil-5-(1-(oxetan-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina (26); 2-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-5-(1-(ciclopropilmethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropilpiridin-4-amina (27); 1-(5-(1-(3-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (28); 6-amino-1-(5-(1-(3-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (29); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (30); 1-(5-(1-(2,2-difluorociclopropil)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (31 y 32); 6-amino-1-(4-(isopropilamino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (33); 1-(4-(ciclopropilamino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (34); 6-amino-1-(4-(ciclopropilamino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (35); 2-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-ciclopropil-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina (36); 1-(5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (37); 3-(5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (38); 2-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-5-(1-etyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropilpiridin-4-amina (39); 3-(4-(isopropilamino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (40); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (41); 3-(4-(isopropilamino)-5-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (42); 3-(4-(ciclopropilamino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (43); 1-(5-(1-(3-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (44); 3-(5-(1-(3-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (45); 6-amino-1-(5-(1-(3-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (46); 1-(5-(1-cianometil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (47); 1-(5-(1-(4-fluorobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (48); 1-(5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (49); 3-(5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (50); 6-amino-1-(5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (51); (S)-1-(4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (52); (S)-3-(4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (53); 1-(4-(etilamino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (54); 3-(4-(etilamino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (55); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-fenetil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (56);

2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (56); 3-(4-(isopropilamino)-5-(1-fenetyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (57); 1-(4-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (58); 3-(4-((1-etil-1H-pirazol-4-il)amino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (59); 1-(4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (60); 3-(4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (61); 9-(4-(isopropilamino)-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-9H-purin-2-amina (62); 1-(5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (63); 1-(5-(1-((1R,2R)-2-hidroxi-2-metilciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (64); (S)-1-(5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (65); (R)-1-(5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (66); 3-(5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (67); (R)-3-(5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (68); (S)-3-(5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (69); (S)-6-amino-1-(5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (70); (S)-1-(4-(etilamino)-5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (71); (S)-3-(4-(etilamino)-5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (72); 3-(5-(1-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (74); 3-(5-(1-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (73 y 75); 1-(5-(1-(2-hidroxi-3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (76 y 77); 3-(5-(1-(2-hidroxi-3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (78 y 79); 1-(5-(1-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (80 y 82); 3-(5-(1-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (81 y 83); (S)-1-(5-(1-(2-hidroxi-2-feniletil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (84); (R)-1-(5-(1-(2-hidroxi-2-feniletil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (85); (R)-1-(5-(1-(2-hidroxi-1-feniletil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (86); (S)-1-(5-(1-(2-hidroxi-1-feniletil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (87); 1-(5-(1-(2R,3S)-3-hidroxibutan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (88 y 89); 1-(5-(1-((2S,3S)-3-hidroxibutan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (90 y 91); 1-(5-(1-(2-hidroxi-2-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (92 y 93); 3-(5-(1-(2-hidroxi-2-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (94 y 95); 1-(5-(1-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (96); 6-amino-1-(5-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (97); 2-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetato de etilo (98); 2-((4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (99); 1-(5-(1-(1-benzhidrilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (100); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-morfolin-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (101); 1-(5-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (102); 1-(5-(1-(3-hidroxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (103); 1-(5-(1-(3-ciano-4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (104); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (105); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-((2-metilbenzo[d]iazol-5-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (106); 1-(5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (107); 1-(5-(1-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (108); 1-(5-(1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (109); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (110); 1-(5-(1-(2-cianopiridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (111); 1-(5-(1-(4-fluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (112); 3-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (113); 1-(5-(1-(5-aminopenitol)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (114); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (115); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (116); 1-(5-(1-(ciclobutilmetyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (117); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (118); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-(piridin-3-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (119); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-(piridin-4-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (120); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (121); 1-(5-(1-(2-etoxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (122); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(oxetan-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (123); 1-(5-(1-(4-hidroxibutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (124); 1-(5-(1-(5-hidroxipentil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo

