

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 800 948**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.09.2015 PCT/CN2015/088898**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2016 WO16034137**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2015 E 15838518 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 3190111**

54 Título: **Derivados de pirazolo[3,4-c]piridina**

30 Prioridad:

02.09.2014 CN 201410442948

01.06.2015 CN 201510291890

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

05.01.2021

73 Titular/es:

**CSPC ZHONGQI PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY (SHIJIAZHUANG) CO., LTD.
(100.0%)**

**No. 226, Huanghe Street
Shijiazhuang, Hebei 050035, CN**

72 Inventor/es:

**SHI, YING;
GAO, QINGZHI;
MI, YI y
WANG, XULIANG**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 800 948 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazolo[3,4-c]piridina

5 Campo técnico

La presente invención pertenece al campo de la medicina y se refiere a una nueva clase de derivados de pirazolo[3,4-c]piridina, composiciones farmacéuticas que los contienen, sus procesos de preparación y su uso como medicina.

10 Antecedentes

La enfermedad de trombos es causada por trombosis y embolia. Bajo ciertas condiciones patológicas, pueden formarse coágulos de sangre a partir de componentes sanguíneos en los vasos sanguíneos. Los coágulos de sangre salen de los sitios donde se forman y bloquearán parcial o completamente las venas o las arterias que suministran sangre en su proceso de flujo junto con el flujo de sangre, lo que provoca una serie de procesos patológicos, tales como isquemia vascular o sistemática, anoxia y necrosis. La trombosis común de la enfermedad de trombos, que incluye infarto de miocardio, trombosis cerebral, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y tromboembolismo arterial periférico, daña gravemente la vida y la calidad de vida de las personas. La cardiopatía coronaria es un tipo importante de las enfermedades de trombos e incluye infarto de miocardio y angina de pecho. Cada año, aproximadamente de 0,8-1,5 millones de pacientes nuevos sufren de enfermedad coronaria en China. La enfermedad coronaria se clasifica como la cuarta causa principal de muerte, mientras que la enfermedad cerebrovascular es la segunda. Adicionalmente, aunque no hay estadísticas específicas sobre la incidencia de trombosis venosa profunda, pero de acuerdo con una estimación preliminar, el número de pacientes con trombosis venosa profunda en China puede llegar a un millón. Además, con la mejora de la calidad de vida de las personas, la mejora significativa de la esperanza de vida promedio nacional y la creciente proporción de población de edad avanzada, la incidencia de trombosis venosa profunda aumentará gradualmente y se convertirá en una enfermedad común.

La trombosis es causada por la activación de dos sistemas, es decir, factores de coagulación y plaquetas. Los factores de coagulación son una serie de componentes proteicos que participan en la coagulación de la sangre. Durante la angiorragia o bajo alguna condición patológica, estas proteínas se activan y se adhieren junto con plaquetas para formar coágulos de sangre. Existen dos sistemas de coagulación en el cuerpo, es decir, endógeno y exógeno. El primero se refiere a que la sangre se pone en contacto con una superficie anormal para activar el factor de coagulación XII. El último se refiere a que, debido a la lesión del tejido, se libera el factor de coagulación III y, por lo tanto, se activa el factor de coagulación VII. Ambos pueden desencadenar una serie de reacciones en cadena y converger en el factor de coagulación X, que finalmente conduce a la activación de la protrombina y a la formación de fibrina.

En los últimos años, las terapias antitrombóticas con heparina, aspirina y warfarina se han usado ampliamente en la clínica. Entre ellos, la warfarina inhibe la maduración postraduccional de los factores de coagulación VII, IX, X y la protrombina, y ha demostrado su eficacia tanto en la trombosis venosa como en la arterial. Sin embargo, su uso es limitado debido a su índice terapéutico estrecho, el inicio lento del efecto terapéutico, numerosas interacciones dietéticas y farmacológicas, y la necesidad de monitoreo y ajuste de dosis. La heparina es también el fármaco principal en la terapia antitrombótica. Pero la heparina común no puede absorberse por vía oral, y la inyección no es conveniente. Por lo tanto, los fármacos antitrombóticos orales más eficaces tendrán una gran demanda del mercado en China.

El factor de coagulación X es un buen objetivo para el tratamiento antitrombótico. Primero, el factor de coagulación X está aguas arriba de la trombina en la amplificación de la cascada de coagulación. Una molécula del factor de coagulación X puede activar cientos de moléculas de trombina. Por lo tanto, teóricamente hablando, sería más eficaz inhibir el factor de coagulación X que inhibir la trombina. En segundo lugar, la inhibición del factor de coagulación X no afecta la trombina que se ha activado. Los inhibidores reversibles del factor de coagulación X pueden no inhibir completamente la generación de trombina, mientras que una pequeña cantidad de trombina puede activar las plaquetas para apoyar el proceso hemostático. Por lo tanto, la inhibición del factor de coagulación X podría tener efectos adversos de sangrado relativamente leves que la de trombina. Esto se confirmó en modelos animales. Tercero, el inhibidor indirecto del factor de coagulación X fondaparinux ha sido clínicamente exitoso, lo que demuestra que la inhibición de los factores de la coagulación es, de hecho, un medio eficaz de antitrombosis.

En el proceso de conversión de protrombina en trombina, el Factor Xa es el objetivo farmacológico más importante en la cascada de la coagulación. Los inhibidores del factor Xa pueden unirse estrechamente al sitio activo del factor Xa, lo que resulta en la inactivación del factor Xa que está libre o combinado con fibrina para tener el efecto anticoagulante. En comparación con la heparina con bajo peso molecular, los inhibidores del factor Xa pueden reducir significativamente la aparición de trombosis venosa y no aumenta la incidencia de sangrado. En comparación con la warfarina, los inhibidores del factor Xa son convenientes sin el requisito de ajuste de dosis y vigilancia de rutina, y tienen poca interacción con alimentos y fármacos para que puedan administrarse conjuntamente con otros.

En la actualidad, se han descrito una serie de solicitudes de patentes con respecto a los inhibidores del factor Xa, que incluyen WO2001047919, WO2008006479, WO2007137801, WO2006047528 y similares. Adicionalmente, han existido varios inhibidores del factor de coagulación X en el mercado extranjero, que incluyen el Rivaroxaban de Bayer, Apixaban

de Bristol-Myers Squibb (BMS) y similares. Apixaban es desarrollado conjuntamente por BMS y Pfizer. Es otro inhibidor oral directo del factor Xa después de Rivaroxaban, y es útil para prevenir la trombosis venosa en la artroplastia total de cadera o total de rodilla electiva de adultos, y se incluyó en listado en la Unión Europea en julio de 2011.

5 Aunque la tendencia al sangrado de los inhibidores del factor Xa es menor que la de los anticoagulantes tradicionales, la principal reacción clínica adversa aún es el sangrado. Por lo tanto, es un enfoque de investigación en el campo, reducir el riesgo de sangrado y mejorar la ventana terapéutica.

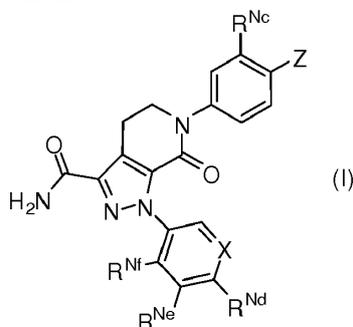
10 Aunque se ha descrito una serie de inhibidores del Factor Xa con efecto antitrombosis, aún se demanda con urgencia desarrollar nuevos fármacos con mejor eficacia y menor riesgo de sangrado.

Sumario de la invención

15 La presente invención proporciona nuevos compuestos con buen efecto antitrombótico y menor riesgo de sangrado.

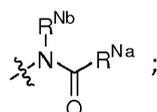
Específicamente, estos compuestos son un compuesto de fórmula (I), un tautómero del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

20 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), un tautómero del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde

35 X es CH;
Z se selecciona de



R^{Na} y R^{Nb}, junto con los átomos unidos a ellos, forman una porción cíclica de 5, 6 o 7 miembros, en donde

45 la porción cíclica de 5, 6 o 7 miembros está sustituida por un R^{Ng}, en donde R^{Ng} se selecciona de hidrógeno y metilo, la porción cíclica de 5, 6 o 7 miembros, además del átomo de N que se une a R^{Nb}, comprende 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S,

la porción cíclica de 5, 6 o 7 miembros comprende 0, 1, 2 o 3 dobles enlaces;

R^{Nc} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

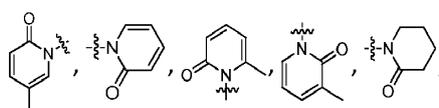
RNd se selecciona de etoxi;

50 R^{Ne} se selecciona de hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con halógeno, carbamoil-alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;

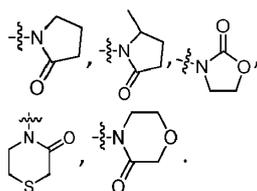
R^{Nf} se selecciona de hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con halógeno, carbamoil-alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; y

al menos uno de R^{Nc}, R^{Ng}, R^{Ne} y R^{Nf} no es hidrógeno.

55 En algunas modalidades, Z se selecciona de:



65



5

En algunas modalidades, R^{Nc} se selecciona de hidrógeno y metilo.

10

En algunas modalidades, R^{Ne} se selecciona de hidrógeno, cloro y flúor.

En algunas modalidades, R^{Nf} se selecciona de hidrógeno, cloro y flúor.

15

La presente invención proporciona, además, una nueva composición farmacéutica con buen efecto antitrombótico y menor riesgo de sangrado, que contiene el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, un tautómero del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

La presente invención proporciona, además, el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una composición farmacéutica que contiene el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en medicina.

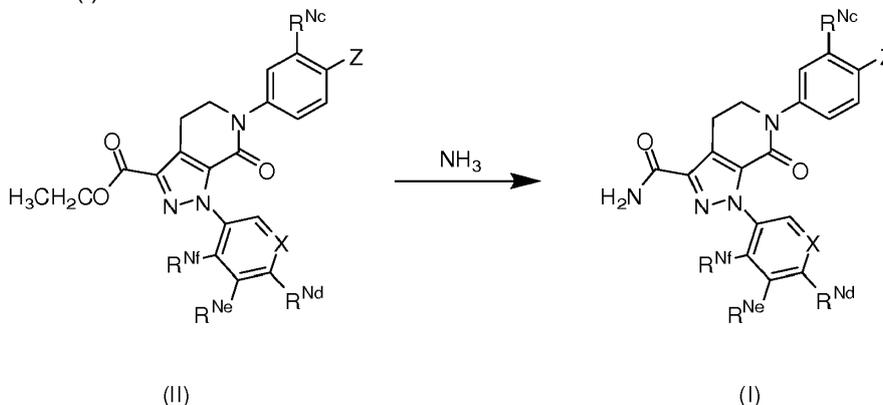
25

La presente invención proporciona además el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una composición farmacéutica que contiene el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad seleccionada de tromboembolismo y coagulación intravascular diseminada; por ejemplo, la enfermedad se selecciona de infarto de miocardio, estenocardia, reoclusión y reestenosis después de angioplastia o derivación aortocoronaria, accidente cerebrovascular, convulsiones parciales transitorias, enfermedad oclusiva arterial periférica, embolia pulmonar o trombosis venosa profunda.

30

La presente invención proporciona además un método para preparar el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, un tautómero del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dicho método comprende amonificar el compuesto de fórmula (II) para obtener el compuesto de fórmula (I):

35



40

45

en donde X, Z, R^{Nc}, RNd, R^{Ne} y R^{Nf} se definen como en la reivindicación 1.

50

Descripción detallada

55

Los isómeros geométricos pueden existir en los presentes compuestos. Los compuestos de esta invención pueden contener dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno en la configuración E o Z, en donde el término "E" representa sustituyentes de orden superior en lados opuestos del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "Z" representa sustituyentes de orden superior en el mismo lado del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno según se determina por las Reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog. Los compuestos de esta invención pueden existir además como una mezcla de isómeros "E" y "Z". Los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o heterocicloalquilo se designan como de configuración cis o trans.

60

Los compuestos de esta invención pueden contener átomos de carbono sustituidos asimétricamente en la configuración R o S, en la que los términos "R" y "S" son como se definen por las Recomendaciones IUPAC 1974 para la Sección E, Estereoquímica Fundamental, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Los compuestos que tienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente con cantidades iguales de configuraciones R y S son racémicos en esos átomos de carbono. A los átomos con un exceso de una configuración sobre la otra se les asigna la configuración presente en mayor cantidad, preferentemente un exceso de aproximadamente 85 %-90 %, con mayor preferencia, un exceso de aproximadamente 95

65

% a 99 %, y aún con mayor preferencia un exceso mayor que aproximadamente 99 %. En consecuencia, esta invención incluye mezclas racémicas, estereoisómeros relativos y absolutos, y mezclas de estereoisómeros relativos y absolutos.

5 Los compuestos de esta invención que contienen porciones NH, C(O)OH, OH o SH pueden haberse unido a las porciones que forman profármacos. Las porciones que forman profármacos se eliminan mediante procesos metabólicos y liberan los compuestos que tienen el hidroxilo, amino o ácido carboxílico liberados in vivo. Los profármacos son útiles para ajustar tales propiedades farmacocinéticas de los compuestos como la solubilidad y/o la hidrofobicidad, la absorción en el tracto gastrointestinal, la biodisponibilidad, la penetración en tejidos y la velocidad de eliminación.

10 Los profármacos son derivados de un fármaco activo diseñado para mejorar algunas propiedades físicas o biológicas no deseadas identificadas. Las propiedades físicas usualmente son la solubilidad (demasiada o insuficiente solubilidad acuosa o lipídica) o relacionadas con la estabilidad, mientras que las propiedades biológicas problemáticas incluyen un metabolismo demasiado rápido o una biodisponibilidad deficiente que puede, por sí misma, estar relacionada con una propiedad fisicoquímica.

15 Los profármacos generalmente se preparan mediante: a) formación de éster, hemiésteres, ésteres de carbonato, ésteres de nitrato, amidas, ácidos hidroxámicos, carbamatos, iminas, bases de Mannich, fosfatos, ésteres de fosfato y enaminas del fármaco activo, b) funcionalización del fármaco con grupos funcionales azo, glucósido, péptido y éter, c) uso de amina, hemi-aminas, polímeros, sales, complejos, fosforamidas, acetales, hemiacetales y formas cetales del fármaco. Por ejemplo, ver Andrejus Korolkovas's, "Essentials of Medicinal Chemistry", John Wiley-Interscience Publications, John Wiley & Sons, Nueva York (1988), págs. 97-118. Los ésteres pueden prepararse a partir de sustratos que contienen un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo por métodos generales conocidos por los expertos en la técnica. Las reacciones típicas de estos compuestos son sustituciones que reemplazan uno de los heteroátomos por otro átomo. Las amidas pueden prepararse a partir de sustratos que contienen un grupo amino o un grupo carboxilo de manera similar. Los ésteres pueden reaccionar además con amina o amoníaco para formar amidas. Otra forma de hacer amidas es calentar ácidos carboxílicos y amina juntos.

20 Los compuestos de la invención pueden existir en forma enriquecida o marcada con isótopos que contiene uno o más átomos que tienen una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa más abundantemente encontrados en la naturaleza. Los isótopos pueden ser isótopos radioactivos o no radioactivos. Los isótopos de átomos tales como hidrógeno, carbono, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo incluyen, pero sin limitarse a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , y ^{125}I . Los compuestos que contienen otros isótopos de estos y/o de otros átomos, están dentro del alcance de esta invención.

35 En la presente descripción, el término "tautómero" denota un estado de equilibrio químico entre una forma y otra forma, que rápidamente se interconvierten entre sí a través del movimiento de un protón y el desplazamiento de los electrones de enlace. La prioridad es un tipo de forma, tal como el tautomerismo cetoenólico.

40 En la presente descripción, el término "isómero óptico" denota sustancia con estructura molecular idéntica, carácter físico y químico similares, actividad óptica diferente.

En la presente descripción, el término "sal" se selecciona de clorhidrato, bromhidrato, sulfato, sulfito, fosfato, mesilato, p-toluenosulfonato, maleato, tartrato, malato, fumarato, citrato y similares.

45 En la presente descripción, el término "alquilo C_{1-6} " denota un radical de hidrocarburo saturado de cadena lineal o de marca que contiene 1-6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, butilo terciario y similares.

50 En la presente descripción, el término "alqueno C_{2-6} " denota un radical de hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace, que incluye, pero sin limitarse a etileno, 1-propeno, 2-propeno (alilo), isopropeno, 2-metil-1-propeno, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

55 En la presente descripción, el término "alquino C_{2-6} " denota un radical de hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace, que incluye, pero sin limitarse a etilino, propino, butino, y similares.

En la presente descripción, el término "halógeno" generalmente denota flúor, cloro, bromo y yodo.

60 En la presente descripción, el término "alcoxi C_{1-6} " denota "alquil-O- C_{1-6} ", en donde alquilo C_{1-6} se define como anteriormente.

En la presente descripción, el término "carbamoilo" denota " $\text{NH}_2\text{-CO-}$ ".

65 En la presente descripción, el término "alqueno C_{2-6} " denota un radical bivalente, derivado de alcano C_{2-6} mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno. El alqueno C_{2-6} incluye, pero sin limitarse a 1,2-etileno, 1,3-propileno, 1,4-butileno, y similares.

En la presente descripción, el término "alquilo C₀₋₆" denota una colección de un enlace químico y alquilo C₁₋₆.

En este documento, el término "alcoxi C₁₋₆-alquilo C₀₋₆" denota alquilo C₀₋₆ sustituido por alcoxi C₁₋₆. Alcoxi C₁₋₆-alquilo C₀ denota alcoxi C₁₋₆.

5

En la presente descripción, el término "(alquilo C₀₋₆) (alquilo C₀₋₆) N-alquilo C₁₋₆" denota alquilo C₁₋₆ sustituido por un grupo amino, en donde dicho grupo amino está sustituido adicionalmente por dos grupos alquilo C₀₋₆, que son independientes entre sí, en donde la sustitución alquilo C₀ denota que no hay sustitución.

10

En la presente descripción, el término "(alquileo C₂₋₆) N-alquilo C₁₋₆" denota alquilo C₁₋₆ sustituido por un grupo amino, en donde el átomo de N de dicho amino se combina con dicho alquileo C₂₋₆ para formar un anillo saturado.

En la presente descripción, el término "carbamoil-alquilo C₁₋₆" denota alquilo C₁₋₆ sustituido con carbamoilo.

15

En la presente descripción, el término "porción cíclica de 5, 6 o 7 miembros" denota un anillo que contiene de 5 a 7 átomos miembros del anillo, en donde dicho anillo contiene al menos un átomo de nitrógeno como miembro del anillo, y además de dicho átomo de nitrógeno, dicha porción cíclica de 5, 6 o 7 miembros puede contener además 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S; dicha porción cíclica de 5, 6 o 7 miembros contiene 0, 1, 2 o 3 dobles enlaces; dicha porción cíclica de 5, 6 o 7 miembros puede estar sustituido con oxo; dicha porción cíclica de 5, 6 o 7 miembros puede estar en forma de anillo monocíclico o anillo con puente. Dicha porción cíclica de 5, 6 o 7 miembros incluye, pero sin limitarse a, pirrol, dihidropirrol, pirrolidina, piridina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, morfolina, piperazina, azacicloheptano, 2-aza-biciclo[2,2,1]heptano y similares.

20

25

En otro aspecto de la presente invención, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, un tautómero del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La composición farmacéutica puede administrarse por vía oral, por ejemplo, en forma de gránulos, tabletas o cápsulas, o por inyección parenteral, por ejemplo, inyección intravenosa, inyección subcutánea, inyección intramuscular o inyección intratecal, o por transfusión, por ejemplo, en forma de soluciones estériles, suspensiones o emulsión, o por aplicación local, por ejemplo, en forma de ungüento o crema, o por administración rectal, por ejemplo, en forma de supositorio. Generalmente, las composiciones mencionadas anteriormente pueden prepararse por métodos convencionales con excipientes convencionales.

30

35

En otro aspecto de la presente invención, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, un tautómero del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de acuerdo con el presente invención, para su uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad que inhibe el efecto positivo del Factor Xa, dicha enfermedad que se selecciona del tromboembolismo y la coagulación intravascular diseminada. Por ejemplo, dicha enfermedad se selecciona de infarto de miocardio, estenocardia, reoclusión y reestenosis después de angioplastia o derivación aortocoronaria, accidente cerebrovascular, convulsiones parciales transitorias, enfermedad oclusiva arterial periférica, embolia pulmonar o trombosis venosa profunda.

40

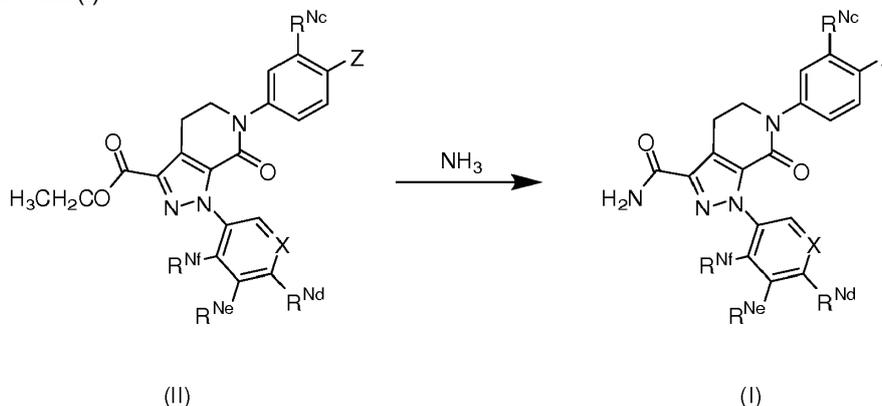
45

En otro aspecto de la presente invención, la presente invención proporciona además un método para preparar el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, un tautómero del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende amonificar el compuesto de fórmula (II) para obtener el compuesto de fórmula (I).

50

55

60



Los compuestos de la presente invención tienen buen efecto antitrombótico y menor riesgo de sangrado. Estos efectos pueden determinarse y confirmarse mediante el siguiente ensayo de actividad biológica.