4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (125); 1-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (126); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (127); 1-(5-(1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (128); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (129); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (130); 1-(5-(1-(2,3-dihidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (131); 4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metyl)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (132); 1-(5-(1-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (133); (S)-1-(5-(1-(2-hidroxibutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (134); 1-(5-(1-(2-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (135); 1-(5-(1-(2-hidroxi-3-(4-metoxifenoxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (136); 1-(5-(1-(3-etoxi-2-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (137); 1-(5-(1-(azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (138); 1-(5-(1-(1-(2-ciclopropilacetil)azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (139); 1-(5-(1-(1-trideuteroacetilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (140); 1-(5-(1-(1-cianoazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (141); 3-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de metilo (142); 1-(5-(1-(1-benzoilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (143); 1-(5-(1-(1-isobutirilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (144); 1-(5-(1-(1-ciclopropanocarbonil)azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (145); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(1-pivaloizetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (146); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(1-(pirimidin-2-il)azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (147); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (148); 1-(5-(1-(1-ethylazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (149); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(1-isopropilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (150); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo, 2 TFA (151); 3-(4-(isopropilamino)-5-(1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (152); 3-(5-(1-(1-(2,2-difluoroetil)azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (153); 1-(5-(1-(1-acetilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (154); 1-(3-(4-(6-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)azetidin-1-il)etanona (155); 3-(5-(1-(1-acetilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (156); 1-(5-(1-(1-acetilpirrolidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (157 y 158); 1-(5-(1-(1-acetilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (159); 1-(5-(1-(1-acetilpiperidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (160 y 161); 1-(5-(1-(1-acetilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo, TFA (162); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-morfolinoocil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo, 2 TFA (163); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (164); 2-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-isopropil-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina (165); 1-(5-(1-(2-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (166 y 167); (S)-1-(5-(1-(2-amino-3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (168); (R)-1-(5-(1-(2-amino-3-fenilpropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (169); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-oxopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (170); 1-(5-(1-(3-aminopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (171); 1-(5-(1-(2-aminoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (172); 1-(5-(1-(2-cianofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (173); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (174); 2-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoato de metilo (175); 4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3R,4S)-*terc*-butilo (176); 1-(5-(1-((3R,4S)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (177); 1-(5-(1-((3R,4S)-1-acetil-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (178); 1-(5-(1-((3R,4S)-3-hidroxi-1-pivaloilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (179); 4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3R,4S)-etilo (180); 1-(5-(1-((3R,4S)-3-hidroxi-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (181); metanosulfonato de (3R,4S)-4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-ilo (182); 1-(5-(1-((3R,4S)-3-hidroxi-1-picolinioilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (183); 1-(5-(1-((3R,4S)-3-hidroxi-1-nicotinoilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (184); 1-(5-(1-(3R,4S)-3-hidroxi-1-isonicotinoilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (185).

(185); 1-(5-(1-((3S,4R)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (186); 1-(5-(1-((3S,4R)-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida (187); 1-(5-(1-((3S,4R)-3-hidroxi-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (188); 4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3S,4R)-etilo (189); 1-(5-(1-((3S,4R)-3-hidroxi-1-pivaloilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (190); 1-(5-(1-((3S,4R)-1-acetyl-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (191); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-oxo-2-(piperazin-1-il)etilo)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (192); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-2-oxoetilo)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (193); 1-(5-(1-(2-(4-acetylpirazin-1-il)-2-oxoetilo)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (194); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (195); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (196); 1-(5-(1-((trans)-1-acetyl-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (197); 1-(5-(1-((3R,4R)-1-acetyl-3-hidroxipiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (198 y 203); 1-(5-(1-((3R,4R)-3-hidroxi-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (199 y 204); 1-(5-(1-((3R,4R)-3-hidroxi-1-pivaloilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (200 y 206); metil-(3R,4R) 4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato (201 y 205); metanosulfonato de (3R,4R)-4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-ilo (202); 1-(4-(ciclopropilamino)-5-(1-((trans)-4-hidroxipiperidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (207); 1-(5-(1-((3R,4R)-3-hidroxi-1-pivaloilpiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (205 y 206); 1-(4-(ciclopropilamino)-5-(1-((trans)-4-hidroxipiperidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (207); 4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(ciclopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-carboxilato de (trans)-metilo (208); 1-(5-(1-((cis)-3-fluoropiperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (209); 1-(5-(1-((trans)-3-fluoro-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (210 y 211); ((trans)-4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (212); 1-(5-(1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (213); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (214 y 215); 1-(5-(1-((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (216); 2-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-5-(1-isopentil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-isopropilpiridin-4-amina (217); 2-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-isopropil-5-(1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridin-4-amina (218); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-propil-1H-imidazol-4-il)piridin-2-il)-1H-indazol-5-carbonitrilo (219); 1-(5-(1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-indazol-5-carbonitrilo (220); 1-(5-(1-isobutil-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (221); (S)-1-(5-(1-hidroxipropil)-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (222); 1-(5-(1-acetylazetidin-3-il)-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (223); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(pidin-3-il)-1H-imidazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (224); 1-(5-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (225); 1-(5-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (226); 1-(5-(1-ethyl-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (227); (S)-1-(5-(1-(3-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (228); 1-(5-(1-(ciclopropilmetyl)-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (229); 1-(5-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (330); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2-morfolin-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (331); 1-(5-(1-(3-hidroxioxetan-3-il)metyl)-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (332); 1-(5-(1-(ciclobutilmetyl)-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (333); 1-(5-(1-(1-acetylazetidin-3-il)metyl)-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (334); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(pidin-3-il)metyl)-1H-imidazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (335); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(oxetan-3-il)metyl)-1H-imidazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (336); 2-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-N-metilacetamida (337); 2-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)-N-metilacetamida (238); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(pidin-2-il)metyl)-1H-imidazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (239); 1-(5-(1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-imidazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (240); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(3-fenilpropil)-1H-imidazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (241); 1-(5-(4-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (242); 1-(5-(4-bencil-1H-pirazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (243); 1-(5-(4-isopropil-1H-pirazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (244); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(pidin-2-il)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (245); 1-(4-(isopropilamino)-5-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (246); 1-(4-(isopropilamino)-5-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (247); 1-(5-(3-ciano-1H-pirazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (248); 1-(4-(isopropilamino)-5-(3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (249); 1-(5-(3-

(cianometil)-1H-pirazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (250); 1-(5-(4-(3-aminopropil)-1H-pirazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (251); 1-(5-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (252); 1-(5-(1-etyl-1H-pirazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (253); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il) piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (254); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (255); 1-(4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-5-(1-propil-1H-pirazol-4-il) piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (256); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (257); 1-(5-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (258); 1-(5-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (259); 1-(5-(1-difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (260); 1-(4-(isopropilamino)-5-(1-propil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (261); N-isopropil-2-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)piridin-4-amino (262); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (263); 1-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-5-(4-(2-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (264); 1-(5-(4-(2-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (265 y 268); 1-(5-(4-ciclopentil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (266); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (267); 1-(4-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)amino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (269); N-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piridin-4-amino (270 y 271); (R)-1-(4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (272); (S)-1-(4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (273); 1-(4-(ciclopropilamino)-5-(4-(2-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (274 y 275); 1-(4-(oxetan-3-ilamino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (276); 3-(4-(oxetan-3-ilamino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (277); 3-(4-(isopropilamino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (278); 9-(4-(isopropilamino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-9H-purin-2-amino (279); 6-amino-1-(4-(isopropilamino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (280); 6-amino-1-(4-(oxetan-3-ilamino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (281); 2-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-N-isopropil-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-4-amino (282); 1-(5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (283); 3-(4-(isopropilamino)-5-(4-(metoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (284); (S)-3-(4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (285); (R)-3-(4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (286); 1-(4-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-5-(4-propil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (287); 3-(5-(4-(3-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (288); 1-(5-(4-(2-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (289); 3-(5-(4-(2-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (290); 3-(5-(4-(2-fluoro-propil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (291); 1-(5-(4-(2-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (292); 9-(5-(4-(2-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-9H-purin-2-amino (293); 1-(5-(4-(2-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (294); 1-(5-(4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (295); 1-(5-(4-(3-hidroxipropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (296); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (297); 1-(5-(4-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (298); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (299); 1-(5-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (300); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(morfolinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (301); 1-(5-(4-(2-hidroxietil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (302); 1-(5-(4-(2-hidroxibutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (303); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(piridin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (304); 1-(5-(4-isobutil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (305); 1-(5-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (306); 1-(5-(4-isopentil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (307); 1-(5-(4-(dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (308); 1-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (309); 1-(5-(4-(aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (310); 1-(5-(4-(4-hidroxibutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (311); 1-(5-(4-(2-aminopropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (312); 1-((1-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (309); 1-(5-(4-(4-hidroxibutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (313); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(metilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (314); (R)-1-(5-(4-(2-hidroxi-2-feniletil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (315); 1-(5-(4-(3,5-dimetoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (316); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-