65

I. Ensayo de actividad anti-Factor Xa

ES 2 800 948 T3

Materiales:

Enzima: Factor Xa (MERK)
 Sustrato: CS-1122 (Hyphen)
 5 Tampón: TrisHCl 50 mM, NaCl 150 mM, pH 8,3

Métodos:

10 Se añadieron 100 µL de tampón, 50 µL de diferentes concentraciones de compuestos (diluidos con tampón) y 50 µL de enzima Factor Xa 0,1 U/mL (diluidos con tampón) a una placa de 96 pocillos. Después de 15 minutos de exposición, se añadieron 50 µL de sustrato cromogénico 2,5 mg/mL de CS-11 (22). La hidrólisis del sustrato se controló mediante medición de la absorbancia a 405 nm a 37 °C durante hasta 30 minutos (intervalo: 30 segundos) mediante el uso de un espectrofotómetro de microplacas. La IC50 se calculó por bliss. Los valores de los compuestos se determinaron como se describe más abajo.

Tabla: Efectos inhibitorios de los compuestos sobre el Factor Xa

Parte	Compuesto	IC50(Compuesto)/IC50(apixaban)
B	21	<1
B	26	<1
B	29	<1
B	32	<1
B	33	<1
A	3	<1
A	16	<1
A	17	<1
A	19	<1
A	27	<2
A	28	<1
A	29	<2
A	30	<2
A	31	<1
A	32	<1
A	33	<1
A	34	<1
A	35	<2
A	36	<1
A	37	<1
A	38	<1
A	39	<1
A	40	<1
A	47	<1
A	48	<1
A	50	<1
A	51	<1

II Modelo de sangrado de la cola de rata

65 Se asignaron ratas SD machos al azar y se administraron. Después de la administración, las ratas se anestesiaron mediante inyección intraperitoneal de hidrato de cloral al 10 %. En el punto de tiempo de 0,5 a 4 horas (Tmax en farmacocinética) después de la administración, las colas de las ratas anestesiadas se seccionaron transversalmente a 3

mm de la punta y se sumergieron verticalmente en solución salina a 37 °C. Se midió el punto de tiempo en que cesó el flujo sanguíneo continuo durante >30 s. La prolongación del tiempo de sangrado se expresó como una relación de valor medio del vehículo frente a tratados. Los efectos de los compuestos se determinaron como se describe más abajo.

5 Tabla Efecto de los compuestos sobre el tiempo de sangrado de la cola de ratas

10
15
20
25
30

Parte	compuesto	La prolongación del tiempo de sangrado (compuesto)/La prolongación del tiempo de sangrado (apixaban)
B	29	<1
A	27	<1
A	28	<1
A	29	<1
A	30	<1
A	31	<1
A	32	<1
A	33	<1
A	34	<1
A	35	<1
A	36	<1
A	37	<1
A	38	<1
A	39	<1
A	40	<1

35
40
45
50

III. Modelo de derivación arteriovenosa en ratas

Dos tubos de polietileno de 10 cm de largo (1,50 y 2,88 mm de diámetro interno y externo, respectivamente) unidos a una parte central (8 cm de largo, 2,11 y 3,77 mm de diámetro interno y externo, respectivamente) que contiene un hilo de seda de 6 cm y rellenos con heparina (3,125 U/mL) se colocaron entre la arteria carótida derecha y la vena yugular izquierda en ratas.

Se anestesiaron ratas SD macho mediante inyección intraperitoneal de hidrato de cloral al 10 % después de la dosis oral, se invirtió la fijación, después la arteria carótida derecha y la vena yugular externa se aislaron, se ataron las suturas proximal y distal de la arteria carótida. La aguja de la jeringa se canalizó en la arteria carótida y se abrochó, la otra sonda se canalizó en la vena yugular externa derecha. Las ratas se administraron por vía oral 2-4 horas antes de que se abriera la derivación. La sangre fluyó desde la arteria carótida derecha hacia el tubo de polietileno y después regresó a la vena yugular externa. Después la derivación se desconectó 15 minutos más tarde y el hilo de seda cubierto con trombo se retiró inmediatamente y se pesó. Se determinó el peso húmedo del trombo. Después, el hilo de seda se secó a 60 °C durante 4 h para obtener el peso seco del trombo. Los efectos antitrombóticos de estos agentes se expresaron como porcentaje de inhibición de la formación de trombos basado en el vehículo medio tratado frente al correspondiente. Los resultados mostraron que los compuestos mostraron una potente actividad antitrombótica (% de inhibición > 60 %, incluso > 70 %).

Tabla Efecto de compuestos en el modelo de derivación arteriovenosa en ratas

55
60
65

Parte	compuesto	Inhibición de la formación de trombos (%)
B	29	67,5
A	27	68,7
A	28	73,1
A	29	67,4
A	31	71,5
A	32	61,4
A	33	60,8

Parte	compuesto	Inhibición de la formación de trombos (%)
A	34	62,5
A	36	71,6
A	37	63,7
A	38	70,5
A	39	64,5
A	40	63,4

EJEMPLOS

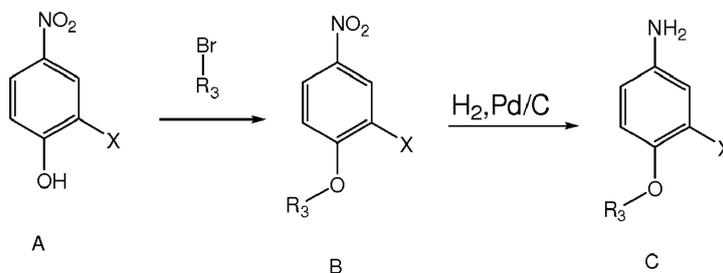
En la siguiente parte de ejemplos, el método de preparación para la presente invención se ilustra a modo de ejemplos. Los compuestos de materia prima se sintetizan mediante el método como se describe en la presente invención, o están disponibles comercialmente de los siguientes fabricantes: J&K Chemicals, Beijing InnoChem Science & Technology Co., Ltd., Aladdin, Alfa Aesar, Accela ChemBio Co., Ltd.

Las abreviaturas de los compuestos en los ejemplos tienen los siguientes significados:

- Boc t-butiloxycarbonilo
- DCM cloruro de metileno
- DEAD azodicarboxilato de dietilo
- DIPEA N,N-diisopropiletilamina
- DMF dimetilformamida
- DMSO sulfóxido de dimetilo
- EA acetato de etilo
- EDCI clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
- HOBt hidroxibenzotriazol
- MeOH metanol
- PE éter de petróleo
- THF tetrahidrofurano
- NIS N-yodosuccinimida
- Cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento HPLC prep
- (Boc)₂O dicarbonato de di-terc-butilo
- NBS N-bromosuccinimida
- HATU hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
- MTBE metil t-butil éter
- NIS N-yodosuccinimida
- KTB terc-butóxido de potasio
- TEA trietilamina
- MsCl cloruro de metanosulfonilo
- EG etanodiol
- DMAP 4-dimetilaminopiridina

Parte A

(1) Método de preparación de compuestos C1-C6.



Compuesto	X	R3
C1	H	CH3
C2	H	Et
C3	F	CH3
C4	F	Et
C5	F	i-Pr
C6	Cl	Et

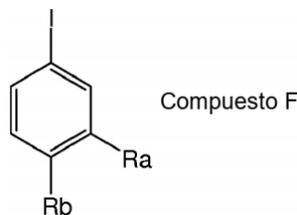
El compuesto A era una materia prima, que estaba disponible comercialmente.

La preparación del compuesto B: A un matraz de reacción se añadieron el compuesto A (por ejemplo, 61,8 mmol), bromoalcano (por ejemplo, 154,6 mmol), trietilamina (por ejemplo, 154,6 mmol) y acetonitrilo (por ejemplo, 80 mL). La mezcla resultante se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 6 horas para reaccionar. Después de la terminación de la reacción, la mezcla resultante se concentró y se añadieron agua purificada y acetato de etilo. La mezcla se agitó y se extrajo, la fase orgánica se separó y se concentró para obtener un aceite en un rendimiento >95 %.

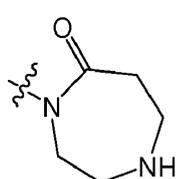
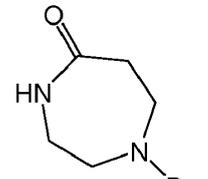
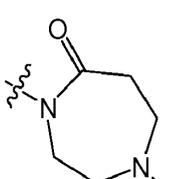
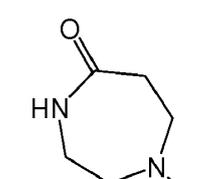
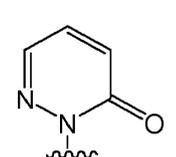
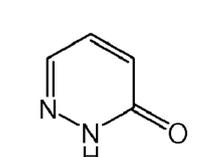
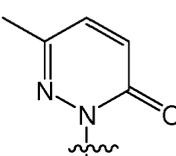
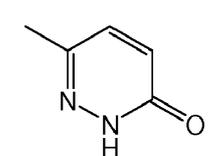
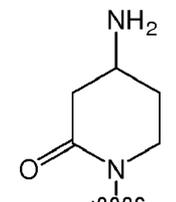
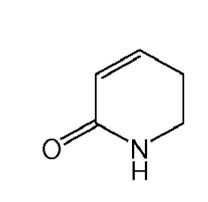
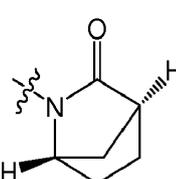
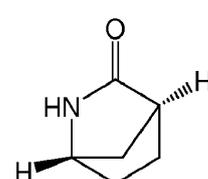
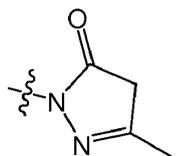
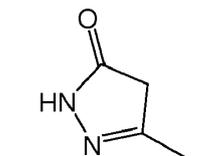
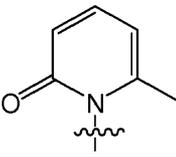
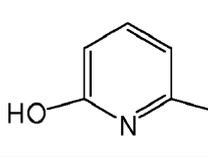
Los compuestos C1 y C2 estaban disponibles comercialmente.

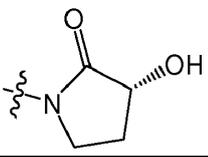
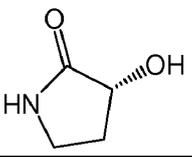
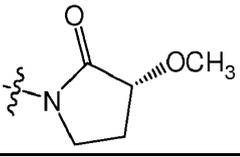
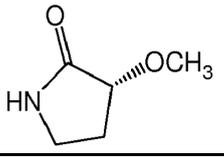
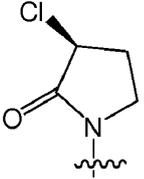
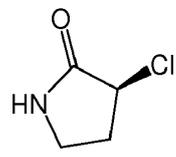
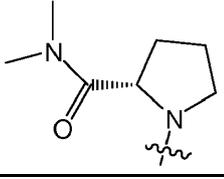
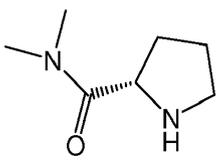
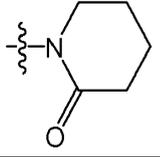
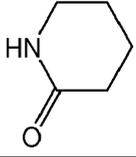
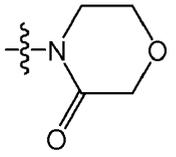
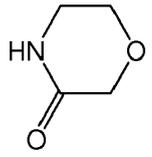
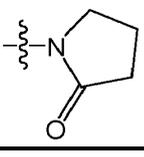
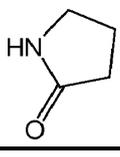
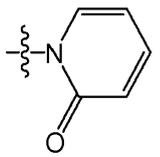
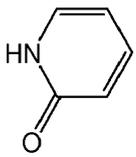
La preparación de los compuestos C3 a C6: A un matraz de reacción se añadieron el material de partida B (por ejemplo, 59,5 mmol), Pd/C (por ejemplo, 3,0 g) y metanol (por ejemplo, 200 mL). La mezcla se hidrogenó durante 2 horas a presión normal y temperatura ambiente. Después de la terminación, la mezcla se filtró y se concentró al vacío para obtener un aceite en un rendimiento de aproximadamente 95 %.

(2) La preparación del compuesto F: el compuesto F, específicamente, los compuestos F1-F51, se prepararon de acuerdo con los siguientes métodos 1 a 4.



Compuesto F	Ra	Rb	G	Método
F1	H			Método 1
F2	H			Método 1
F3	H			Método 1

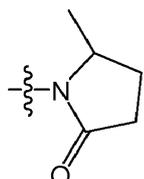
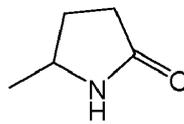
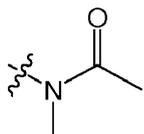
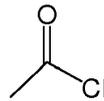
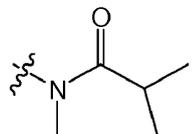
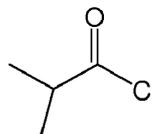
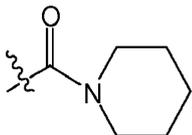
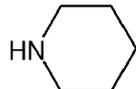
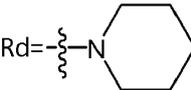
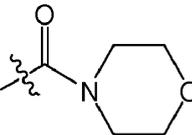
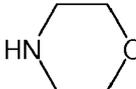
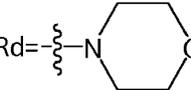
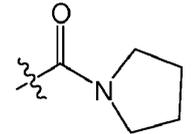
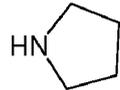
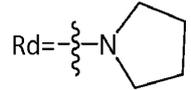
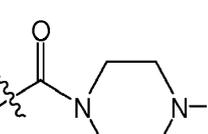
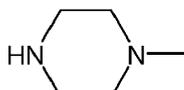
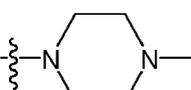
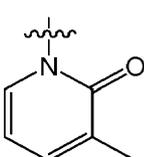
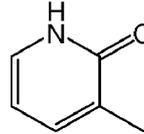
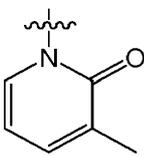
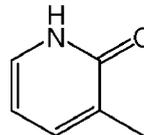
Compuesto F	Ra	Rb	G	Método
F4	H			Método 2
				Boc es grupo de protección
F5	H			Método 1
F6	H			Método 1
F7	H			Método 1
F8	H			Método 1
F9	H			Método 1
F10	H			Método 1
F11	H			Método 1

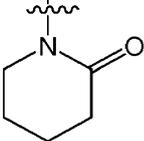
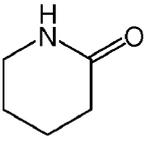
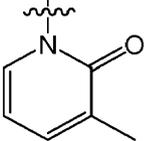
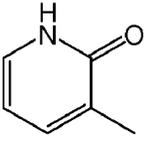
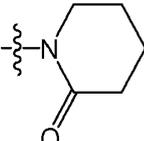
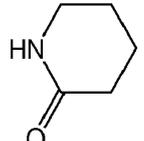
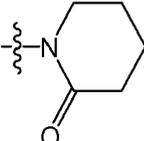
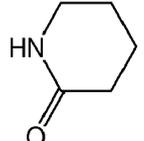
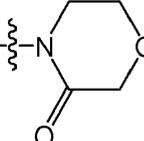
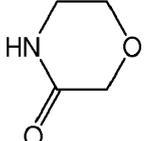
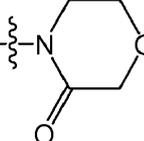
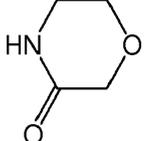
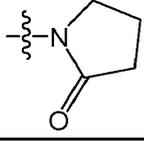
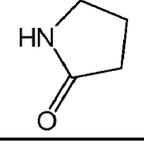
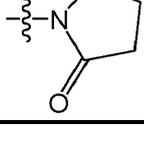
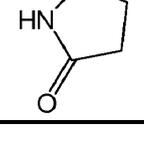
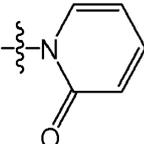
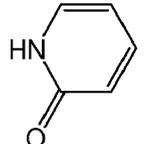
Compuesto F	Ra	Rb	G	Método
5 F12	H			Método 1
10 F13	H			Método 1
15 F14	H			Método 1
20 F15	H			Método 1
25 F16	CH3			Método 1
30 F17	CH3			Método 1
35 F18	CH3			Método 1
40 F19	CH3			Método 1

60

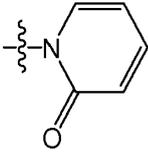
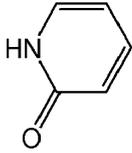
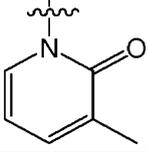
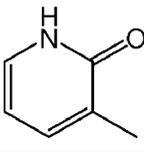
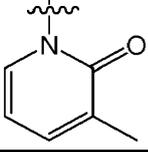
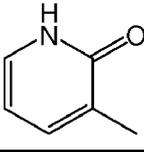
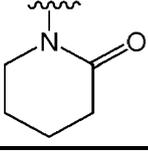
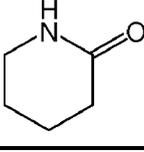
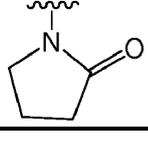
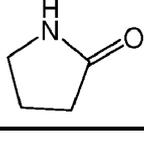
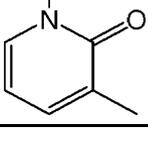
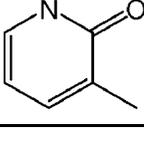
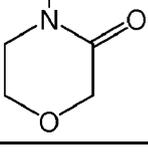
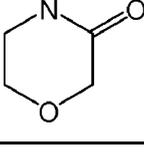
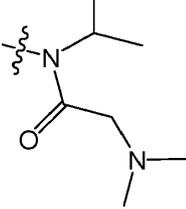
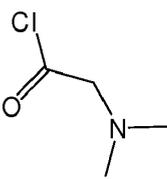
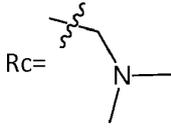
65

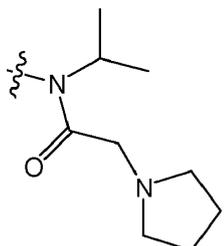
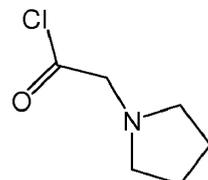
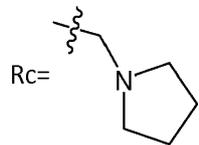
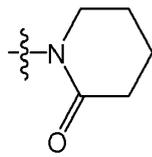
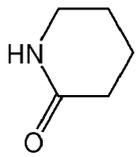
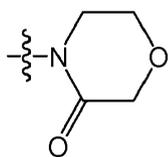
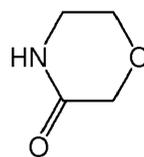
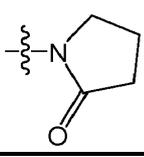
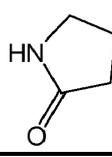
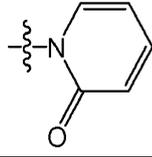
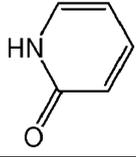
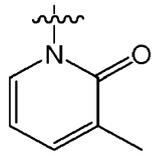
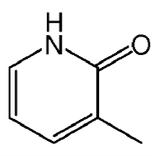
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Compuesto F	Ra	Rb	G	Método
F20	CH3			Método 1
F21	CH3			Método 3
				Rc=CH3
				Re=CH3
F22	CH3			Método 3
				Rc=i-Pr
				Re=CH3
F23	CH3			Método 4
				Rd= 
F24	CH3			Método 4
				Rd= 
F25	CH3			Método 4
				Rd= 
F26	CH3			Método 4
				Rd= 
F27	H			Método 1
F28	H			Método 1

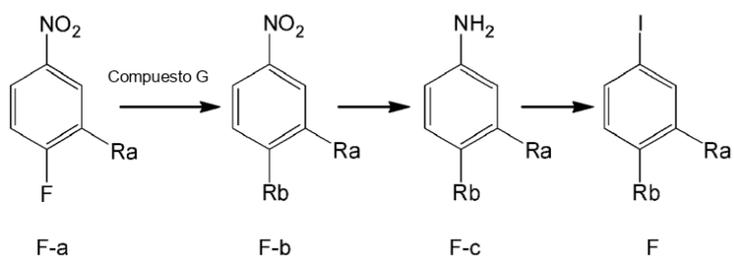
Compuesto F	Ra	Rb	G	Método
5 F29	H			Método 1
10 F30	H			Método 1
15 F31	CH3			Método 1
20 F32	CH3			Método 1
25 F33	CH3			Método 1
30 F34	CH3			Método 1
35 F35	CH3			Método 1
40 F36	CH3			Método 1
45 F37	CH3			Método 1

65

Compuesto F	Ra	Rb	G	Método
5 F38	CH3			Método 1
10 F39	CH3			Método 1
15 F40	CH3			Método 1
20 F41	H			Método 1
25 F42	H			Método 1
30 F43	H			Método 1
35 F44	H			Método 1
40 F45	H			Método 3  Rc= Re=i-Pr

Compuesto F	Ra	Rb	G	Método
F46	H			Método 3
				
				Re=i-Pr
F47	CH3			Método 1
F48	CH3			Método 1
F49	CH3			Método 1
F50	CH3			Método 1
F51	CH3			Método 1

Método 1



Etapa 1: la preparación del compuesto F-b

A un matraz de 50 mL se añadieron el compuesto G (por ejemplo, 40,0 mmol) y terc-butóxido de potasio (por ejemplo, 40,0 mmol), después se añadió DMF (por ejemplo, 30 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C, se añadió el compuesto F-a (por ejemplo, 20,0 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C y reaccionó durante 6 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadieron agua purificada

y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se concentró para obtener el producto en un rendimiento de aproximadamente 70 %.

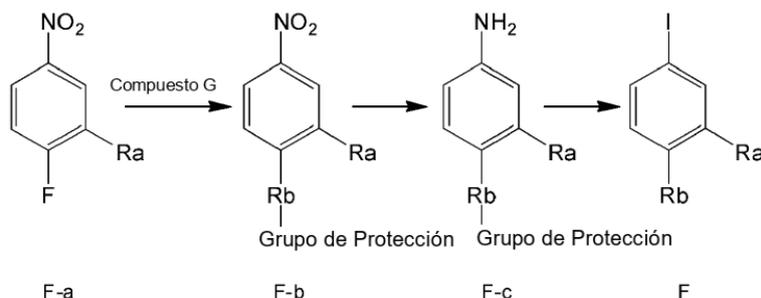
Etapa 2: la preparación del compuesto F-c

A un matraz de 50 mL se añadieron el compuesto F-b (por ejemplo, 10,0 mmol), Pd/C (por ejemplo, 0,5 g) y metanol (por ejemplo, 20 mL). La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente y presión normal durante 4 h. Después de la terminación, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener un aceite en un rendimiento de >98 %.

Etapa 3: la preparación del compuesto F

A un matraz de 50 mL se añadieron el compuesto F-c (por ejemplo, 8,0 mmol), agua purificada (por ejemplo, 10 mL) y ácido clorhídrico concentrado (por ejemplo, 1,7 mL, 20,0 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0-5 °C con agitación. Se añadió gota a gota a la mezcla, una solución acuosa de nitrito de sodio (por ejemplo, 10 mL) mientras se mantuvo la temperatura de 0-5 °C. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 20 minutos mientras se mantuvo la temperatura. Se añadió a la mezcla de reacción yoduro de sodio (2,99g, 20,0mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después de la terminación de la reacción, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. La fase acuosa y la fase orgánica se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para proporcionar el producto en un rendimiento de 80 %.

Método 2



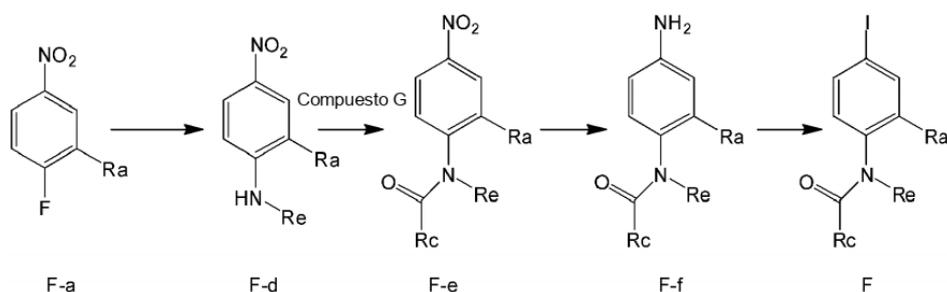
Etapa 1: la preparación del compuesto F-b, de la misma manera que el método 1.

Etapa 2: la preparación del compuesto F-c, de la misma manera que el método 1.

Etapa 3: la preparación del compuesto F

A un matraz de 50 mL se añadieron el compuesto F-c (por ejemplo, 8,0 mmol), agua purificada (por ejemplo, 10 mL) y ácido clorhídrico concentrado (por ejemplo, 1,7 mL, 20,0 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0-5 °C con agitación. Se añadió gota a gota a la mezcla, una solución acuosa de nitrito de sodio (por ejemplo, 10 mL) mientras se mantuvo la temperatura de 0-5 °C. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 20 minutos mientras se mantuvo la temperatura. Se añadió a la mezcla de reacción yoduro de sodio (2,99g, 20,0mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después de la terminación de la reacción, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. La fase acuosa y la fase orgánica se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y filtraron. Se añadió al filtrado, ácido trifluoroacético (por ejemplo, 10,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas, a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el producto en un rendimiento de aproximadamente 80 %.

Método 3



Etapa 1: la preparación del compuesto F-d

5 A un matraz de 50 mL se añadieron el compuesto F-a (por ejemplo, 20,0 mmol), una solución acuosa de alquilamina (tal como metilamina e isopropilamina) (por ejemplo, 60,0 mmol) y carbonato de potasio (por ejemplo, 5,5 g, 39,8 mmol), después se añadió DMF (por ejemplo, 30 mL). La mezcla se calentó hasta 50 °C y reaccionó durante 4 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua purificada. La mezcla resultante se filtró para proporcionar el producto en un rendimiento de aproximadamente 80 %.

Etapa 2: la preparación del compuesto F-e

10

15 A un matraz de 50 mL se añadieron el compuesto F-d (por ejemplo, 5,0 mmol), trietilamina (por ejemplo, 1,0 mmol) y diclorometano (por ejemplo, 20 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y el compuesto G (por ejemplo, 6,0 mmol) se añadió gota a gota. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 1 hora, a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se le añadió una solución acuosa de carbonato de sodio al 5 % (por ejemplo, 40 mL). La fase orgánica se separó y se concentró para proporcionar el producto en un rendimiento de aproximadamente 90 %.

Etapa 3: la preparación del compuesto F-f

20

A un matraz de 50 mL se añadieron el compuesto F-e (por ejemplo, 3,8 mmol), Pd/C (por ejemplo, 0,2 g) y metanol (por ejemplo, 20 mL). La mezcla se hidrógeno a temperatura ambiente y presión normal durante 4 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en un rendimiento de > 95 %.

Etapa 4: la preparación del compuesto F

25

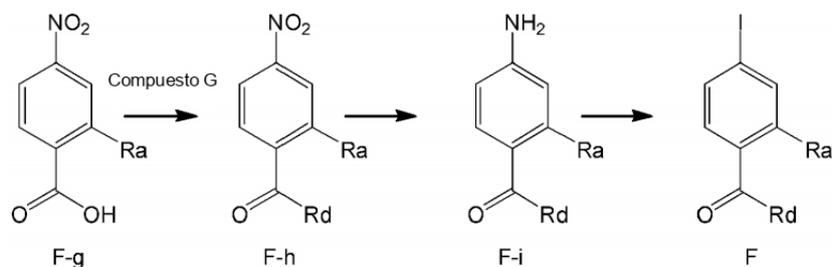
30

A un matraz de 50 mL se añadieron el compuesto F-f (por ejemplo, 3,9 mmol), agua purificada (por ejemplo, 10 mL) y ácido clorhídrico concentrado (por ejemplo, 0,8 mL, 9,6 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0-5 °C con agitación. Se añadió gota a gota a la mezcla, una solución acuosa de nitrito de sodio (por ejemplo, 10 mL) mientras se mantuvo la temperatura de 0-5 °C. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 20 minutos mientras se mantuvo la temperatura. Se añadió a la mezcla de reacción yoduro de sodio (1,17, 7,8 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. La fase acuosa y la fase orgánica se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para proporcionar el producto en un rendimiento de aproximadamente 80 %.

35

Método 4

40



45

Etapa 1: la preparación del compuesto F-h

50

55 A un matraz de 50 mL se añadieron el compuesto F-g (por ejemplo, 5,52 mmol), y cloruro de tionilo (por ejemplo, 16,8 g, 141,2 mmol). La mezcla se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 2 horas para reaccionar. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Después de la terminación de la concentración, se añadió DCM (por ejemplo, 30 mL) a la mezcla, y el compuesto G (por ejemplo, 6,07 mmol) se añadió a 0 °C. Después de la terminación de la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se añadió agua purificada (por ejemplo, 30 mL). La fase orgánica se separó de la mezcla resultante y se concentró para proporcionar el producto en un rendimiento de aproximadamente 95 %.

Etapa 2: la preparación del compuesto F-i

60

A un matraz de 100 mL se añadieron el compuesto F-h (por ejemplo, 5,24 mmol), Pd/C (por ejemplo, 0,5 g) y metanol (por ejemplo, 50 mL). La mezcla se hidrógeno a temperatura ambiente y presión normal durante 4 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en un rendimiento de >95 %.

Etapa 3: la preparación del compuesto F

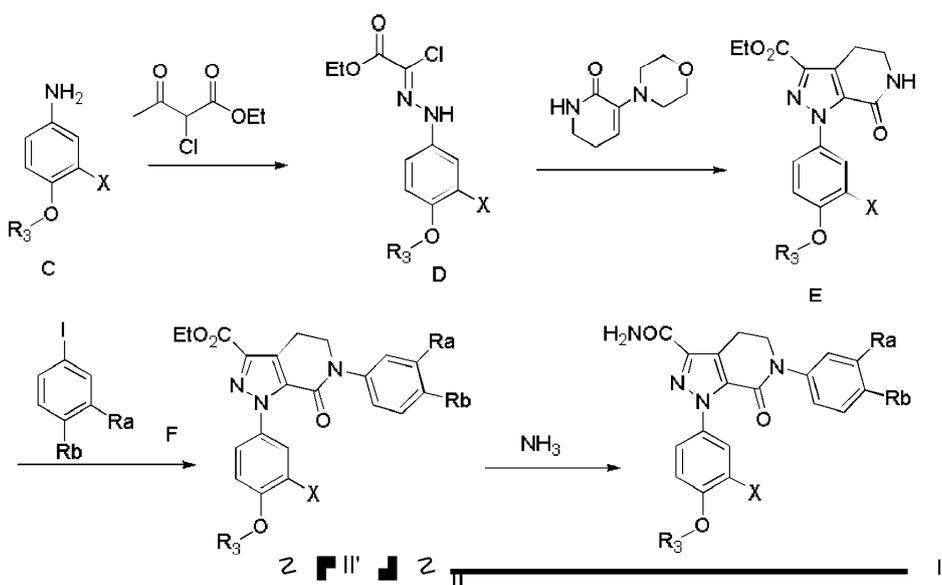
65

A un matraz de 50 mL se añadieron el compuesto F-i (por ejemplo, 3,91 mmol), agua purificada (por ejemplo, 10 mL) y ácido clorhídrico concentrado (por ejemplo, 0,8 mL, 9,6 mmol).

La mezcla se enfrió hasta 0-5 °C con agitación. Se añadió gota a gota a la mezcla, una solución acuosa de nitrito de sodio (por ejemplo, 10 mL) mientras se mantuvo la temperatura de 0-5 °C. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 20 minutos mientras se mantuvo la temperatura. Se añadió a la mezcla de reacción yoduro de sodio (1,17, 7,8 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. La fase acuosa y la fase orgánica se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para proporcionar el producto en un rendimiento de aproximadamente 50 %.

(3) la preparación del compuesto de fórmula I' en la siguiente vía de síntesis, en donde R3, X, Ra y Rb tienen los significados en la siguiente tabla.

Vía de síntesis:



Etapa 1: la preparación del compuesto D

A un matraz se añadió compuesto C (por ejemplo, 63,2 mmol) y después se añadió agua purificada (por ejemplo, 60 mL). La mezcla se enfrió hasta -5 a 0 °C con agitación, y se añadió ácido clorhídrico concentrado (por ejemplo, 26 mL). Se añadió gota a gota a la mezcla, una solución acuosa de nitrito de sodio (por ejemplo, 30 mL), mientras se mantuvo la temperatura de -5 to 0 °C. Después de la terminación de la adición, la mezcla se agitó durante 20 minutos mientras se mantuvo la temperatura. A la mezcla resultante se añadió una solución de 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo (por ejemplo, 10,7 g, 65,1 mmol) en etanol (por ejemplo, 100 mL) y una solución de acetato de sodio (por ejemplo, 15,5 g, 189,0 mmol) en agua (60 mL). Después de la terminación de la adición, la mezcla se agitó durante 0,5 hora. Después la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas para reaccionar. Durante la reacción, se separó un sólido. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se secó para producir un sólido amarillo en un rendimiento de aproximadamente 70 %.

Etapa 2: la preparación del compuesto E

A temperatura ambiente, se añadieron a un matraz (por ejemplo, 100 mL) el Compuesto D (por ejemplo, 4,7 mmol), 3-morfolino-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (por ejemplo, 0,94 g, 5,2 mmol), y después se añadió tolueno (por ejemplo, 20 mL) y trietilamina. Después de la terminación de la adición, la mezcla se calentó hasta 100 °C y reaccionó bajo reflujo durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. Se añadió al residuo diclorometano (por ejemplo, 20 mL) y se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (por ejemplo, 5,0 mL), a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas para reaccionar. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Después de la terminación de la concentración, se añadieron acetato de etilo y agua purificada (c.s.) a la mezcla. La mezcla se agitó y se separó un sólido. La mezcla resultante se filtró. La torta del filtro se secó al vacío para proporcionar el producto en un rendimiento de aproximadamente 30%.

Etapa 3: la preparación del compuesto II'

Se añadieron a un matraz (50 mL), el Compuesto E (por ejemplo, 1,3 mmol), el compuesto F (por ejemplo, 1,4 mmol) y carbonato de potasio (376 mg, 2,7 mmol), y después se añadió DMSO (por ejemplo, 10 mL). Se añadieron yoduro cúprico

(por ejemplo, 114 mg, 0,6 mmol) y 1,10-fenantrolina (por ejemplo, 110 mg, 0,6 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 120 °C y se agitó durante 12 horas para reaccionar en una atmósfera de nitrógeno. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió agua purificada. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró para proporcionar el producto en un rendimiento de aproximadamente 75 %.

5

Etapa 4: la preparación del compuesto de la fórmula anterior I'

A un tubo con sello se añadió el compuesto II' (por ejemplo, 0,45 mmol) y después se añadió etilenglicol (por ejemplo, 10 mL). La mezcla se agitó. Se introdujo gas amoníaco en el tubo con sello durante 0,5 hora. El tubo con sello estaba sellado. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua helada. Se separó un sólido. La mezcla se filtró. La torta del filtro se secó para proporcionar el compuesto objetivo.

10

15

En la siguiente tabla, solo los compuestos de los Ejemplos A27 a A40 forman parte de la presente invención.

20

25

30

35

40

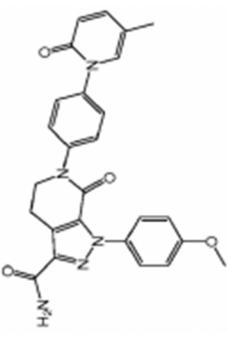
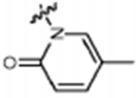
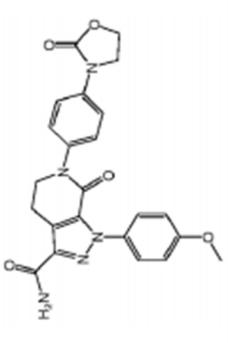
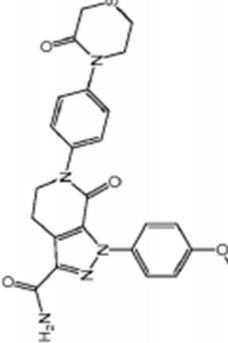
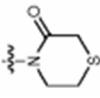
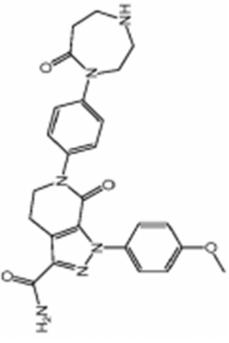
45

50

55

60

65

Ejemplo	Compuesto	Estructura	X	R3	Ra	Rb
1	1-(4-metoxifenil)-6-(4-(5-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	H	
2	1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	H	
3	1-(4-metoxifenil)-6-(4-(3-oxotiomorfolino)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	H	
4	1-(4-metoxifenil)-6-(4-(7-oxo-1,4-diazepan-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	H	

Ejemplo	Compuesto	Estructura	X	R3	Ra	Rb
5	1-(4-metoxifenil)-6-(4-(4-metil-7-oxo-1,4-diazepan-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	H	
6	1-(4-metoxifenil)-6-(4-(6-oxopiridazin-1(6H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	H	
7	1-(4-metoxifenil)-6-(4-(3-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	H	
8	1-(4-metoxifenil)-6-(4-(4-amino-2-oxopiperidin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	H	

Ejemplo	Compuesto	Estructura	X	R3	Ra	Rb
9	1-(4-metoxifenil)-6-(4-((1S,4S)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	H	
10	1-(4-metoxifenil)-6-(4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	H	
11	1-(4-metoxifenil)-6-(4-(6-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	H	
12	1-(4-metoxifenil)-(R)-6-(4-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	H	

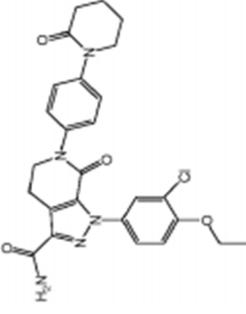
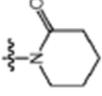
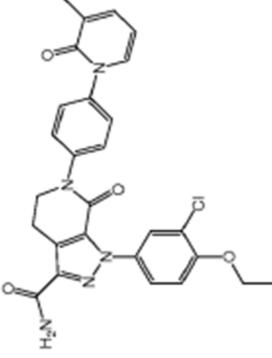
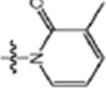
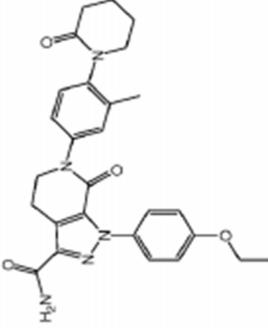
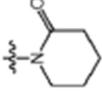
Ejemplo	Compuesto	Estructura	X	R3	Ra	Rb
13	1-(4-metoxifenil)-(R)-6-(4-(3-metoxi-2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	H	
14	1-(4-metoxifenil)-(S)-6-(4-(3-cloro-2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	H	
15	1-(4-metoxifenil)-(S)-6-(4-(2-(dimetilcarbamoil)pirrolidin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	H	
16	1-(4-metoxifenil)-6-(3-metil-4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	metil	

Ejemplo	Compuesto	Estructura	X	R3	Ra	Rb
17	1-(4-metoxifenil)-6-(3-metil-4-(3-oxomorfolino)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	metil	
18	1-(4-metoxifenil)-6-(3-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	metil	
19	1-(4-metoxifenil)-6-(3-metil-4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	metil	

Ejemplo	Compuesto	Estructura	X	R3	Ra	Rb
20	1-(4-metoxifenil)-6-(3-metil-4-(2-metil-5-oxopirrolidin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	metil	
21	1-(4-metoxifenil)-6-(3-metil-4-(N-metilacetamido)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	metil	
22	1-(4-metoxifenil)-6-(3-metil-4-(N-metilisobutiramido)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	metil	

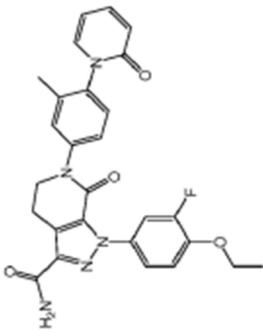
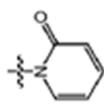
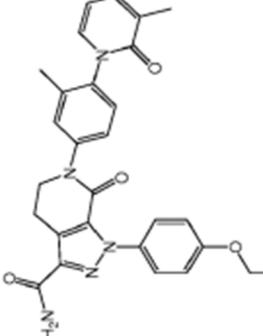
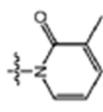
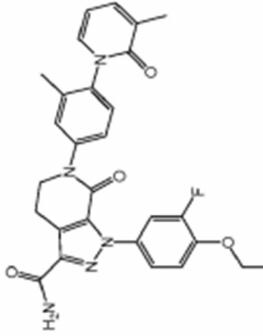
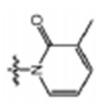
Ejemplo	Compuesto	Estructura	X	R3	Ra	Rb
23	1-(4-metoxifenil)-6-(3-metil-4-(piperidin-1-carbonil)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	metil	
24	1-(4-metoxifenil)-6-(3-metil-4-(morfolino-4-carbonil)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	metil	
25	1-(4-metoxifenil)-6-(3-metil-4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	metil	

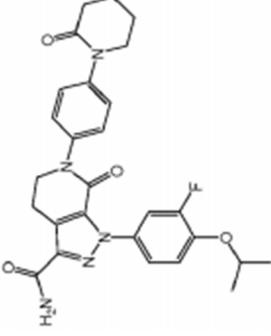
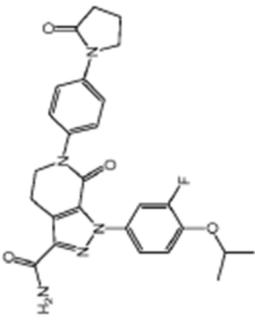
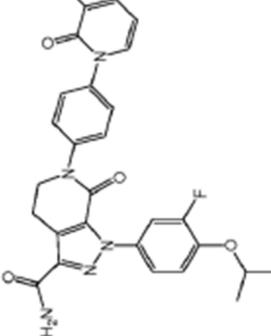
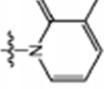
Ejemplo	Compuesto	Estructura	X	R3	Ra	Rb
26	1-(4-metoxifenil)-6-(3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	metil	
27	1-(3-fluoro-4-etoxifenil)-6-(4-(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		F	etilo	H	
28	1-(4-etoxifenil)-6-(4-(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	etilo	H	

Ejemplo	Compuesto	Estructura	X	R3	Ra	Rb
29	1-(3-cloro-4-etoxifenil)-6-(4-(2-oxopiridin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		Cl	etilo	H	
30	1-(3-cloro-4-etoxifenil)-6-(4-(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		Cl	etilo	H	
31	1-(4-etoxifenil)-6-(3-metil-4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	etilo	metil	

Ejemplo	Compuesto	Estructura	X	R3	Ra	Rb
32	1-(3-fluoro-4-etoxifenil)-6-(3-metil-4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		F	etilo	Metilo	
33	1-(4-etoxifenil)-6-(3-metil-4-(3-oxomorfolino)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	etilo	metil	
34	1-(3-fluoro-4-etoxifenil)-6-(3-metil-4-(3-oxomorfolino)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		F	etilo	metil	

Ejemplo	Compuesto	Estructura	X	R3	Ra	Rb
35	1-(4-etoxifenil)-6-(3-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	etilo	metil	
36	1-(3-fluoro-4-etoxifenil)-6-(3-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		F	etilo	metil	
37	1-(4-etoxifenil)-6-(3-metil-4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	etilo	metil	

Ejemplo	Compuesto	Estructura	X	R3	Ra	Rb
38	1-(3-fluoro-4-etoxifenil)-6-(3-metil-4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		F	etilo	metil	
39	1-(4-etoxifenil)-6-(3-metil-4-(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	etilo	metil	
40	1-(3-fluoro-4-etoxifenil)-6-(3-metil-4-(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		F	etilo	metil	

Ejemplo	Compuesto	Estructura	X	R3	Ra	Rb
41	1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		F	i-propil	H	
42	1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-6-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		F	i-propil	H	
43	1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-6-(4-(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		F	i-propil	H	

Ejemplo	Compuesto	Estructura	X	R3	Ra	Rb
44	1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-6-(4-(3-oxomorfolino)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		F	i-propil	H	
45	1-(4-metoxifenil)-6-(4-(2-(dimetilamino)-N-isopropilacetamido)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	H	
46	1-(4-metoxifenil)-6-(4-(N-isopropil-2-(pirrolidin-1-il)acetamido)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		H	metil	H	
47	1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-(3-metil-4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		F	metil	metil	