1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (376); 1-(4-((1,3-difluoropropan-2-il)amino)-5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (377); glicinato de 4-(1-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilbutan-2-ilo (378); 1-(4-((4-fluorotetrahidrofurano-3-il)amino)-5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (379); 1-(4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (381); ciclopropanocarboxilato de 4-(1-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilbutan-2-ilo (382); 1-(5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-((1-metilciclopropil)amino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (383); dimetilglicinato de 4-(1-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-metilbutan-2-ilo (384); 1-(5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)amino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (385); 1-(4-(isopropilamino)-5-(4-(1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (386); (S)-1-(5-(4-(3,4-dihidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (387); (R)-1-(5-(4-(3,4-dihidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (388); 1-(5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(propilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (389); 1-(5-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (390); 1-(5-(1-((1r,4r)-4-aminociclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (392); ((1r,4r)-4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil)carbamato de metilo (393); 1-(5-(1-((1r,4r)-4-((2,2-difluoroethyl)amino)ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (394); ((1r,4r)-4-(4-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)ciclohexil)carbamato de etilo (395); 1-(5-(3-(azetidin-3-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (397); 1-(5-(3-(1-acetilazetidin-3-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (398); 1-(5-(3-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (399); 1-(4-(isopropilamino)-5-(3-(morpholin-3-il)isoxazol-5-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (400); 3-(5-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)isoxazol-5-il)azetidin-1-carboxilato de metilo (401); 1-(5-(3-(1-acetilpiperidin-4-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (402); 1-(4-(isopropilamino)-5-(3-(piperidin-4-il)isoxazol-5-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (403); (S)-1-(4-(isopropilamino)-5-(3-(pirrolidin-3-il)isoxazol-5-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (404); (S)-1-(5-(3-(1-acetilpirrolidin-3-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (405); (R)-1-(5-(3-(1-acetilpirrolidin-3-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (406); (R)-1-(5-(3-(1-acetilpiperidin-3-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (407); (R)-3-(5-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de metilo (408); (S)-1-(5-(3-(1-acetilpiperidin-3-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (409); N-((1s,4s)-4-(5-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)isoxazol-3-il)ciclohexil)acetamida (410); ((1s,4s)-4-(5-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)isoxazol-3-il)ciclohexil)carbamato de metilo (411); (S)-1-(4-(isopropilamino)-5-(3-(piperidin-2-il)isoxazol-5-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (412); (R)-1-(4-(isopropilamino)-5-(3-(piperidin-2-il)isoxazol-5-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (413); 1-(4-(isopropilamino)-5-(3-(3-(metilamino)propil)isoxazol-5-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (414); N-(3-(5-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)isoxazol-3-il)propil)-N-metilacetamida (415); 1-(4-(isopropilamino)-5-(3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)isoxazol-5-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (416); (R)-1-(5-(3-(1-acetilpirrolidin-2-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (417); 1-(4-(isopropilamino)-5-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)isoxazol-5-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (418); 1-(5-(3-(8-acetil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (419); (R)-1-(5-(3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (420); 1-(5-(3-(1-acetil-4-fluoropiperidin-4-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (421); 1-(5-(3-(4,4-difluoropiperidin-2-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (422); 1-(5-(3-(6,6-dimetilmorfolin-3-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (423); 1-(5-(3-((2S,4R)-4-hidroxipiperidin-2-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (424); 1-(5-(3-((2R,4S)-4-hidroxipiperidin-2-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (425); 1-(5-(3-(3-(1-acetilazetidin-2-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (426); (S)-1-(5-(3-(1-acetilazetidin-2-il)isoxazol-5-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (427); (S)-1-(4-(isopropilamino)-5-(5-(5-morfolin-3-il)isoxazol-3-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (428); 1-(5-(5-(3-hidroxi-3-metilbutil)isoxazol-3-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (429); (S)-1-(4-(isopropilamino)-5-(5-(piperidin-2-il)isoxazol-3-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (430); (S)-1-(5-(5-(4-etilmorfolin-3-il)isoxazol-3-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (431); (S)-1-(4-(isopropilamino)-5-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-2-il)isoxazol-3-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (432); 1-(4-(isopropilamino)-5-(5-(morfolin-4-carbonil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (433); 1-(5-(5-((1r,4r)-4-aminociclohexil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (434); 1-(5-(5-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (435); ((3-(6-(5-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-4-(isopropilamino)piridin-3-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)metil)carbamato de metilo (436); 1-(5-(5-(2-hidroxi-2-metilpropil)isoxazol-3-il)-4-(isopropilamino)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (438 y 439); 1-(4-(etilamino)-5-(5-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (440)

y 441) y 1-(4-((2,2-difluoroethyl)amino)-5-(5-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonitrilo (442 y 443).

- 5 11. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
- 10 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal del mismo o una composición de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso en terapia.
- 15 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal del mismo o una composición de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune o cáncer.
- 15 14. El compuesto o una sal del mismo o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la enfermedad se selecciona entre enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de aloinjerto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, nefritis por lupus, lupus cutáneo, psoriasis, síndromes periódicos asociados a criopirina, síndrome periódico asociado al receptor de TNF, fiebre mediterránea familiar, enfermedad de Still del adulto, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, esclerosis múltiple, dolor neuropático, gota y artritis gotosa.