Ejemplo	Compuesto	Estructura	X	R3	Ra	Rb
48	1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-(3-metil-4-(3-oxomorfolino)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		F	metil	metil	
49	1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-(3-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		F	metil	metil	
50	1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-(3-metil-4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		F	metil	metil	
51	1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-(3-metil-4-(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida		F	metil	metil	

Los resultados de la caracterización física específica:

Ejemplo	Compuesto	Resultado	¹ H NMR (600MHz, DMSO) δ	MS [M+H] ⁺
1	1	sólido blanquecino, pureza 96,18 %, rendimiento 47,4 %	2.053 (s, 3H), 3.230-3.234 (m, 2H), 3.805 (s, 3H), 4.093-4.097 (m, 2H), 6.418-6.433 (d, 1H), 6.999-7.014 (d, 2H), 7.380-7.417 (m, 3H), 7.438-7.4480 (d, 211), 7.475-7.489 (d, 2H), 7.515-7.530 (d, 2H), 7.730 (s, 1H)	470,1
2	2	sólido blanquecino, pureza 96,72 %, rendimiento 39,3 %	3.191-3.212 (t, 2H), 3.800 (s, 3H), 4.018-4.074 (m, 2x2H), 4.425-4.452 (t, 2H), 6.992-7.005 (d, 2H), 7.363-7.376 (d, 2H), 7.438 (s, 1H), 7.494-7.507 (d, 2H), 7.558-7.571 (d, 2H), 7.715 (s, 1H)	448,0
3	3	sólido amarillo claro, pureza 97,59 %, rendimiento 52,4 %	2.974-3.041 (m, 2H), 3.140-3.206 (m, 2H), 3.248-3.315 (m, 2H), 3.801 (s, 3H), 3.894-4.051 (m, 2x2H), 6.937-7.004 (m, 2H), 7.245-7.510 (m, 7H), 7.711 (s, 1H)	478,2
4	4	sólido blanquecino, pureza 95,67 %, rendimiento 35,5 %	2.658-2.674 (m, 2H), 2.876-2.913 (m, 4H), 3.188-3.210 (t, 2H), 3.179-3.733 (m, 2H), 3.800 (s, 3H), 4.027-4.049 (t, 2H), 6.897-7.002 (d, 2H), 7.196-7.210 (d, 2H), 7.321-7.335 (d, 2H), 7.430 (s, 1H), 7.491-7.506 (d, 2H), 7.708 (s, 1H)	475,3
5	5	sólido blanquecino, pureza 95,99 %, rendimiento 79,4 %	1.986 (s, 3H), 2.572-2.707 (m, 3x2H), 3.189-3.210 (t, 2H), 3.800-3.815 (m, 3H+2H), 4.029-4.051 (t, 2H), 6.989-7.004 (d, 2H), 7.202-7.217 (d, 2H), 7.329-7.343 (d, 2H), 7.443 (s, 1H), 7.492-7.507 (d, 2H) 7.724 (s, 1H)	489,2
6	6	sólido blanquecino, pureza 96,73 %, rendimiento 40,3 %	3.230 (m, 2H), 3.828 (s, 3H), 4.107-4.118 (m, 2H), 6.998-7.013 (m, 2H), 7.065-7.080 (m, 1H), 7.441-7.485 (m, 4H), 7.508-7.523 (d, 2H), 7.563-7.577 (d, 2H), 7.722 (s, 1H), 8.067 (s, 1H)	457,0
7	7	sólido blanquecino, pureza 95,63 %, rendimiento 48,6 %	2.312 (s, 3H), 3.218-3.239 (t, 2H), 3.805 (s, 3H), 4.087-4.108 (t, 2H), 6.992-7.012 (m, 3H), 7.416-7.467 (m, 4H), 7.509-7.557 (m, 4H), 7.725 (s, 1H)	471,0
8	8	sólido blanquecino, pureza 95,83 %, rendimiento 18,7 %	1.700 (m, 1H), 2.008 (m, 1H), 2.187 (m, 1H), 2.483-2.592 (m, 2H), 3.335 (s, 3H), 3.570-3.629 (m, 2H), 3.781-3.820 (m, 2H), 4.032-4.068 (m, 2H), 6.984-7.023 (m, 2H), 7.256-7.295 (m, 2H), 7.332-7.416 (m, 2H), 7.456-7.526 (m, 3H), 7.696-7.734 (m, 1H)	474,9
9	9	sólido blanquecino, pureza 97,11 %, rendimiento 29,6 %	1.516-1.532 (m, 2H), 1.662-1.694 (m, 1H), 1.912-1.952 (m, 3H), 2.806 (s, 1H), 3.181-3.203 (m, 2H), 3.801 (s, 3H), 3.997-4.019 (m, 2H), 4.605 (s, 1H), 6.988-7.003 (d, 2H), 7.306-7.321 (s, 2H), 7.427 (m, 1H), 7.488-7.503 (d, 2H), 7.540-7.554 (d, 2H), 7.704 (s, 1H)	472,2
10	10	sólido blanquecino, pureza 96,07 %, rendimiento 70,7 %	2.199 (s, 3H), 3.190-3.195 (m, 2H), 3.801 (s, 3H), 3.997-4.019 (m, 211), 5.617 (s, 1H), 6.989-7.004 (d, 2H), 7.032-7.047 (d, 2H), 7.291-7.305 (d, 2H), 7.433 (s, 1H), 7.487-7.502 (d, 2H), 7.711 (s, 1H), 12.046 (s, 1H)	459,2
11	11	sólido amarillo claro, pureza 95,94 %, rendimiento 95,7 %	2.317 (s, 3H), 3.205-3.227 (m, 2H), 3.804 (s, 3H), 4.047-4.069 (m, 2H), 6.779-6.792 (d, 1H), 6.988-7.011 (m, 3H), 7.112-7.126 (d, 2H), 7.367-7.382 (d, 2H), 7.450 (s, 1H), 7.502-7.517 (m, 2H), 7.713-7.739 (m, 2H)	470,2
12	12	sólido amarillo claro, pureza 95,53 %, rendimiento 64,6 %	1.815-1.881 (m, 1H), 2.382-2.424 (m, 1H) 3.191-3.212 (m, 2H), 3.670-3.763 (m, 2H), 3.801 (s, 3H), 4.021-4.043 (m, 2H), 4.284-4.322 (m, 1H), 5.740-5.750 (d, 1H), 6.991-7.005 (d, 2H), 7.356-7.371 (d, 2H), 7.433 (s, 1H), 7.492-7.507 (d, 2H), 7.683-7.698 (d, 2H), 7.710 (s, 1H)	462,1

ES 2 800 948 T3

Ejemplo	Compuesto	Resultado	¹ H NMR (600MHz, DMSO) δ	MS [M+H] ⁺
5	13	sólido blanquecino, pureza 97,47 %, rendimiento 50,2 %	1.927 (m, 1H), 2.501 (m, 1H), 3.200 (m, 2H), 3.4643 (s, 3H), 3.730-3.801 (m, 5H), 4.033-4.134 (m, 3H), 6.995 (d, 2H), 7.372 (d, 2H), 7.431 (s, 1H), 7.496 (d, 2H), 7.675 (d, 2H), 7.708 (s, 1H)	476,3
10	14	sólido blanquecino, pureza 96,21 %, rendimiento 28,8 %	2.255 (m, 1H), 2.744 (m, 1H), 3.195-3.216 (m, 2H), 3.801 (s, 3H), 3.844-3.881 (m, 1H), 3.909-3.955 (m, 1H), 4.011-4.052 (m, 3H), 4.875 (m, 1H), 6.992-7.007 (d, 2H), 7.389-7.404 (d, 2H), 7.441 (s, 1H), 7.495-7.510 (d, 2H), 7.678-7.692 (d, 2H), 7.718 (s, 1H)	480,1
15	15	sólido amarillo, pureza 95,89 %, rendimiento 51,5 %	1.874-1.988 (m, 3H), 2.236-2.300 (m, 1H), 2.817(s, 3H), 3.120 (s, 3H), 3.154-3.176 (m, 2H), 3.318-3.450 (m, 2H), 3.805 (s, 3H), 3.954-3.967 (m, 2H), 4.647-4.665 (m, 1H), 6.330--6.345 (d, 2H), 6.988-7.003 (d, 2H), 7.068-7.073 (d, 2H), 7.462-7.477 (d, 2H)	503,3
20	16	sólido blanco, pureza 99,15 %, rendimiento 39,5 %	1.845 (m, 4H), 2.082 (s, 3H), 2.367-2.388 (m, 2H), 3.182-3.204 (m, 2H), 3.314 (m, 1H), 3.531-3.549 (m, 1H), 3.800 (s, 3H), 4.029-4.050 (m, 2H), 6.988-7.003 (d, 2H), 7.152-7.166 (m, 1H), 7.188-7.204(m, 1H), 7.250 (s, 1H), 7.431 (s, 1H), 7.485-7.500 (d, 2H), 7.708 (s, 1H)	474,1
25	17	sólido blanquecino, pureza 95,80 %, rendimiento 69,1 %	2.108-2.127 (m, 5H), 2.395-2.422 (m, 2H), 3.184-3.205 (m, 2H), 3.651-3.674 (m, 2H), 3.801 (s, 3H), 4.027-4.049 (m, 2H), 6.989-7.004 (d, 2H), 7.195-7.225 (m, 2H), 7.266 (s, 1H), 7.441 (s, 1H), 7.487-7.501 (d, 2H), 7.721 (s, 1H)	476,1
30	18	sólido blanquecino, pureza 99,14 %, rendimiento 42,6 %	2.130 (s, 3H), 3.187-3.209 (m, 2H), 3.462 (m, 1H)3.678(m, 1H), 3.801 (s, 3H), 3.979(m, 2H), 4.040-4.061 (m, 2H), 4.157-4.242(m, 2H), 6.990-7.004 (d, 2H), 7.231-7.269 (m, 2H), 7.292 (s, 1H), 7.437 (s, 1H), 7.489-7.503 (d, 2H), 7.721 (s, 1H)	460,2
35	19	sólido blanquecino, pureza 95,99 %, rendimiento 59,1 %	2.024 (s, 3H), 3.211-3.233 (m, 2H), 3.801 (s, 3H), 4.080-4.103 (m, 2H), 6.307-6.331(m, 1H), 6.481-6.497(m, 1H), 6.999-7.014 (d, 2H), 7.235-7.249 (m, 1H), 7.311-7.329 (m, 1H), 7.389-7.392(m, 1H), 7.445 (s, 1H), 7.497-7.553 (m, 4H), 7.726 (s, 1H)	470,2
40	20	Caqui sólido, pureza 97,05 %, rendimiento 37,6 %	1.014 (d, 3H), 1.684-1.730 (m, 1H), 2.115 (s, 3H), 2.320-2.375(m, 1H), 2.403-2.503(m, 2H), 3.186-3.208 (m, 2H), 3.803 (s, 3H), 4.042- 4.064 (m, 3H), 6.990-7.010 (m, 2H), 7.131-7.148 (m, 1H), 7.204-7.222(m, 1H), 7.277-7.280 (m, 1H), 7.437 (s, 1H), 7.486-7.501 (d, 2H), 7.715 (s, 1H)	474,1
45	21	sólido blanquecino, pureza 95,89 %, rendimiento 45,5 %	1.652 (s, 3H), 2.167 (s, 3H), 3.036 (s, 3H), 3.189-3.215 (m, 2H), 3.803 (s, 3H), 4.035-4.064 (m, 2H), 6.993-7.008 (m, 2H), 7.260-7.262 (m, 2H), 7.354 (m, 1H), 7.411 (s, 1H), 7.487-7.503 (m, 2H), 7.721 (s, 1H)	448,2
50	22	sólido blanquecino, pureza 96,43 %, rendimiento 49,1 %	0.897-0.912 (d, 6H), 2.156 (s, 3H), 2.176-2.221 (m, 1H), 3.037 (s, 3H), 3.191-3.213 (m, 2H), 3.805 (s, 3H), 4.061-4.083 (m, 2H), 6.995-7.010 (m, 2H), 7.268 (m, 2H), 7.363 (m, 1H), 7.444 (s, 1H), 7.487-7.503 (m, 2H), 7.724 (s, 1H)	476,2
55	23	sólido blanquecino, pureza 99,47 %, rendimiento 54,7 %	1.386 (m, 2H), 1.542-1.597 (m, 4H), 2.192 (s, 3H), 3.102 (m, 2H), 3.186-3.208 (m, 2H), 3.549-3.658 (m, 2H), 3.803 (s, 3H), 4.043-4.064 (m, 2H), 6.992-7.007 (d, 2H), 7.207 (m, 2H), 7.252 (s, 1H), 7.438 (s, 1H), 7.486-7.501 (d, 2H), 7.718 (s, 1H)	488,0
60	24	sólido blanquecino, pureza 98,37 %, rendimiento 34,7 %	2.214 (s, 3H), 3.135-3.204 (m, 4H), 3.188-3.210 (m, 2H), 3.494 (m, 2H), 3.643(m, 4H), 3.803 (s, 3H), 4.047-4.059 (m, 2H), 7.000 (m, 2H), 7.197-7.274 (m, 3H), 7.431-7.711 (m, 3H), 7.720 (s, 1H)	490,2

ES 2 800 948 T3

Ejemplo	Compuesto	Resultado	¹ H NMR (600MHz, DMSO) δ	MS [M+H] ⁺
5 25	25	sólido blanquecino, pureza 96,18 %, rendimiento 93,7 %	1.798 (m, 2H), 1.850 (m, 2H), 2.204 (s, 3H), 3.055-3.077 (m, 2H), 3.188-3.210 (m, 2H), 3.450-3.473 (m, 2H), 3.803 (s, 3H), 4.040-4.062 (m, 2H), 6.993-7.008 (d, 2H), 7.207 (m, 2H), 7.252 (s, 1H), 7.438 (s, 1H), 7.486-7.501 (d, 2H), 7.717 (s, 1H)	474,1
10 26	26	sólido blanquecino, pureza 96,55 %, rendimiento 79,5 %	2.183-2.198 (m, 8H), 2.352 (m, 2H), 3.124 (m, 2H), 3.186-3.208 (m, 2H), 3.637 (m, 2H), 3.803 (s, 3H), 4.043-4.065 (m, 2H), 6.992-7.007 (d, 2H), 7.150-7.164 (d, 1H), 7.207-7.221 (d, 1H), 7.260 (s, 1H), 7.439 (s, 1H), 7.483-7.498 (d, 2H), 7.719 (s, 1H)	503,3
15 27	27	sólido blanquecino, pureza 97,85 %, rendimiento 72,0 %	1.357-1.380 (m, 3H), 2.043 (s, 3H), 3.215-3.237 (m, 2H), 4.086-4.107 (m, 2H), 4.147-4.182 (m, 2H), 6.231-6.253 (t, 1H), 7.221-7.251 (t, 1H), 7.391-7.427 (m, 4H), 7.478-7.500 (m, 4H), 7.582-7.606 (dd, 1H), 7.767 (s, 1H)	502,3
20 28	28	sólido blanquecino, pureza 98,65 %, rendimiento 87,4 %	1.345-1.352 (t, 3H), 2.042 (s, 3H), 3.230-3.236 (m, 2H), 3.393-3.401 (m, 2H), 4.075-4.106 (m, 2H), 6.240-6.246 (m, 1H), 6.980-6.995 (m, 2H), 7.404-7.445 (m, 4H), 7.481-7.510 (m, 5H), 7.731 (s, 1H)	484,3
25 29	29	sólido blanquecino, pureza 96,48 %, rendimiento 77,6 %	1.365-1.389 (t, 3H), 1.828-1.868 (m, 4H), 2.376-2.397 (t, 2H), 3.185-3.206 (t, 2H), 3.586-3.604 (t, 2H), 4.038-4.060 (t, 2H), 4.156-4.191 (m, 2H), 7.201-7.216 (d, 1H), 7.276-7.291 (d, 2H), 7.345-7.359 (d, 2H), 7.460 (s, 1H), 7.536-7.554 (dd, 1H), 7.736-7.740 (d, 1H), 7.767 (s, 1H)	508,1
30 30	30	sólido blanquecino, pureza 96,65 %, rendimiento 66,0 %	1.369-1.392 (t, 3H), 2.043 (s, 3H), 3.215-3.236 (t, 2H), 4.092-4.113 (t, 2H), 4.162-4.185 (m, 2H), 6.231-6.253 (t, 1H), 7.212-7.227 (d, 1H), 7.392-7.428 (m, 3H), 7.483-7.497 (m, 4H), 7.561-7.575 (d, 1H), 7.758-7.782 (m, 2H)	518,0
35 31	31	sólido blanquecino, pureza 99,02 %, rendimiento 36,4 %	1.343 (t, 3H), 1.845-1.871 (m, 4H), 2.082 (s, 3H), 2.358-2.378 (m, 2H), 3.180-3.202 (m, 2H), 3.313 (m, 1H), 3.523-3.550 (m, 1H), 4.020-4.086 (m, 4H), 6.969-6.983 (d, 2H), 7.152-7.203 (m, 2H), 7.248 (s, 1H), 7.426 (s, 1H), 7.468-7.483 (d, 2H), 7.709 (s, 1H)	488,2
40 32	32	sólido blanquecino, pureza 97,92 %, rendimiento 37,3 %	1.366 (t, 3H), 1.847 (m, 4H), 2.088 (s, 3H), 2.361-2.381 (m, 2H), 3.176-3.198 (m, 2H), 3.315 (m, 1H), 3.536-3.554 (m, 1H), 4.035 (m, 2H), 4.166 (m, 2H), 7.161-7.256 (m, 4H), 7.380-7.394 (m, 1H), 7.458 (s, 1H), 7.553-7.575 (m, 1H), 7.748 (s, 1H)	506,2
45 33	33	pureza sólida amarillo claro 96,65 %, rendimiento 72,6 %	1.343 (t, 3H), 2.130 (s, 3H), 3.186-3.207 (m, 2H), 3.462 (m, 1H), 3.678 (m, 1H), 3.979 (m, 2H), 4.037-4.086 (m, 4H), 4.157-4.241 (m, 2H), 6.970-6.985 (d, 2H), 7.228-7.291 (m, 3H), 7.430 (s, 1H), 7.471-7.486 (d, 2H), 7.713 (s, 1H)	490,3
50 34	34	sólido blanquecino, pureza 95,60 %, rendimiento 31,1 %	1.366 (t, 3H), 2.136 (s, 3H), 3.128-3.203 (m, 2H), 3.466 (m, 1H), 3.701 (m, 1H), 4.076-4.323 (m, 8H), 7.212-7.299 (m, 4H), 7.383-7.397 (m, 1H), 7.461 (s, 1H), 7.559-7.575 (m, 1H), 7.752 (s, 1H)	508,2
55 35	35	sólido blanquecino, pureza 97,88 %, rendimiento 28,7 %	1.343 (t, 3H), 2.108-2.145 (m, 5H), 2.408 (m, 2H), 3.183-3.204 (m, 2H), 3.650-3.673 (m, 2H), 4.024-4.087 (m, 4H), 6.790-6.984 (d, 2H), 7.209 (m, 2H), 7.265 (m, 1H), 7.428 (s, 1H), 7.469-7.484 (d, 2H), 7.710 (s, 1H)	474,2
60 36	36	sólido blanquecino, pureza 97,88 %, rendimiento 28,7 %	1.366 (t, 3H), 2.110-2.133 (m, 5H), 2.411 (m, 2H), 3.179-3.220 (m, 2H), 3.654-3.676 (m, 2H), 4.023-4.044 (m, 2H), 4.144-4.178 (m, 2H), 7.218-7.240 (m, 3H), 7.272 (m, 1H), 7.381-7.395 (s, 1H), 7.460 (s, 1H), 7.555-7.575 (m, 1H), 7.750 (s, 1H)	492,2

ES 2 800 948 T3

Ejemplo	Compuesto	Resultado	¹ H NMR (600MHz, DMSO) δ	MS [M+H] ⁺
5 37	37	sólido blanquecino, pureza 95,40 %, rendimiento 14,8 %	1.335-1.358 (t, 3H), 2.024 (s, 3H), 3.210-3.231 (m, 2H), 4.057-4.099 (m, 4H), 6.308-6.329 (m, 1H), 6.481-6.496 (m, 1H), 6.980-6.994 (d, 2H), 7.235-7.249 (m, 1H), 7.310-7.326 (m, 1H), 7.388 (s, 1H), 7.439 (s, 1H), 7.523-7.550 (m, 4H), 7.724 (s, 1H)	484,0
10 38	38	sólido blanquecino, pureza 95,55 %, rendimiento 42,6 %	1.358-1.382 (t, 3H), 2.029 (s, 3H), 3.205-3.228 (m, 2H), 4.075-4.097 (m, 2H), 4.149-4.183 (q, 2H), 6.309-6.333 (m, 1H), 6.484-6.499 (m, 1H), 7.221-7.258 (m, 2H), 7.321-7.338 (m, 1H), 7.398-7.415 (m, 2H), 7.472 (s, 1H), 7.498-7.597 (m, 3H), 7.764 (s, 1H)	502,0
15 39	39	sólido blanquecino, pureza 96,75 %, rendimiento 39,1 %	1.336-1.359 (t, 3H), 2.007 (s, 3H), 2.046 (s, 3H), 3.210-3.232 (m, 2H), 4.058-4.100 (m, 4H), 6.227-6.250 (m, 1H), 6.981-6.995 (m, 2H), 7.220-7.234 (m, 1H), 7.303-7.347 (m, 2H), 7.383 (s, 1H), 7.413-7.441 (m, 2H), 7.487-7.502 (m, 2H), 7.727 (s, 1H)	498,0
20 40	40	sólido blanquecino, pureza 97,45 %, rendimiento 49,1 %	1.359-1.382 (t, 3H), 2.012 (s, 3H), 2.048 (s, 3H), 3.206-3.228 (m, 2H), 4.076-4.098 (m, 2H), 4.149-4.184 (q, 2H), 6.230-6.252 (m, 1H), 7.221-7.251 (m, 2H), 7.331-7.351 (m, 2H), 7.389-7.425 (m, 3H), 7.473 (s, 1H), 7.573-7.597 (m, 1H), 7.765 (s, 1H)	516,0
25 41	41	sólido blanquecino, pureza 98,51 %, rendimiento 71,0 %	1.301-1.311 (d, 6H), 1.828-1.868 (m, 4H), 2.376-2.396 (t, 2H), 3.184-3.206 (t, 2H), 3.585-3.603 (t, 2H), 4.033-4.054 (t, 2H), 4.678-4.718 (m, 1H), 7.7.237-7.291 (m, 3H), 7.347-7.388 (m, 3H), 7.465 (s, 1H), 7.555-7.575 (d, 1H), 7.752 (s, 1H)	506,2
30 42	42	sólido blanquecino, pureza 95,78 %, rendimiento 40,1 %	1.305 (s, 6H), 2.058-2.070 (m, 2H), 3.187-3.196 (m, 2H), 3.317-3.330 (m, 2H), 3.827-3.838 (m, 2H), 4.018-4.028 (m, 2H), 4.698 (s, 1H), 7.246-7.260 (m, 1H), 7.353-7.366 (m, 3H), 7.458 (s, 1H), 7.550-7.580 (m, 1H), 7.648 (s, 211), 7.742-7.751 (m, 1H)	492,1
35 43	43	sólido blanquecino, pureza 95,54 %, rendimiento 71,4 %	1.307-1.315 (d, 6H), 2.044 (s, 3H), 3.226-3.237 (t, 2H), 4.086-4.108 (t, 2H), 4.685-4.725 (m, 1H), 6.232-6.255 (t, 1H), 7.248-7.2771 (t, 1H), 7.393-7.429 (m, 4H), 7.480-7.500 (m, 4H), 7.576-7.600 (dd, 1H), 7.767 (s, 1H)	516,2
40 44	44	sólido blanquecino, pureza 98,12 %, rendimiento 35,6 %	1.301-1.310 (d, 6H), 3.191-3.210 (t, 2H), 3.735 (s, 2H), 3.977 (s, 2H), 4.043-4.062 (t, 2H), 4.203 (s, 2H), 4.680-4.718 (m, 1H), 7.239-7.268 (m, 1H), 7.378-7.423 (m, 5H), 7.466 (s, 1H), 7.559-7.579 (d, 1H), 7.753 (s, 1H)	508,1
45 45	45	sólido blanquecino, pureza 99,20 %, rendimiento 78,4 %	0.960 (s, 3H), 0.971 (s, 3H), 2.093 (s, 6H), 2.652 (s, 2H), 3.218 (m, 2H), 3.805 (s, 311), 4.098 (m, 211), 4.809 (m, 1H), 6.999-7.014 (m, 2H), 7.205-7.218 (m, 2H), 7.422-7.449 (m, 3H), 7.498-7.531 (m, 2H), 7.731 (m, 1H)	505,3,
50 46	46	sólido blanquecino, pureza 97,84 %, rendimiento 78,7 %	0.964 (s, 3H), 0.975 (s, 3H), 1.614 (m, 2H), 2.440 (m, 2H), 3.219 (m, 2H), 3.337(m, 2H), 3.805 (s, 3H), 4.098 (m, 2H), 4.449 (s, 2H), 4.803 (m, 1H), 6.998-7.013 (m, 2H), 7.218-7.231 (m, 2H), 7.426-7.450 (m, 3H), 7.498-7.513 (m, 2H), 7.731 (m, 1H)	531,27
55 47	47	sólido blanquecino, pureza 96,49 %, rendimiento 19,5 %	1.847 (m, 4H), 2.087 (s, 3H), 2.332-2.410 (m, 2H), 3.178-3.200 (m, 2H), 3.320 (m, 1H), 3.535-3.554 (m, 1H), 3.891 (s, 3H), 4.037 (m, 2H), 7.160-7.260 (m, 4H), 7.404-7.420 (m, 1H), 7.461 (s, 1H), 7.560-7.584 (m, 1H), 7.745 (s, 1H)	492,3

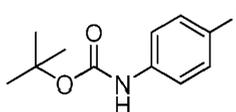
Ejemplo	Compuesto	Resultado	¹ H NMR (600MHz, DMSO) δ	MS [M+H] ⁺
48	48	sólido blanquecino, pureza 98,32 %, rendimiento 52,1 %	2.136 (s, 3H), 3.183-3.205 (m, 2H), 3.465 (m, 1H), 3.680 (m, 1H), 3.891 (s, 3H), 3.981 (m, 2H), 4.047 (m, 2H), 4.186-4.220 (m, 2H), 7.226-7.300 (m, 4H), 7.404-7.420 (m, 1H), 7.461 (s, 1H), 7.560-7.584 (m, 1H), 7.745 (s, 1H)	494,2
49	49	sólido blanquecino, pureza 96,99 %, rendimiento 29,1 %	2.098-2.148 (m, 5H), 2.397-2.411 (m, 2H), 3.180-3.202 (m, 2H), 3.654-3.677 (m, 2H), 3.891 (s, 3H), 4.035 (m, 2H), 7.219-7.274 (m, 4H), 7.409-7.423 (m, 1H), 7.465 (s, 1H), 7.563-7.587 (m, 1H), 7.750 (s, 1H)	478,2
50	50	sólido blanquecino, pureza 95,10 %, rendimiento 23,2 %	2.029 (s, 3H), 3.207-3.228 (m, 2H), 3.896 (s, 3H), 4.088 (m, 2H), 6.320 (m, 1H), 6.490 (m, 1H), 7.236-7.258 (m, 2H), 7.266-7.339 (m, 1H), 7.396-7.555 (m, 5H), 7.580-7.604 (m, 1H), 7.742 (s, 1H)	488,2
51	51	sólido blanquecino, pureza 95,51 %, rendimiento 33,1 %	2.012 (s, 3H), 2.047 (s, 3H), 3.207-3.229 (m, 2H), 3.897 (s, 3H), 4.089 (m, 2H), 6.241 (m, 1H), 7.228-7.267 (m, 2H), 7.313-7.471 (m, 6H), 7.579-7.603 (m, 1H), 7.759 (s, 1H)	502,3

Parte B

Se describen además en la presente descripción, los siguientes compuestos 1-35, respectivamente, correspondientes a los compuestos de los ejemplos B1-B35.

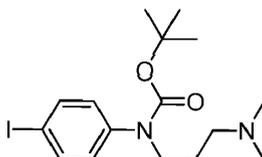
Solo el compuesto del Ejemplo B29 forma parte de la presente invención.

Producto Intermedio 1: (3-(dimetilamino)propil)(4-yodofenil)carbamato de terc-butilo Etapa 1: la preparación de (4-yodofenil)carbamato de terc-butilo



Se disolvió 4-yodoanilina (5,0 g, 22,83 mmol) en DMF (50 mL). Se añadió DIPEA (2,5 mL) a la reacción. Después, a la reacción se le añadió gota a gota (Boc)₂O (11,0 g, 50,04 mmol) en un baño de agua con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 14 h, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (250 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se mezcló con hexano bajo calentamiento para formar una suspensión, y después la suspensión se enfrió y se filtró para proporcionar 3,5 g del producto como un sólido blanco en un rendimiento de 48,0 %.

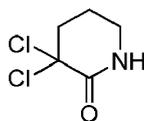
Etapa 2: (3-(dimetilamino)propil) (4-yodofenil)carbamato de terc-butilo



A temperatura ambiente, se dispersaron en DMF (20 mL), (4-yodofenil)carbamato de terc-butilo (2,0 g, 6,27 mmol), 3-cloro-1-(N, N-dimetil)propilamina (0,9 g, 7,40 mmol), carbonato de cesio (3,0 g, 9,21 mmol) y yoduro de potasio (0,1 g, 0,63 mmol). La mezcla se calentó hasta 80 °C y reaccionó durante 48 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=20:1) para proporcionar 1,0 g del compuesto del título como un sólido amarillo en un rendimiento de 40 %.

Producto intermedio 2: 3-cloro-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona

Etapa 1: 3,3-dicloropiperidin-2-ona

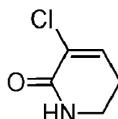


5

10

Se añadieron a un matraz piperidin-2-ona (20 g, 20,2 mmol) y cloroformo (500 mL). Después, a la mezcla se añadió pentacloruro de fósforo (168 g, 80,7 mmol) en lotes a 0-5 °C. Después de la terminación de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 66 °C y reaccionó bajo reflujo durante 12 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió lentamente en una mezcla de agua con hielo (1,5 L). La mezcla resultante se extrajo con DCM y las fases orgánicas se concentraron al vacío para producir 31,0 g de un sólido blanco, es decir, un producto crudo de 3,3-dicloropiperidin-2-ona, que se usó en la siguiente etapa sin purificación en un rendimiento de 91,3 %.

15 Etapa 2: 3-cloro-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona



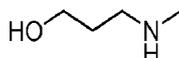
20

25

Se disolvió 3,3-dicloropiperidin-2-ona (31,0 g, 0,18 mmol) en DMF (200 mL), a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se añadió carbonato de litio (33,3 g, 0,45 mmol). La mezcla se calentó hasta 120 °C y se agitó durante 12 horas para reaccionar. Después de la terminación de la reacción, el solvente se eliminó mediante evaporación. El residuo se diluyó con DCM (300 mL), y se filtró mediante succión. El filtrado se concentró al vacío para producir 45,0 g de compuesto del título como un aceite marrón.

Producto intermedio3: (3-(4-yodofenoxi)propil)(metil) carbamato de terc-butilo

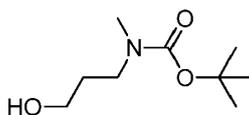
30 Etapa 1: 3-(metilamino)propan-1-ol



35

Se añadió 3-bromopropan-1-ol (10,0 g, 71,94 mmol), gota a gota, lentamente, en una solución acuosa de metilamina (50 mL) en un baño de agua con hielo. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla de reacción reaccionó durante 14 horas, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se concentró directamente al vacío para producir 6,0 g del compuesto del título como un aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

40 Etapa 2: (3-hidroxipropil)(metil)carbamato de terc-butilo



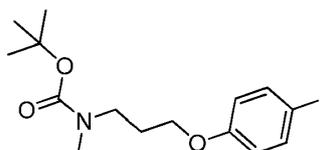
45

50

Se disolvió 3-(metilamino)propan-1-ol (6,0 g, 67,3 mmol) en DCM (100 mL), a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se añadió trietilamina (29,0 g, 0,287 mol). Después, a la mezcla resultante se añadió Boc2O (22,0 g, 0,101 mol), gota a gota, lentamente, en un baño de agua con hielo. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla de reacción reaccionó durante 14 horas, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=50:1) para proporcionar 6,7 g del compuesto del título como un aceite anhidro.

55

Etapa 3: (3-(4-yodofenoxi)propil)(metil)carbamato de terc-butilo



60

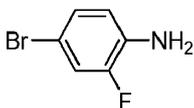
65

A temperatura ambiente, se añadieron sucesivamente 4-yodofenol (2,0 g, 9,09 mmol), (3-hidroxipropil)(metil)carbamato de terc-butilo (2,06 g, 10,89 mmol) y trifetilfosfina (3,6 g, 13,64 mmol) a THF anhidro (20 mL). A la mezcla resultante se añadió DEAD (2,3 g, 13,21 mmol), gota a gota, lentamente, en un baño de agua con hielo. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla resultante se dejó actuar durante 14 horas. Después, la mezcla resultante se concentró al vacío directamente para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en

columna de gel de sílice (DCM:MeOH=10:1) para proporcionar 2,2 g del compuesto del como un aceite incoloro en un rendimiento de 61,9 %.

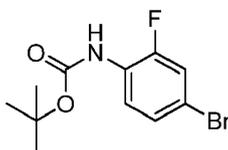
Producto intermedio 4: 4-bromo-2-fluorofenil)(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo

Etapa 1: 4-bromo-2-fluoroanilina



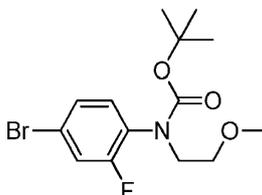
Se disolvió 2-fluoroanilina (3,0 g, 27,0 mmol) en DMF (15 mL), a temperatura ambiente. Se añadió lentamente gota a gota a la mezcla resultante, una solución de NBS (5,3 g, 29,7 mmol) en DMF (15 mL) en un baño de agua con hielo bajo la protección de N₂. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla resultante reaccionó durante 1 hora mientras se mantuvo la temperatura. La mezcla se vertió en agua con hielo (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para producir 5,0 g del compuesto del título como un aceite marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: (4-bromo-2-fluorofenil)carbamato de terc-butilo



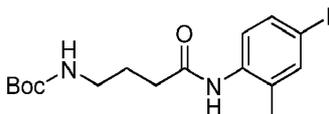
Se disolvió 4-bromo-2-fluoroanilina (2 g, 10,47 mmol) en DMF (20 mL), a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió DIEPA (1 mL). Se añadió Boc₂O (4,6 g, 20,93 mol) gota a gota, lentamente, en un baño de agua con hielo. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla resultante reaccionó durante 14 horas, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=50:1) para proporcionar 0,8 g del compuesto del título como un sólido amarillo en un rendimiento de 26,3 %.

Etapa 3: 4-bromo-2-fluorofenil)(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo



Se disolvieron sucesivamente, (4-bromo-2-fluorofenil)carbamato de terc-butilo (1,6 g, 5,51 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (1,1 g, 7,91 mmol), carbonato de cesio (3,6 g, 139,4 mmol) y yoduro de potasio (300 mg, 1,81 mmol), en DMSO (20 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 120 °C y se dejó actuar durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=20:1) para proporcionar 1,6 g del compuesto del título como un aceite incoloro en un rendimiento de 83,5 %.

Producto intermedio 5: 4-((4-yodo-2-metilfenil)amino)-4-oxobutil) carbamato de terc-butilo

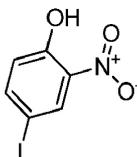


Se añadieron sucesivamente, 4-yodo-2-metilfenil) (4,46 g, 19,1 mmol), carbonato de potasio (5,3 g, 38,4 mmol), ácido 4-((terc-butoxicarbonil)amino) butanoico (7 g, 34,4 mmol) y HATU (8,7 g, 22,9 mmol), a acetonitrilo (50 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se agitó y reaccionó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío, y después se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=50:1) para proporcionar 6,72 g del compuesto del título como un sólido blanco en un rendimiento de 84,2 %.

Producto intermedio 6: N-etil-5-yodo-2-propoxianilina

Etapa 1: 4-yodo-2-nitrofenol

5

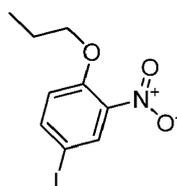


10 Se disolvió 4-iodofenol (7,0 g, 31,8 mmol) en ácido acético (50 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0 °C. A la mezcla fría se le añadió ácido nítrico gota a gota (2,4 mL). La mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó y se dejó actuar durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (200 mL), se agitó y filtró por succión. La torta del filtro se secó al vacío para proporcionar 8,0 g del compuesto del título como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

15

Etapa 2: 4-yodo-2-nitro-1-propoxibenceno

20

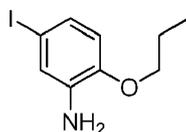


25 Se añadieron sucesivamente, 4-yodo-2-nitrofenol (8,0 g, 30,2 mmol), carbonato de potasio (8,3 g, 60,1 mmol) y 1-yodopropano (10,3 g, 60,4 mmol), a acetonitrilo (100 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 80 °C, y se agitó y se dejó actuar durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=50:1) para proporcionar 5,1 g del compuesto del título como un sólido amarillo en un rendimiento de 50,0 %.

30

Etapa 3: 5-yodo-2-propoxianilina

35

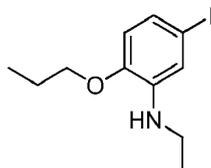


40 Se añadieron sucesivamente, 4-yodo-2-nitro-1-propoxibenceno (5,1 g, 16,6 mmol), Fe (2,79 g, 49,8 mmol) y cloruro de amonio (4,44 g, 83,0 mmol), a una solución de etanol (50 mL) en agua (50 mL), a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó hasta 60 °C, y se agitó y reaccionó durante 3 horas. La mezcla se filtró por succión. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=50:1) para proporcionar 2,7 g del compuesto del título como un aceite marrón en un rendimiento de 58,7 %.

45

Etapa 4: N-etil-5-yodo-2-propoxianilina

50



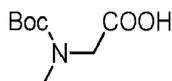
55 Se añadieron 5-yodo-2-propoxianilina (2,0 g, 7,2 mmol), acetaldehído (0,95 g, 21,6 mmol) y sulfato de magnesio (3,0 g, 25,0 mmol), en MeOH (50 mL). La mezcla se agitó y reaccionó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se añadió en lotes, a la mezcla fría, cianoborohidruro de sodio (3,8 g, 60,4 mmol). Después, la mezcla resultante se agitó y reaccionó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=3:1) para proporcionar 0,94 g del compuesto del título como un aceite marrón en un rendimiento de 42,8 %.

60

Producto intermedio 7: (2-((4-yodofenil)amino)etil)(metil) carbamato de terc-butilo

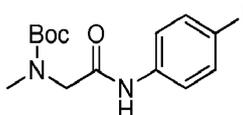
Etapa 1: ácido 2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino] acético

65



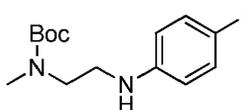
Se añadieron ácido 2-(metilamino) acético (10,0 g, 112,2 mmol), Boc20 (29,4 g, 134,8 mmol) e hidróxido de sodio (20,0 g, 0,5 mol), a una mezcla de agua (100 mL) y 1,4-dioxano (200 mL), a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó y reaccionó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se evaporó para eliminar el 1,4-dioxano. La fase acuosa restante se ajustó con ácido clorhídrico diluido hasta que el pH fue 2. La mezcla se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para dar 12,0 g del compuesto del título como un aceite marrón en un rendimiento de 56,6 %.

Etapa 2: (2-((4-yodofenil)amino)-2-oxoetil) (metil)carbamato de terc-butilo



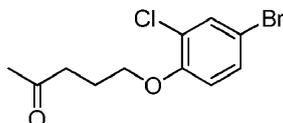
Se añadieron sucesivamente ácido 2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)acético (12,0 g, 63,8 mmol), 4-yodoanilina (11,6 g, 53,2 mmol), EDCI (20,3 g, 105 mmol), HOBt (1,43 g, 10,6 mmol) y trietilamina (16 g, 159 mmol), a THF (150 mL), a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó y reaccionó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción resultante se concentró. El residuo se diluyó con agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se mezcló con MTBE (200 mL) para formar una suspensión. La suspensión se filtró por succión. La torta del filtro se secó al vacío para producir 8,0 g del compuesto del título como un sólido blanco en un rendimiento de 32,2 %.

Etapa 3: (2-((4-yodofenil)amino)etil) (metil)carbamato de terc-butilo



Se disolvió (2-((4-yodofenil)amino)-2-oxoetil)(metil)carbamato de terc-butilo (2,0 g, 5,12 mmol) en THF (20 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y a la mezcla fría se añadió gota a gota la solución de borano-tetrahidrofurano (16 mL). Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla resultante se calentó hasta 50 °C y se agitó y reaccionó durante 14 horas. Después, la mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C, a la mezcla fría se le añadió MeOH (0,82 g, 25,6 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 80 °C, y se agitó durante 2 horas. La mezcla se evaporó al vacío para eliminar el solvente y el residuo se disolvió en una solución de metilbenceno (10 mL) en n-BuOH (10 mL). La mezcla se agitó y reaccionó durante 14 a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=10:1) para proporcionar 1,6 g del compuesto del título como un aceite amarillo en un rendimiento de 83,1 %.

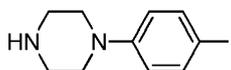
Producto intermedio 8: 5-(4-bromo-2-clorofenoxi) pentan-2-ona



Se añadieron sucesivamente 4-bromo-2-clorofenol (5,0 g, 24,1 mmol), carbonato de potasio (9,97 g, 72,3 mmol) y 5-cloropentan-2-ona (4,36 g, 36,1 mmol), a DMF (50 mL), a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó hasta 80 °C, y se agitó y reaccionó durante 14 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua (300 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=20:1) para proporcionar 2,0 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro en un rendimiento de 28,6 %.

Producto intermedio 9: 1-(4-yodofenil)-4-metilpiperazina

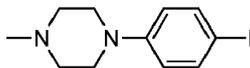
Etapa 1: 1-(4-yodofenil) piperazina



Se añadieron 4-yodoanilina (5,0 g, 22,8 mmol) y carbonato de potasio (10 g, 72,4 mmol) a n-BuOH (50 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió en lotes a la mezcla fría, clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (5,0 g, 28,0 mmol). Después de la terminación de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó y reaccionó durante 14 horas. La mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró por succión. La torta del filtro

se secó al vacío para proporcionar 2,5 g del compuesto del título como un sólido amarillo oscuro en un rendimiento de 38,0 %.

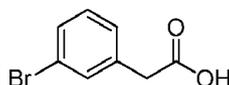
Etapa 2: 1-(4-yodofenil)-4-metilpiperazina



Se añadieron 1-(4-iodofenil)piperazina (1,0 g, 3,5 mmol) e hidruro de sodio (0,13 g, 5,4 mmol), a THF (10 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se agitó y reaccionó durante 0,5 hora bajo la protección de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta 0 °C. A la mezcla fría se añadió CH₃I gota a gota (0,54 g, 3,8 mmol). Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se agitó y reaccionó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se interrumpió por la adición de agua. La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=20:1) para proporcionar 150 g del compuesto del título como un sólido amarillo en un rendimiento de 14,2 %.

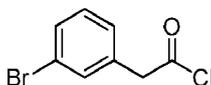
Producto intermedio 10: 4-(3-bromofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Etapa 1: ácido 2-(3-bromofenil)acético



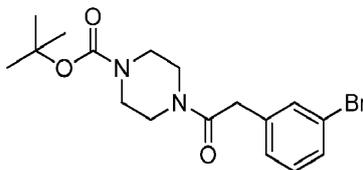
Se añadieron 2-(3-bromofenil)acetato de etilo (5,0 g, 20,6 mmol) e hidróxido de litio (1,0 g, 41,8 mmol) a una mezcla de THF (30 mL) y agua (20 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se agitó y reaccionó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se ajustó con una solución acuosa de HCl 2N hasta que el pH fue 2. La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron para producir 4,1 g del compuesto del título como un sólido blanco.

Etapa 2: cloruro de 2-(3-bromofenil)acetilo



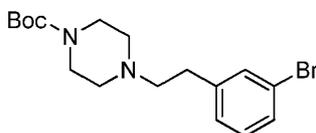
Se añadieron el ácido 2-(3-bromofenil)acético (4,1 g, 19,1 mmol) y DMF (1 mL), a DCM (40 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C. A la mezcla fría se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (5,6 g, 43,7 mmol). Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se agitó y reaccionó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción resultante se concentró directamente para producir 4,3 g del compuesto del título como un líquido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: 4-(2-(3-bromofenil)acetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadieron cloruro de 2-(3-bromofenil)acetilo (4,3 g, 18,4 mmol) y trietilamina (4,8 g, 47,1 mmol), a THF (50 mL). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C. A la mezcla fría se añadió gota a gota 1-boc-piperazina (5,7 g, 30,6 mmol). Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se agitó y reaccionó a temperatura ambiente durante 14 horas, y después se vertió en agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron para producir 7,0 g del compuesto del título como un líquido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4: 4-(3-bromofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

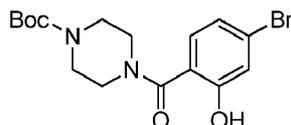


Se disolvió 4-(2-(3-bromofenil)acetil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (7,0 g, 18,3 mmol) en THF (70 mL), a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota solución de borano-tetrahidrofurano (37 mL, 33,6 mmol) bajo protección de nitrógeno. Después, la mezcla resultante se calentó hasta 50 °C, y se agitó y reaccionó durante

14 horas. La mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente. A la mezcla fría se añadió gota a gota MeOH (20 mL). Después, la mezcla resultante se calentó hasta 80 °C, y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. Al residuo se añadió n-BuOH (10 mL) y metilbenceno (40 mL). La mezcla se agitó durante 14 horas a 80 °C. La mezcla se concentró para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=50:1) para proporcionar 3,9 g del compuesto del título como un aceite amarillo en un rendimiento de 57,7 %.

Producto intermedio 11: 4-(4-bromo-2-metoxibenzoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Etapa 1: 4-(4-bromo-2-hidroxibenzoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

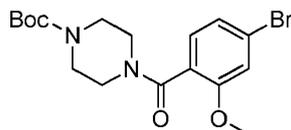


15

El ácido 4-bromo-2-hidroxibenzoico (5,0 g, 23 mmol), EDCI (8,8 g, 46 mmol), HOBt (257 mg, 1,9 mmol) y N-Boc-piperazina (4,7 g, 25 mmol) se disolvieron en DMF (50 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se agitó y reaccionó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (70 mL). Se separó un sólido blanco. La mezcla se filtró por succión. La torta del filtro se secó para proporcionar 5,3 g del compuesto del título como un sólido blanco en un rendimiento de 60,0 %.

20

Etapa 2: 4-(4-bromo-2-metoxibenzoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

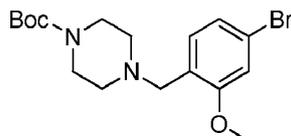


25

Se disolvió NaH (1,0 g, 41,7 mmol) en DMF (30 mL), a temperatura ambiente. Después de la purga de nitrógeno, la mezcla se enfrió hasta 0 °C. A la mezcla fría se añadió 4-(4-bromo-2-hidroxibenzoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 13 mmol). Después, la mezcla resultante se calentó de modo natural a temperatura ambiente, y se agitó y reaccionó durante 2 horas. Después, a la mezcla resultante se añadió lentamente CH₃I, gota a gota, (2,3 g, 16 mmol). Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se enfrió hasta 0 °C. La reacción se interrumpió con la adición de agua con hielo (100 mL). Se separó un sólido, y la mezcla se filtró por succión. La torta del filtro se secó para proporcionar 4,5 g del compuesto del título como un sólido amarillo en un rendimiento de 87 %.

35

Etapa 3: 4-(4-bromo-2-metoxibenzoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

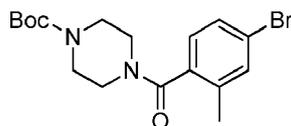


45

Se disolvió 4-(4-bromo-2-metoxibenzoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (4,5 g, 11 mmol) en THF (30 mL). Después de la purga de nitrógeno, la mezcla se enfrió hasta 0 °C. A la mezcla fría se le añadió gota a gota solución de borano-tetrahidrofurano (33 mL). Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se calentó hasta 60 °C, y reaccionó bajo reflujo durante 14 horas. La mezcla resultante se concentró. A la mezcla concentrada se añadió una mezcla de tolueno (30 mL) e isopropanol (30 mL). La mezcla resultante se calentó hasta 80 °C, y se agitó y reaccionó durante 8 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=5:1) para proporcionar 2,3 g del compuesto del título como un sólido blanco en un rendimiento de 54,3 %.

50

Producto intermedio 12: 4-(4-bromo-2-metoxibenzoil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



60

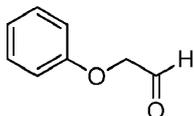
Se añadieron ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (2,15 g, 10 mmol), EDCI (3,80 g, 20 mmol), HOBt (112 mg, 1 mmol) y N-Boc-piperazina (2,05 g, 11 mmol), a DMF (30 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se agitó y reaccionó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla se vertió agua con hielo (30 mL). Se separó un sólido blanco, y la mezcla se filtró por succión. La torta del filtro se secó para proporcionar 2,0 g del compuesto del título como un sólido blanco en un rendimiento de 52,4 %.

65

Producto intermedio 13: 3-bromo-N-(2-fenoxietil)anilina

Etapa 1: 2-fenoxiacetaldehído

5

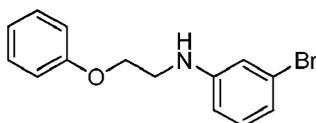


10 Se disolvió 3-fenoxipropano-1,2-diol (5,04 g, 30 mmol) en DCM (90 mL). A la mezcla resultante se añadió lentamente peryodato de sodio (8,40 g, 39,3 mmol) en lotes bajo la protección de nitrógeno y en un baño de agua con hielo. Después, la mezcla se agitó y reaccionó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua (120 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para producir 3,63 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro en un rendimiento de 89,0 %.

15

Etapa 2: 3-bromo-N-(2-fenoxietil)anilina

20



25 Se disolvieron 2-fenoxiacetaldehído (3,2 g, 23,5 mmol), 3-bromoanilina (4,25 g, 24,7 mmol) y ácido acético (5 mL), en THF (50 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (12,45 g, 58,75 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche. Después de la terminación de la reacción, se añadió agua. La mezcla se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para producir 3,0 g de un aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

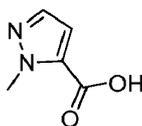
30

Producto intermedio 14: 3-bromo-N-((1-metil-1H-pirazol-5-il) metil)anilina

30

Etapa 1: ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

35

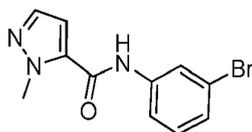


40 Se disolvió 1-metil-1H-pirazol (2,0 g, 24,4 mmol) en THF (30 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta -78 °C bajo la protección de nitrógeno. A la mezcla resultante se añadió lentamente n-BuLi (10,72 mL, 26,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a -78 °C y después se calentó hasta la temperatura ambiente. La mezcla se agitó por otra hora. Después, mientras se mantenía la temperatura, se introdujo un gas CO2 seco en la mezcla de reacción durante 5 minutos. A la mezcla resultante se añadió agua (30 mL) para interrumpir la reacción y diluir la mezcla. La mezcla resultante se extrajo con DCM. Se ajustó el pH de la fase acuosa y se separó una gran cantidad del sólido. La mezcla se filtró por succión. La torta del filtro se secó para producir 1,5 g del compuesto del título como un sólido blanco en un rendimiento de 48,8 %.

45

Etapa 2: N-(3-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

50

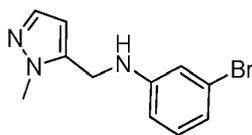


55 Se disolvieron el ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (4 g, 31,7 mmol) y DMF (0,2 mL) en EA (70 mL), a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó hasta 35 °C. A la mezcla calentada se añadieron gota a gota SOCI2 (4 mL) y una solución de 3-bromoanilina (5,5 g, 31,7 mmol) en EA (20 mL) respectivamente. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se agitó y reaccionó durante 14 horas a 35 °C. Después, la mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua (60 mL) a la mezcla fría. La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar 6,0 g del compuesto del título como un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

60

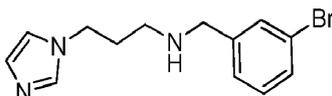
Etapa 3: 3-bromo-N-((1-metil-1H-pirazol-5-il) metil)anilina

65



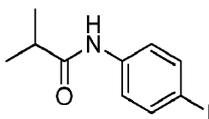
5 Se disolvió N-(3-bromofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (1,0 g, 3,6 mmol) en THF (20 mL), a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió LiAlH₄ (0,35 g, 9 mmol) en lotes en un baño de agua con hielo. Después de la terminación de la adición, la mezcla se agitó y reaccionó a 40 °C durante 14 horas. Después de la terminación de la reacción, se añadió agua para interrumpir la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para producir 0,8 g del compuesto del título como un sólido amarillo en un rendimiento de 83,5 %.

Producto intermedio 15: N-(3-bromobencil)-3-(1H-imidazol-1-il) propan-1-amina



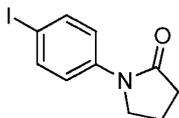
15 Se disolvieron 3-bromobenzaldehído (2,0 g, 10,8 mmol) y 3-(1H-imidazol-1-il) propan-1-amina (1,48 g, 11,8 mmol) en MeOH (20 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. A la mezcla fría se añadió lentamente, en lotes, cianoborohidruro de sodio (1,0 g, 16,2 mmol). Después de la terminación de la adición, la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se concentró, y después se añadió agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM. Las fases orgánicas resultantes se concentraron para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH=10/1) para proporcionar 1,57 g del compuesto del título como un aceite amarillo en un rendimiento de 49,4 %.

Producto intermedio 16: N-(4-yodofenil)isobutiramida



30 Se disolvió 4-yodoanilina (5,0 g, 22,8 mmol) en acetonitrilo (25 mL). La mezcla resultante se enfrió hasta por debajo de 0 °C. A la mezcla fría se añadió piridina (1,85 mL). Después, a la mezcla resultante se añadió gota a gota cloruro de isobutirilo (2,3 mL, 22,8 mmol). Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se hizo reaccionar durante 3 horas. Después del completamiento de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (70 mL). Se separó un sólido. La mezcla se filtró por succión. La torta del filtro se secó para proporcionar 6,4 g del compuesto del título como un sólido blanco en un rendimiento de 97,1 %.

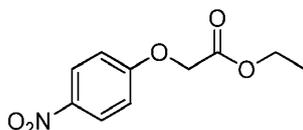
40 Producto intermedio 17: 1-(4-yodofenil) pirrolidin-2-ona



45 Se añadieron sucesivamente a un matraz, N-fenilpirrolidin-2-ona (5,0 g, 31 mmol), NIS (10,4 g, 46 mmol), carbonato de cesio (340 mg) y ácido acético (100 mL), a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó hasta 100 °C, y reaccionó durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (650 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron por succión. El filtrado se concentró para proporcionar 6,15 g del compuesto del título como un sólido amarillo marrón en un rendimiento de 69,1 %.

Producto intermedio 18: 2-(4-aminofenoxi)acetato de etilo

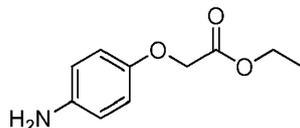
Etapa 1: 2-(4-nitrofenoxi)acetato de etilo



60 Se añadieron sucesivamente 4-nitrofenol (5,0 g, 36,0 mL), cloroacetato de etilo (8,8 g, 72,0 mmol) y trietilamina (9,1 g, 90,0 mmol), en acetonitrilo (30 mL), a temperatura ambiente. Después de la terminación de la adición, la mezcla resultante se calentó hasta 80 °C con agitación y reaccionó durante 6 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo. La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se

concentraron al vacío hasta sequedad para proporcionar 6,0 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro en un rendimiento de 74,1 %.

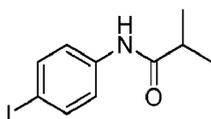
Etapa 2: 2-(4-aminofenoxi)acetato de etilo



Se añadieron 2-(4-nitrofenoxi)acetato de etilo (6,0 g, 26,6 mmol) y Pd/C (1,0 g), a metanol (30 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 5,0 g del compuesto del título en un rendimiento de 95,9 %.

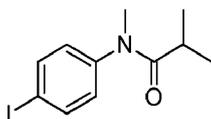
Producto intermedio 19: N-(4-yodofenil)-N-metilisobutiramida

Etapa 1: N-(4-yodofenil)isobutiramida



Se añadieron sucesivamente 4-yodoanilina (5,0 g, 22,8 mmol) y trietilamina (2,42 g, 24,0 mm), en acetonitrilo (45 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0 a 5 °C con agitación. A la mezcla fría se añadió gota a gota cloruro de isobutirilo (2,55 g, 24,0 mm). Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla resultante se agitó durante 0,5 hora, mientras se mantuvo la temperatura. Después de la terminación de la reacción, se añadió agua a la mezcla. Se separó un sólido. La mezcla se filtró y se secó para producir 6,2 g del compuesto del título en un rendimiento de 94,1 %.

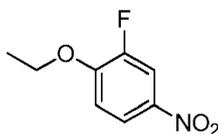
Etapa 2: N-(4-yodofenil)-N-metilisobutiramida



A temperatura ambiente, se añadieron N-(4-yodofenil)isobutiramida (5,78 g, 20 mmol) y terc-butóxido de potasio (6,73 g, 60 mmol), a THF (50 mL). Después, a la mezcla se añadió gota a gota yodometano (5,67 g, 40 mmol) con agitación. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico al 5 % (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron para proporcionar 5,3 g del compuesto del título en un rendimiento de 87,4 %.

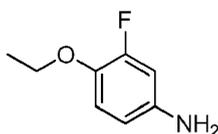
Producto intermedio 20: 4-etoxi-3-fluoroanilina

Etapa 1: 1-etoxi-2-fluoro-4-nitrobenzene



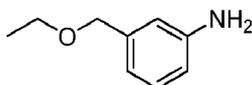
A temperatura ambiente, se añadieron sucesivamente 2-fluoro-4-nitrofenol (5,0 g, 31,8 mmol), bromoetano (8,67 g, 79,6 mmol) y trietilamina (8,05 g, 79,6 mmol), en acetonitrilo (40 mL). Después de la terminación de la adición, la mezcla se calentó hasta 50 °C, y se agitó y reaccionó durante 6 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo. La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para producir 5,3 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro en un rendimiento de 89,9 %.

Etapa 2: 4-etoxi-3-fluoroanilina



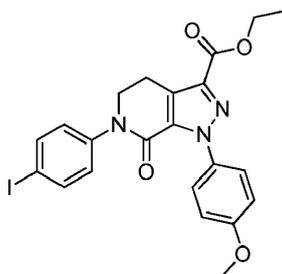
Se añadieron sucesivamente, 1-etoxi-2-fluoro-4-nitrobenzoceno (5,3 g, 28,6 mmol) y Pd/C (0,75 g), a metanol (100 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 3,9 g del compuesto del título como un aceite en un rendimiento de 88,6 %.

Producto intermedio 21: 3-(etoximetil)anilina



Se añadieron sucesivamente, (3-nitrofenil)metanol (3,3 g, 21,5 mmol), bromoetano (3,5 g, 32,3 mmol) e hidróxido de potasio (2,4 g, 43,0 mmol), a DMSO (20 mL), a temperatura ambiente. Después de la terminación de la adición, la mezcla se agitó y reaccionó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de la terminación de la reacción, se añadió a la mezcla de reacción, agua y EA. La mezcla resultante se agitó y se dejó reposar para formar una fase acuosa y una fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. Al residuo se añadieron sucesivamente, agua (30 mL), THF (30 mL), polvo de Fe (3,6 g, 64,5 mmol) y cloruro de amonio (0,5 g). Después de la terminación de la adición, la mezcla se calentó hasta 75 °C, y reaccionó durante 1 hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar 3,3 g del compuesto del título como un aceite.

Producto intermedio 22: 6-(4-yodofenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo

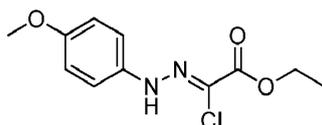


Se añadieron, 6-(4-aminofenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo (8,0 g, 19,7 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (3,3 mL, 39,4 mmol), al agua (100 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se agitó y se enfrió hasta 0 a 5 °C. A la mezcla fría se añadió nitrito de sodio (1,63 g, 23,6 mmol) en lotes. Después de la terminación de la adición, la mezcla se agitó a 5-10 °C durante 1 hora. Después, a la mezcla se añadió yoduro de sodio (4,43 g, 29,6 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 5,2 g del compuesto del título en un rendimiento de 51,0 %.

Ejemplo 1:

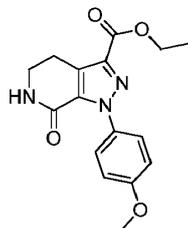
6-(4-((3-(dimetilamino)propil)amino)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

Etapas 1: 2-cloro-2-(2-(4-metoxifenil)hidrazono)acetato de etilo



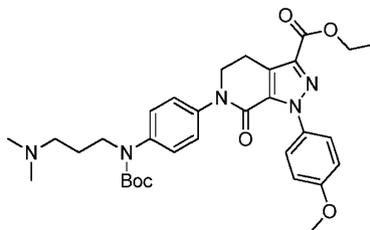
Se añadieron sucesivamente a un matraz, 4-metoxianilina (30,0 g, 244 mmol) y agua (100 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se agitó y se enfrió hasta -5 a 0 °C. A la mezcla resultante se añadieron sucesivamente, ácido clorhídrico concentrado (35 mL) y una solución acuosa de nitrito de sodio (50 mL). Después de la terminación de la adición, la mezcla se agitó durante 0,5 hora, mientras se mantuvo la temperatura. A la mezcla se añadieron gota a gota una solución de 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo (40,2 g, 244 mmol) en etanol (200 mL) y una solución de acetato de sodio (60,0 g, 732 mmol) en agua (500 mL). Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 0,5 hora a -5 a 0 °C. Después la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó y reaccionó durante 6 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=10:1) para proporcionar 31,6 g del compuesto del título en un rendimiento de 50,4 %.

Etapa 2: 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo



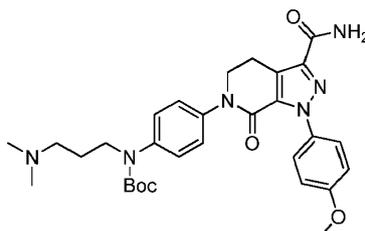
Se añadieron sucesivamente a un matraz, tolueno (500 mL), 3-cloro-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (35 g, producto crudo), 2-cloro-2-(2-(4-metoxifenil)hidrazono)acetato de etilo (30,8 g, 0,120 mmol) y trietilamina (24,2 g, 0,240 mmol), a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a reflujo con agitación, y reaccionó bajo reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una solución de EA (500 mL) en agua (500 mL). La mezcla se filtró por succión. La torta del filtro se secó al vacío para producir 25,0 g del compuesto del título como un sólido amarillo en un rendimiento de 66,1 %.

Etapa 3: 6-(4-((terc-butoxicarbonil)(3-(dimetilamino)propil)amino)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo



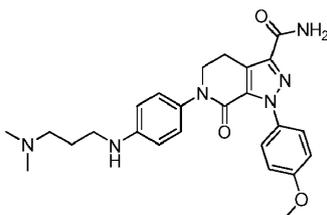
Se dispersaron sucesivamente, (3-(dimetilamino)propil)(4-yodofenil)carbamato de terc-butilo (930 mg, 2,30 mmol), 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo (604 mg, 1,92 mmol), carbonato de potasio (530 mg, 3,83 mmol), 1,10-fenantrolina (138 mg, 0,77 mmol) y yoduro cúprico (73 mg, 0,38 mmol), en DMSO (10 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 120 °C, y se agitó y reaccionó durante 14 horas bajo la protección de nitrógeno. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió y se vertió en agua con hielo (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=20:1) para proporcionar 1,0 g del compuesto del título como un aceite marrón en un rendimiento de 88,0 %.

Etapa 4: 4-(3-carbamoil-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)fenil)(3-(dimetilamino)propil)carbamato de terc-butilo



Se disolvió 6-(4-((terc-butoxicarbonil)(3-(dimetilamino)propil)amino)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo (600 mg, 1,01 mmol), en una solución de gas amoniacal/etilenglicol (15 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se colocó en un tubo con sello y se mantuvo en una condición de sellado, y reaccionó a 100 °C durante 14 horas. Después del completamiento de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=50:1) para proporcionar 250 mg del compuesto del título como un aceite amarillo en un rendimiento de 44,0 %.

Etapa 5: 6-(4-(((3-(dimetilamino)propil)amino)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida



5

Se disolvió 4-(3-carbamoyl-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)fenil(3-(dimetilamino)propil) carbamato de terc-butilo (250 mg, 0,44 mmol), en una solución de HCl/EA (10 mL). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 14 horas, y después se ajustó a un pH neutro con una solución acuosa de hidróxido de sodio. La mezcla resultante se concentró al vacío para producir un sólido gris. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=20:1) para proporcionar 180 mg del compuesto del título como un sólido blanco en un rendimiento de 88,5 %.

15

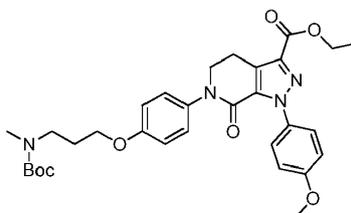
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 &D $_2$ O) δ : 7,52-7,46 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,91-6,84 (m, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,23-3,11 (m, 6H), 2,77 (s, 6H), 2,02-1,90 (m, 2H); MS 463 [M+H] $^+$.

20

Ejemplo 2: 1-(4-metoxifenil)-6-(4-(3-(metilamino)propoxi)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

25

Etapas 1: 6-(4-(3-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)propoxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo



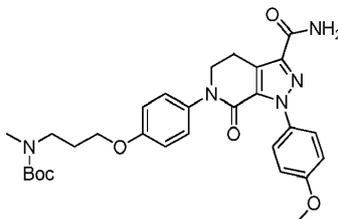
30

Se dispersaron sucesivamente, (3-(4-yodofenoxi)propil)(metil)carbamato de terc-butilo (932 mg, 2,38 mmol), 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (500 mg, 1,59 mmol), carbonato de potasio (438 mg, 3,18 mmol), 1,10-fenantrolina (114 mg, 0,64 mmol) y yoduro cúprico (60 mg, 0,32 mmol), en DMSO (10 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 120 °C, y se agitó y reaccionó durante 14 horas bajo la protección de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió, y se vertió en agua con hielo (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=50:1) para proporcionar 600 mg del compuesto del título como un aceite amarillo en un rendimiento de 65,2 %.

40

Etapas 2: (3-(4-(3-carbamoyl-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)fenoxi)propil)(metil) carbamato de terc-butilo

45



50

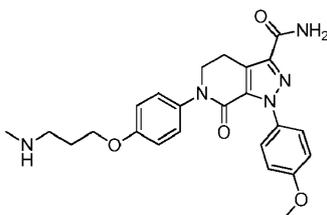
Se disolvió 6-(4-(3-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)propoxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (400 mg, 0,69 mmol) en una solución de gas amoniacó/EG (15 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se colocó en un tubo con sello y se mantuvo en una condición de sellado, y reaccionó a 100 °C durante 14 horas. Después del completamiento de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para producir 330 mg del compuesto del título como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

55

Etapas 3: 1-(4-metoxifenil)-6-(4-(3-(metilamino)propoxi)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

60

65



5

10

Se disolvió (3-(4-(3-carbamoyl-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)fenoxi)propil)(metil) carbamato de terc-butilo (300 mg, 0,55 mmol), en una solución de HCl/EA (10 mL). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 14 horas, y después se ajustó a un pH neutro con una solución acuosa de hidróxido de sodio. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=20:1) para proporcionar 220 mg del compuesto del título como un sólido blanco en un rendimiento de 89,1 %.

15

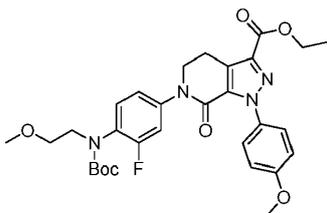
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,61 (brs, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,52-7,41 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,03-6,92 (m, 4H), 4,06 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,19 (t, 2H), 3,09-3,00 (m, 2H), 2,58 (t, 3H), 2,10-2,01 (m, 2H); MS 450 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 3: 6-(3-fluoro-4-((2-metoxietil)amino)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

25

Etapa 1: 6-(4-((terc-butoxicarbonil)(2-metoxietil)amino)-3-fluorofenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo



30

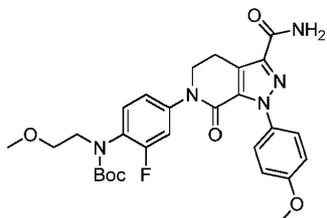
35

Se disolvió sucesivamente, (4-bromo-2-fluorofenil)(2-metoxietil) carbamato de terc-butilo (862 mg, 2,48 mmol), 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (600 mg, 1,91 mmol), carbonato de potasio (1050 mg, 7,62 mmol), yoduro de potasio (700 mg, 4,22 mmol), yoduro cúprico (145 mg, 0,76 mmol) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (84 mg, 0,95 mmol), en DMSO (10 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 120 °C, y se agitó durante la noche, bajo la protección de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=80:1) para proporcionar 1,0 g del compuesto del título como un sólido amarillo en un rendimiento de 89,9 %.

40

45

Etapa 2: (4-(3-carbamoyl-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)-2-fluorofenil)(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo



50

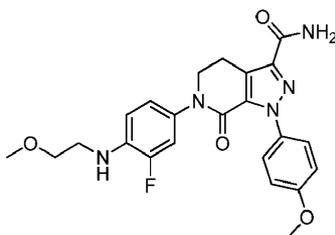
55

Se disolvió 6-(4-((terc-butoxicarbonil)(2-metoxietil)amino)-3-fluorofenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 1,72 mmol) en una solución de gas amoníaco/EG (15 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se colocó en un tubo con sello y se mantuvo en una condición de sellado, y reaccionó a 100 °C durante 14 horas. Después del completamiento de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para producir 800 mg del compuesto del título como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

60

Etapa 3: 6-(3-fluoro-4-((2-metoxietil)amino)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

65



5

10 Se disolvió (4-(3-carbamoyl-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)-2-(fluorofenil)(2-metoxietil)carbamato de terc-butilo (300 mg, 0,54 mmol), en una solución de HCl/EA (10 mL). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 14 horas, y después se ajustó a un pH neutro con una solución acuosa de hidróxido de sodio. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=25:1) para proporcionar 220 mg del compuesto del título como un sólido blanco en un rendimiento de 90,0 %.

15

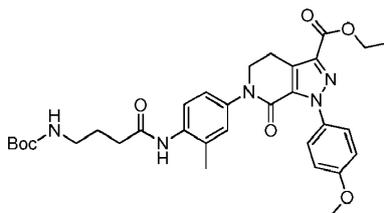
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,69 (s, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,03-6,95 (m, 3H), 6,77 (t, 1H), 5,80 (br s, 4H), 3,95 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,49 (t, 2H), 3,27 (t, 5H), 3,17 (t, 2H); MS 454 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 4: 6-(4-(4-aminobutanamido)-3-metilfenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

25

Etapa 1: 6-(4-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)butanido)-3-metilfenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo

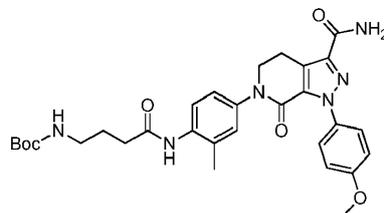


30

35 Se disolvieron sucesivamente (4-((4-yodo-2-metilfenil)amino)-4-oxobutil)carbamato de terc-butilo (1,27 g, 3,0 mmol), carbonato de potasio (0,7 g, 5,0 mmol), 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,8 g, 2,5 mmol), yoduro cúprico (0,12 g, 0,63 mmol) y 1,10-fenantrolina (0,18 g, 10 mmol), en DMSO (10 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 120 °C, y se agitó y reaccionó durante 14 horas bajo la protección de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se vertió en agua con hielo (40 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=50:1) para proporcionar 0,72 g del compuesto del título como un sólido amarillo en un rendimiento de 47,5 %.

40

45 Etapa 2: (4-((4-(3-carbamoyl-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)-2-metilfenil)amino)-4-oxobutil) carbamato de terc-butilo



50

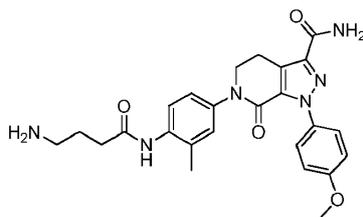
55 Se disolvió 6-(4-(4-((terc-butoxicarbonil) amino)butanido)-3-metilfenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c] piridin-3-carboxilato de etilo (0,72 g, 1,18 mmol) en una solución de gas amoniac/EG (15 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se colocó en un tubo con sello y se mantuvo en una condición de sellado, y reaccionó a 100 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se vertió en agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC prep para producir 400 mg del compuesto del título como un sólido amarillo en un rendimiento de 58,8 %.

60

Etapa 3: 6-(4-(4-aminobutanamido)-3-metilfenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

65

5



10

Se disolvió 4-((4-(3-carbamoyl-1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-4,5-dihydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)-2-metilfenil)amino)-4-oxobutil)carbamato de terc-butilo (400 mg, 0,69 mmol), en una solución de HCl/EA (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se concentró. El residuo se disolvió en agua. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep para producir 200 mg del compuesto del título como un sólido color carne en un rendimiento de 60,6 %.

15

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,37 (br s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 4,04-4,00 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,21-3,18 (m, 2H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,39-2,36 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,75-1,69 (m, 2H).

MS 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

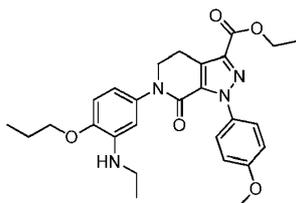
20

Ejemplo 5: 6-(3-(etilamino)-4-propoxifenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

25

Etapa 1: 6-(3-(etilamino)-4-propoxifenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo

30



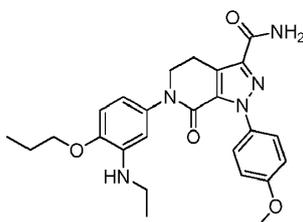
35

Se añadieron sucesivamente, N-etil-5-yodo-2-propoxianilina (0,94 g, 3,1 mmol), 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo (0,69 g, 2,2 mmol), 1,10-fenantrolina (0,16 g, 0,88 mmol) y carbonato de potasio (0,61 g, 4,4 mmol), a DMSO (5 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 120 °C, y se agitó y reaccionó durante 14 horas bajo la protección de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua con hielo (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC prep para producir 400 mg del compuesto del título como un sólido amarillo en un rendimiento de 36,9 %.

40

Etapa 2: 6-(3-(etilamino)-4-propoxifenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

45



50

Se disolvió 6-(3-(etilamino)-4-propoxifenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo (250 mg, 0,51 mmol), en una solución de gas amoníaco/EG, a temperatura ambiente. La mezcla se colocó en un tubo con sello y se mantuvo en una condición de sellado, y se agitó y reaccionó a 100 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para producir 150 g del compuesto del título como un sólido amarillo en un rendimiento de 63,5 %.

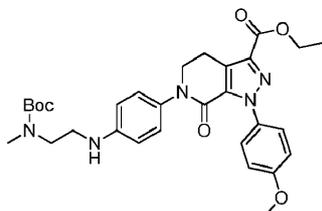
60

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,69 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,99 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,48-6,44 (m, 2H), 4,64 (t, 1H), 3,97-3,89 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,18-3,15 (m, 2H), 3,08-3,04 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,14 (t, 3H), 0,99 (t, 3H). MS 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

65

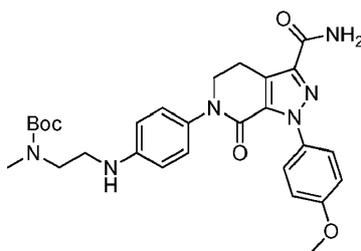
Ejemplo 6: 1-(4-metoxifenil)-6-(4-((2-(metilamino)etil)amino)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

Etapa 1: 6-(4-(2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)etil)amino)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo



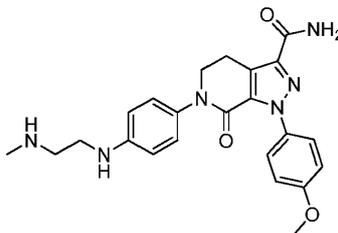
Se añadieron sucesivamente, (2-((4-yodofenil)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (1,14 g, 3,0 mmol), carbonato de potasio (0,7 g, 5,0 mmol), 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,8 g, 2,5 mmol), yoduro cúprico (0,1 g, 0,53 mmol) y 1,10-fenantrolina (0,18 g, 1,0 mmol), a DMSO (10 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 120 °C, y se agitó y reaccionó durante 14 horas bajo la protección de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua con hielo (40 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=50:1) para proporcionar 0,5 g del compuesto del título como un sólido amarillo en un rendimiento de 35,5 %.

Etapa 2: (2-((4-(3-carbamoyl-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)fenil)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo



Se disolvió 6-(4-(2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)etil)amino)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,5 g, 0,89 mmol), en una solución de gas amoníaco/EG (10 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se colocó en un tubo con sello y se mantuvo en una condición de sellado, y se agitó y reaccionó a 100 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC prep para producir 406 mg del compuesto del título como un sólido amarillo en un rendimiento de 85,3 %.

Etapa 3: 1-(4-metoxifenil)-6-(4-((2-(metilamino)etil)amino)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida



Se disolvió (2-((4-(3-carbamoyl-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)fenil)amino)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (406 mg, 0,76 mmol), en una solución de HCl/EA (10 mL). La mezcla se agitó y reaccionó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se ajustó a un pH neutro con una solución acuosa de hidróxido de sodio. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=20:1) para proporcionar 220 mg del compuesto del título como un sólido lila en un rendimiento de 66,7 %.

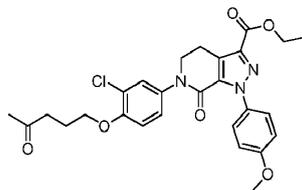
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆&D₂O) δ: 7,48 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 3,96-3,93 (m, 2H), 3,81(s, 3H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,19-3,16 (m, 2H), 3,10-3,07 (m, 2H), 2,59 (s, 3H).

MS 435 [M+H]⁺

Ejemplo 7: 6-(3-cloro-4-((4-oxopentil)oxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

Etapa 1: 6-(3-cloro-4-((4-oxopentil)oxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo

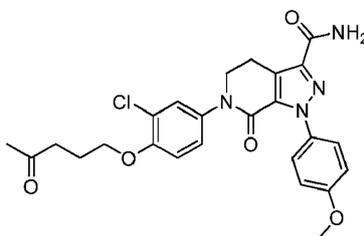
5



10 Se añadieron sucesivamente, 5-(4-bromo-2-clorofenoxi)pentan-2-ona (1,75 g, 6,0 mmol), carbonato de potasio (2,54 g, 18,4 mmol), 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (1,45 g, 4,6 mmol), yoduro cúprico (0,35 g, 1,84 mmol), N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (200 mg, 2,3 mmol) y yoduro de potasio (1,68 g, 10,1 mmol), a DMSO (10 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 120 °C, y se agitó y reaccionó durante 14 horas bajo la protección de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC prep para producir 280 mg del compuesto del título como un sólido blanco en un rendimiento de 8,9 %.

20 Etapa 2: 6-(3-cloro-4-((4-oxopentil)oxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

25



30 Se disolvió 6-(3-cloro-4-((4-oxopentil)oxi)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (270 mg, 0,51 mmol), en una solución de gas amoniaco/EG, a temperatura ambiente. La mezcla se colocó en un tubo con sello y se mantuvo en una condición de sellado, y se agitó y reaccionó a 100 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para producir 150 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro en un rendimiento de 59,2 %.

35

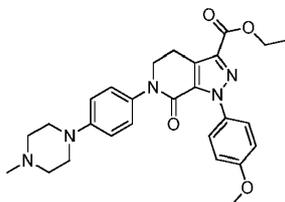
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,71 (s, 1H), 7,55-7,35 (m, 4H), 7,27 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 4,05-3,97 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,21-3,17 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,95-1,91 (m, 2H)
MS: 497,8 [M+H]⁺

40

Ejemplo 8: 1-(4-metoxifenil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

45 Etapa 1: 1-(4-metoxifenil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo

50

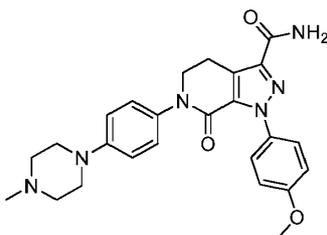


55 Se añadieron sucesivamente, 1-(4-yodofenil)-4-metilpiperazina (500 mg, 1,7 mmol), carbonato de potasio (381 mg, 2,8 mmol), 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo [3,4-c] piridin-3-carboxilato de etilo (435 mg, 1,4 mmol), yoduro cúprico (26 mg, 0,14 mmol) y 1,10-fenantrolina (50 mg, 0,28 mmol), a DMSO (5 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se agitó y reaccionó a 120 °C durante 14 horas bajo la protección de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 400 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro en un rendimiento de 48,0 %.

60

Etapa 2: 1-(4-metoxifenil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

65



5

10 Se disolvió 1-(4-metoxifenil)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (350 mg, 0,7 mmol), en una solución de gas amoniacal/EG. En condiciones de sellado, la mezcla se agitó y reaccionó a 100 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para producir 140 mg del compuesto del título como un sólido amarillo en polvo en un rendimiento de 43,4 %.

15

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,69 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,20-3,07 (m, 6H), 2,47-2,41 (m, 4H), 2,21 (s, 3H).

MS: 461,1 [M+H]⁺

20

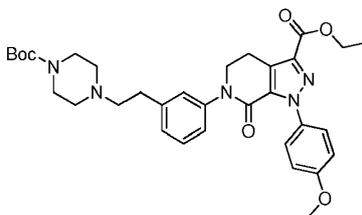
Ejemplo 9:

1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(3-(2-(piperazin-1-il)etil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

25

Etapa 1:

6-(3-(2-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)etil)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo



30

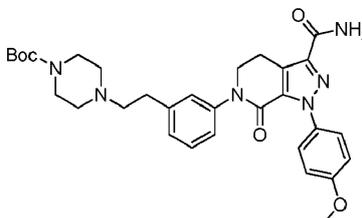
35

Se añadieron sucesivamente, 4-(3-bromofenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,7 mmol), carbonato de potasio (750 mg, 5,4 mmol), 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (700 mg, 2,2 mmol), yoduro cúprico (210 mg, 1,1 mmol), N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (120 mg, 1,4 mmol) y yoduro de potasio (900 mg, 5,4 mmol), a DMSO (10 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se agitó y reaccionó a 120 °C durante 14 horas bajo la protección de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC prep para proporcionar 800 mg del compuesto del título como un líquido amarillo en un rendimiento de 49,1 %.

40

45

Etapa 2: 4-(3-(3-carbamoil-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo



50

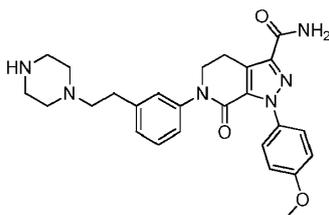
55

Se disolvió 6-(3-(2-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)etil)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (800 mg, 1,3 mmol), en una solución de gas amoniacal/EG. En condiciones de sellado, la mezcla se agitó y reaccionó a 100 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para producir 400 mg del compuesto del título como un sólido amarillo en polvo en un rendimiento de 53,6 %.

60

Etapa 3: 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(3-(2-(piperazin-1-il)etil)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

65



5

10

Se disolvió 4-(3-(3-carbamoyl-1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-4,5-dihydro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)fenil) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,7 mmol) en EA (4 mL). Se añadió gota a gota, una solución de HCl/MTBE (5 mL) a la mezcla. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se ajustó a un pH neutro, se concentró al vacío para proporcionar un producto crudo como un aceite. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=20:1) para proporcionar 150 mg del compuesto del título como un sólido marrón claro en un rendimiento de 45,2 %.

15

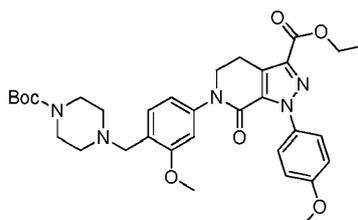
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 & D_2O) δ : 7,49 (d, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,50-3,16 (m, 12H), 3,06-2,96 (m, 2H).
MS 475 [M+H] $^+$.

20

Ejemplo 10: 6-(3-metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

25

Etapa 1: 6-(4-((4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-3-metoxifenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo



30

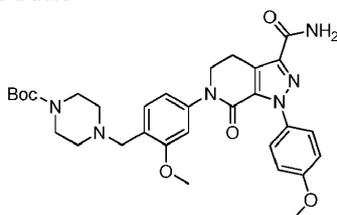
35

Se añadieron sucesivamente, 4-(4-bromo-2-metoxibencil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 5,1 mmol), 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (1,6 g, 5,1 mmol), carbonato de potasio (1,4 g, 10 mmol), yoduro cúprico (0,2 g, 1,1 mmol) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (0,1 g, 1,1 mmol), a DMSO (25 mL), a temperatura ambiente. Después de la purga de nitrógeno, la mezcla se calentó hasta 100 °C y reaccionó durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC prep para proporcionar 600 mg del compuesto del título como un sólido blanco en un rendimiento de 19,0 %.

40

Etapa 2: 4-(4-(3-carbamoyl-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)-2-metoxibencil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

45



50

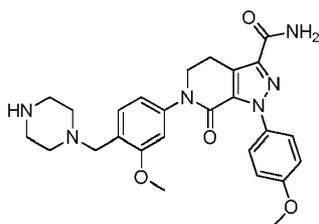
Se añadió 6-(4-((4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-3-metoxifenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,6 g, 0,99 mmol) en un tubo con sello, y después se añadió NH₃/EG (3 mL). Después de disolverse, el contenido en el tubo con sello se calentó hasta 100 °C y reaccionó durante 14 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua fría (50 mL). Se separó un sólido blanco. La mezcla se filtró por succión. La torta del filtro se secó para producir 400 mg del compuesto del título como un sólido blanco en un rendimiento de 68,5 %.

55

60

Etapa 3: 6-(3-metoxi-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

65



5

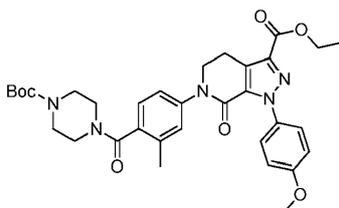
Se disolvió 4-(4-(3-carbamoyl-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)-2-metoxibencil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,7 mmol) en MeOH (10 mL). Al sistema de reacción se introdujo un gas de HCl hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se ajustó a un pH neutro. La mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=30:1) para proporcionar 160 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro en polvo en un rendimiento de 46,6 %.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆&D₂O) δ: 7,54-7,48 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 7,07-6,99 (m, 3H), 4,33 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,49-3,33 (m, 8H), 3,23 (t, 2H).
MS: 491,2 [M+H]⁺

Ejemplo 11: 1-(4-metoxifenil)-6-(3-metil-4-(piperazina-1-carbonil)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

Etapa 1: 6-(4-((4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-carbonil)-3-metilfenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo

25

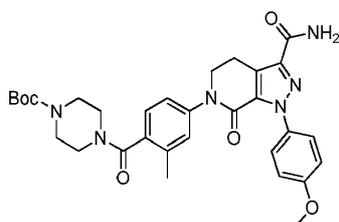


30

Se añadieron sucesivamente, 4-(4-bromo-2-metilbenzoyl)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,9 g, 5,0 mmol), 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (1,57 g, 5,0 mmol), carbonato de potasio (1,4 g, 10,0 mmol), yoduro cúprico (0,2 g, 1,0 mmol) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (0,1 g, 1,1 mmol), a DMSO (15 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se agitó y reaccionó a 120 °C durante 14 horas bajo la protección de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC prep para proporcionar 500 mg del compuesto del título como un sólido blanco en un rendimiento de 16,2 %.

Etapa 2: 4-(4-(3-carbamoyl-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)-2-metilbenzoyl)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

45



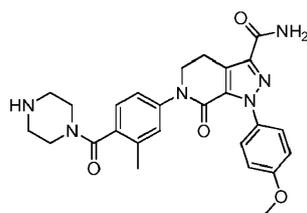
50

Se añadió 6-(4-((4-(terc-butoxicarbonil)piperazina-1-carbonil)-3-metilfenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,5 g, 0,81 mmol) en un tubo con sello, y después se añadió NH₃/EG (3 mL). Después de disolverse, el contenido en el tubo con sello se calentó hasta 100 °C y reaccionó durante 14 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua fría (50 mL). Se separó un sólido. La mezcla se filtró por succión. La torta del filtro se secó para producir 300 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro en un rendimiento de 63,0 %.

Etapa 3: 1-(4-metoxifenil)-6-(3-metil-4-(piperazina-1-carbonil)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

60

65



5

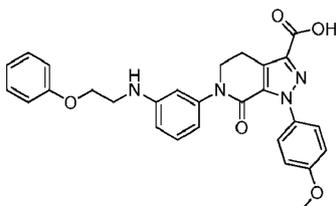
Se disolvió 4-(4-(3-carbamoyl-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)-2-metilbenzoi)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,51 mmol) en MeOH (10 mL). Al sistema de reacción se introdujo un gas de HCl hasta que se completó la reacción. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua y se purificó por HPLC prep para proporcionar 110 mg del compuesto del título como un sólido blanco en un rendimiento de 44,2 %.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO d6) δ: 7.72 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.27-7.16 (m, 3H), 7.00 (d, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.20 (t, 2H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 2H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.20 (s, 3H).
MS: 489,3[M+H]⁺

Ejemplo 12: 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6(3-((2-fenoxietil)amino)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

Etapa 1: ácido 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6(3-((2-fenoxietil)amino)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico

25

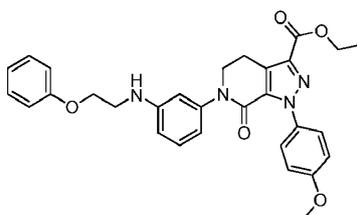


30

Se disolvieron 3-bromo-N-(2-fenoxietil)anilina (2,0g, 6,8mmol), 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo (2,1 g, 6,8 mmol), fosfato de potasio (5,0 g, 23,5 mmol), yoduro cúprico (260 mg, 1,36 mmol) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (250 mg, 2,8 mmol), en DMSO (30 mL), a temperatura ambiente. Después de la purga de nitrógeno, la mezcla se calentó hasta 120 °C, y se agitó y reaccionó durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió agua (250 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para producir 3,1 g del compuesto del título como un aceite marrón, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6(3-((2-fenoxietil)amino)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo

45

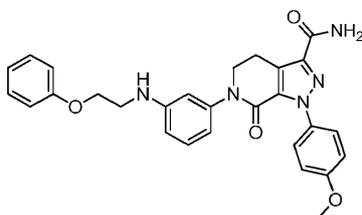


Se disolvió el ácido 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6(3-((2-fenoxietil)amino)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxílico (2,0 g, 4,0 mmol) en EtOH (20 mL), a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se añadió gota a gota SOCl₂ (1,4 g, 11,8 mmol) en un baño de agua con hielo. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se calentó hasta 40 °C, y se agitó y reaccionó durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=50:1) para proporcionar 300 mg del compuesto del título como un sólido marrón en un rendimiento de 14,2 %.

55

Etapa 3: 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6(3-((2-fenoxietil)amino)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

60



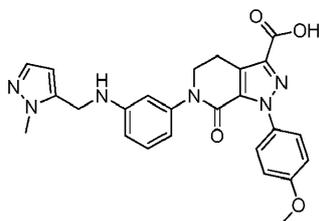
65

Se añadió 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(3-((2-fenoxietil)amino)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,1 g, 0,19 mmol) en un tubo con sello, y después se añadió NH₃/EG (4,5 mL). Después de disolverse, el contenido en el tubo con sello se calentó hasta 100 °C y reaccionó durante 14 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua fría (10 mL). Se separó un sólido. La mezcla se filtró por succión. La torta del filtro se secó para producir 40 mg del compuesto del título como un sólido color carne en un rendimiento de 42,4 %.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,08 (t, 1H), 7,02-6,89 (m, 5H), 6,61 (s, 1H), 6,56-6,47 (m, 2H), 5,88 (t, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,40 (q, 2H), 3,17 (t, 2H)
MS: 498,2 [M+H]⁺

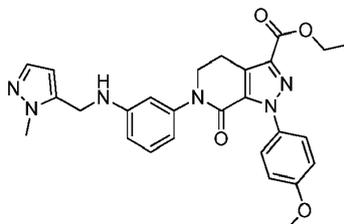
Ejemplo 13: 1-(4-metoxifenil)-6-(3-(((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

Etapa 1: ácido 1-(4-metoxifenil)-6-(3-(((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico



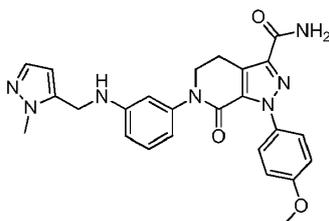
Se añadieron sucesivamente, 3-bromo-N-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)anilina (2,0 g, 7,5 mmol), 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo [3,4-c] piridin-3-carboxilato de etilo (2,4 g, 7,5 mmol), fosfato de potasio (4,0 g, 18,8 mmol), yoduro cúprico (285 mg, 1,5 mmol) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (265 mg, 3 mmol), a DMSO (30 mL), a temperatura ambiente. Después de la purga de nitrógeno, la mezcla se calentó hasta 120 °C, y se agitó durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió agua (250 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para producir 2,9 g del compuesto del título como un aceite marrón, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: 1-(4-metoxifenil)-6-(3-(((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo



Se disolvió el ácido 1-(4-metoxifenil)-6-(3-(((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c] piridin-3-carboxílico (2,9 g, 6,1 mmol), en MeOH (40 mL), a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se añadió gota a gota SOCl₂ (2,2 g, 18,5 mmol) en un baño de agua con hielo. Después de la terminación de la adición gota a gota, la mezcla se calentó hasta 40 °C, y se agitó durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se evaporó para eliminar el disolvente para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=100:1) para proporcionar 500 mg del compuesto del título como un sólido blanco en un rendimiento de 16,4 %.

Etapa 3: 1-(4-metoxifenil)-6-(3-(((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida



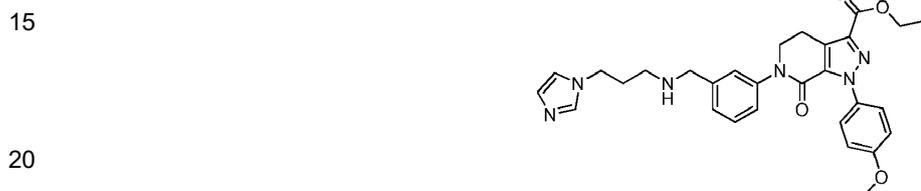
En un tubo con sello, se disolvió 1-(4-metoxifenil)-6-(3-(((1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (500 mg, 1,0 mmol) en NH₃/EG (20 mL), a temperatura ambiente. El contenido en el tubo con sello se calentó hasta 100 °C, y se agitó y reaccionó durante 14 h. Después a la mezcla se

añadió agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC prep para proporcionar 120 mg del compuesto del título como un sólido marrón claro en un rendimiento de 25,4 %.

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,70 (s, 1H), 7,48 (dd, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,28(d, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,99 (dd, 2H), 6,64 (t, 1H), 6,54-6,51 (m, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,14 (t, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,79 (d, 6H), 3,17 (t, 2H).
MS 472 [M+H] $^+$.

10 Ejemplo 14: 6-(3-(((3-(1H-imidazol-1-il)propil)amino)metil)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

Etapa 1: 6-(3-(((3-(1H-imidazol-1-il)propil)amino)metil)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo



20 Se añadieron N-(3-bromobencil)-3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (706 mg, 2,4 mmol) y 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (500 mg, 1,6 mmol) a DMSO (5 mL), a temperatura ambiente. Después, a la mezcla resultante se añadieron sucesivamente, yoduro de potasio (797 mg, 4,8 mmol), carbonato de potasio (883 mg, 6,4 mmol), yoduro cúprico (122 mg, 0,64 mmol) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (70,4 mg, 0,8 mmol), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 120 °C, y reaccionó durante 14 horas bajo la protección de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=10:1) para proporcionar 480 mg del compuesto del título como un sólido amarillo en un rendimiento de 56,9 %.

25 Etapa 2: 6-(3-(((3-(1H-imidazol-1-il)propil)amino)metil)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida



40 Se añadió 6-(3-(((3-(1H-imidazol-1-il)propil)amino)metil)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (480 mg, 0,9 mmol) en un tubo con sello, y después se añadió NH₃/EG (4 mL). Después de sellar el tubo con sello, la mezcla resultante se calentó hasta 100 °C, y reaccionó durante 14 horas. La mezcla resultante se vertió en agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se concentraron para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC prep para proporcionar 110 mg del compuesto del título como un sólido ceroso, viscoso, amarillo en un rendimiento de 24,2 %.

45 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO d_6) δ : 7,71 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,01-6,96 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,07-3,96 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,48-2,41 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H).
MS 500 [M+H] $^+$

50 Ejemplo 15: 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(piperidin-1-il)butil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

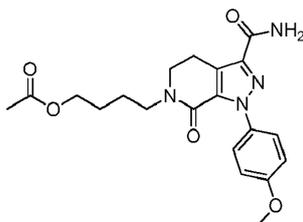
55 Etapa 1: 6-(4-acetoxibutil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo



65

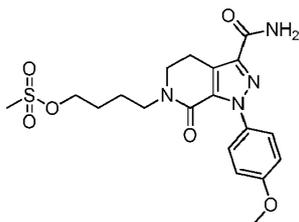
Se disolvió 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,2 mmol) en DMF (40 mL), a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se añadieron sucesivamente KTB (terc-butóxido de potasio) (0,7 g, 6,2 mmol) y acetato de 4-bromobutilo (0,7 g, 3,6 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla resultante se añadió agua (100 mL) para interrumpir la reacción. La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=200:1) para proporcionar 470 mg del compuesto del título como un aceite amarillo marrón en un rendimiento de 34,2 %.

Etapa 2: Acetato de 4-(3-carbamoil-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il) butilo



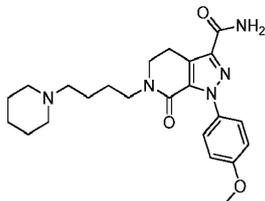
Se añadió 6-(4-acetoxibutil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (470 mg, 1,1 mmol) a un tubo con sello, y después se añadió NH₃/EG (4 mL). Después de sellar el tubo con sello, la mezcla se calentó hasta 100 °C y reaccionó durante 17 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para producir 370 mg del compuesto del título como un aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: metansulfonato de 4-(3-carbamoil-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)butilo



Se disolvió acetato de 4-(3-carbamoil-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il) butilo (370 mg, 0,93 mmol) en DCM (5 mL). A la mezcla resultante se añadió TEA (208 mg, 2,06 mmol) y después se añadió gota a gota MsCl (142 mg, 1,23 mmol) en un baño de hielo. La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para producir 400 mg del compuesto del título como un aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4: 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(piperidin-1-il)butil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

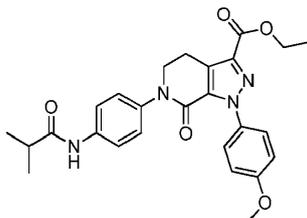


Se disolvieron metanosulfonato de 4-(3-carbamoil-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)butilo (400 mg, 0,92 mmol) y piperidina (140 mg, 1,65 mmol), en 1,4-dioxano (5 mL). Se añadió carbonato de potasio (303 mg, 2,2 mmol) a la mezcla. La mezcla se calentó hasta 80 °C y reaccionó durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC prep para producir 170 mg del compuesto del título como un sólido ceroso, viscoso, marrón en un rendimiento de 43,6 %.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO d₆) δ: 7,64 (s, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,61 (t, 2H), 3,42-3,34 (m, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,35-2,12 (m, 6H), 1,56-1,40 (m, 6H), 1,40-1,27 (m, 4H).
MS: 425,9 [M+H]⁺

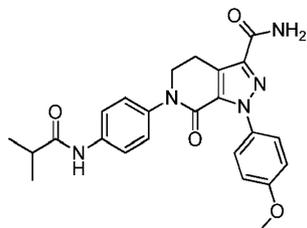
Ejemplo 16: 6-(4-isobutiramidofenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

Etapa 1: 6-(4-isobutiramidofenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo



Se añadieron, 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo [3,4-c] piridin-3-carboxilato de etilo (4,0 g, 12,7 mmol) y N-(4-yodofenil)isobutiramida (3,8 g, 13,1 mmol), a DMSO (60 mL), a temperatura ambiente. Se añadieron sucesivamente, carbonato de potasio (3,7 g, 26,7 mmol), yoduro cúprico (1,1 g, 5,77 mmol) y 1,10-fenantrolina (1,1 g, 6,10 mmol) a la mezcla bajo protección de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 12 horas. Después de la terminación de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:3) para proporcionar 4,0 g del compuesto del título como un sólido blanco en un rendimiento de 66,2 %.

Etapa 2: 6-(4-isobutiramidofenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida



Se añadió 6-(4-isobutiramidofenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (2,0 g, 4,2 mmol) en un tubo con sello. Al tubo con sello se añadió etilenglicol (16 mL). Se introdujo gas amoníaco en el tubo con sello durante 0,5 hora, y después se selló el tubo con sello. La mezcla se calentó hasta 130 °C y reaccionó durante 5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla fría se vertió en agua fría. Se separó un sólido. La mezcla se filtró. La torta del filtro se secó para producir 1,2 g del compuesto del título como un sólido blanco en un rendimiento de 63,9 %.

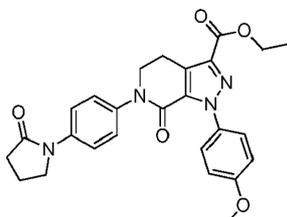
¹H-NMR (600MHz, DMSO) δ 1,095 (d, 6H), 2,555-2,601 (m, 1H), 3,178-3,200 (m, 2H), 3,802 (s, 3H), 3,991-4,013 (m, 2H), 6,996(d,2H), 7,260 (d, 2H), 7,428 (s, 1H), 7,491 (d, 2H), 7,596 (d, 2H), 7,703 (s, 1H), 9,860 (s, 1H)

MS 448,0 [M+H]⁺

Ejemplo 17: 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

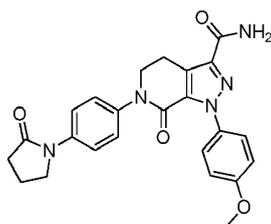
Etapa 1:

1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo



Se añadieron 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (4,0 g, 12,7 mmol) y 1-(4-yodofenil)pirrolidin-2-ona (3,8 g, 13,3 mmol), a DMSO (60 mL), a temperatura ambiente. Se añadieron sucesivamente, carbonato de potasio (3,7 g, 26,7 mmol), yoduro cúprico (1,1 g, 5,77 mmol) y 1,10-fenantrolina (1,1 g, 6,10 mmol) a la mezcla bajo protección de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 12 horas. Después de la terminación de la reacción, se añadió agua a la mezcla. La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1 a 1:5) para proporcionar 4,0 g del compuesto del título como un sólido blanco en un rendimiento de 66,6 %.

Etapa 2: 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida



5

10 Se añadió 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (1,5 g, 3,2 mmol) en un tubo con sello. Al tubo con sello se añadió etilenglicol (16 mL). Se introdujo gas amoniacado en el tubo con sello durante 0,5 hora, y después se selló el tubo con sello. La mezcla se calentó hasta 130 °C y reaccionó durante 5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua fría. Se separó un sólido. La mezcla se filtró. La torta del filtro se secó para producir 1,0 g del compuesto del título como un sólido blanco en un rendimiento de 71,4 %.

15

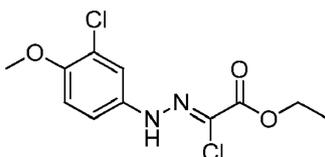
¹H NMR (600MHz, DMSO) δ 2,029-2,080 (m, 2H), 2,477-2,504 (m, 2H), 3,187-3,209 (m, 2H), 3,798 (s, 3H), 3,809-3,833 (m, 2H), 4,011-4,033 (m, 2H), 6,995 (d, 2H), 7,346 (d, 2H), 7,438 (s, 1H), 7,499 (d, 2H), 7,650 (d, 2H), 7,712 (s, 1H)
MS 446,2 [M+H]⁺

20

Ejemplo 18: 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

Etapa 1: 2-cloro-2-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)hidrazono)acetato de etilo

25



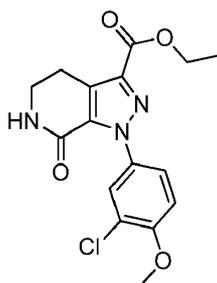
30

Se dispersó 3-cloro-4-metoxianilina (10 g, 63,5 mmol) en agua (500 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta -5 a 0 °C. Se añadieron sucesivamente a la mezcla, ácido clorhídrico concentrado (20 mL), una solución acuosa de nitrito de sodio (30 mL), una solución de 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo (10,8 g, 65,6 mmol) en etanol (100 mL) y una solución de acetato de sodio (15,6 g, 0,19 mmol), en agua (150 mL). Después de la terminación de la adición, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó y reaccionó durante 6 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se filtró. La torta del filtro se secó al vacío para proporcionar 15,0 g del compuesto del título en un rendimiento de 81,1 %.

35

Etapa 2: 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo

40



45

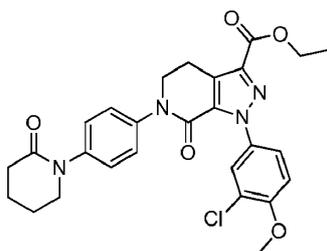
Se añadieron sucesivamente 2-cloro-2-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)hidrazono) acetato de etilo (10,0 g, 34,3 mmol), 3-cloro-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (6,0 g, producto crudo) y trietilamina (20 mL), a tolueno (100 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 110 °C y reaccionó bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró al vacío. Al residuo resultante se añadieron EA y agua. La mezcla resultante se dejó reposar y se separó en dos fases. La capa acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 1,5 g del compuesto del título en un rendimiento de 12,5 %.

55

Etapa 3: 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo

60

65



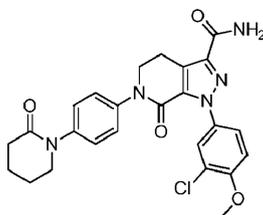
5

10 Se añadieron sucesivamente, 1-(4-yodofenil)piperidin-2-ona (1,22 g, 4,0 mmol), 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo (1,3 g, 3,72 mmol) y carbonato de potasio (1,08 g, 7,81 mmol), a DMSO (26 mL), a temperatura ambiente. A la mezcla se añadieron yoduro cúprico (330 mg, 1,74 mmol) y 1,10-fenantrolina (310 mg, 1,74 mmol) bajo la protección de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 12 horas. Después de la terminación de la reacción, se añadió agua en la mezcla. La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 1,5 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro en un rendimiento de 77,2 %.

15

20 Etapa 4: 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

20



25

30 Se añadió 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo (1,5 g, 2,87 mmol) en un tubo con sello. Al tubo con sello se añadió etilenglicol (16 mL). Se introdujo gas amoníaco en el tubo con sello durante 0,5 hora, y después se selló el tubo con sello. La mezcla se calentó hasta 130 °C y reaccionó durante 5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua fría. Se separó un sólido. La mezcla se filtró. La torta del filtro se secó para producir 0,74 g del compuesto del título como un sólido blanquecino en un rendimiento de 52,2 %.

35

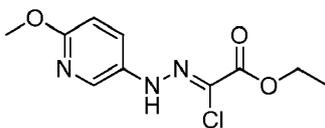
¹H-NMR (600MHz,DMSO) δ 1,826-1,866 (m, 4H), 2,376-2,397 (m, 2H), 3,198-3,220 (m, 2H), 3,586-3,604 (m, 2H), 4,053-4,074 (m, 2H), 7,171 (s, 1H), 7,266-7,294 (m, 4H), 7,357-7,372 (d, 1H), 7,505-7,529 (m, 4H) 7,788 (s, 1H)
MS 496,0 [M+H]⁺

40 Ejemplo 19: 1-(6-metoxipiridin-3-il)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

40

Etapa 1: 2-cloro-2-(2-(2-metoxipiridin-5-il) hidrazono)acetato de etilo

45



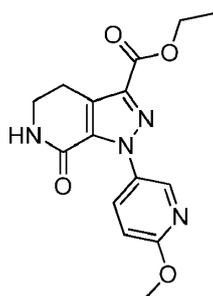
50 Se dispersó 2-metoxi-5-amina-piridina (3,0 g, 24,2 mmol) en agua (15 mL). La mezcla resultante se agitó y se enfrió hasta -5 a 0 °C. A la mezcla fría se añadieron sucesivamente, ácido clorhídrico concentrado (6 mL), una solución acuosa de nitrito de sodio (9 mL), una solución de 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo (4,08 g, 24,9 mmol) en etanol (30 mL), una solución de acetato de sodio (5,94 g, 72,3 mmol) en agua (90 mL). Después de la terminación de la adición, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó y reaccionó durante 6 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla resultante se filtró por succión. La torta del filtro resultante se secó al vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=10:1) para proporcionar 4,3 g del compuesto del título en un rendimiento de 69,0 %.

55

Etapa 2: 1-(6-metoxipiridin-3-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo

60

65



5

10

15

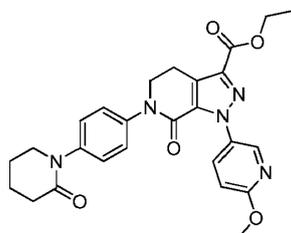
20

Se añadieron sucesivamente, 2-cloro-2-(2-(2-metoxipiridin-5-il)hidrazono)acetato de etilo (2,58 g, 10 mmol), 3-morfolino-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (1,82g, 10 mmol), y trietilamina (3,8 mL), a tolueno (26 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 110 °C, y reaccionó bajo reflujo durante 3 horas. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró al vacío hasta la sequedad. Al residuo se añadió DCM (30 mL). A la mezcla se añadió gota a gota, ácido trifluoroacético (2,5 mL), a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó y reaccionó durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, se añadió agua a la solución resultante. La mezcla resultante se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 1,8 g del compuesto del título en un rendimiento de 56,9 %.

Etapa 3: 1-(6-metoxipiridin-3-il)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo

25

30



35

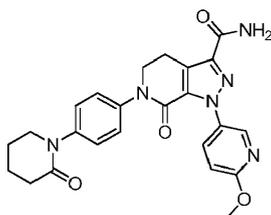
40

A temperatura ambiente, se añadieron sucesivamente, 1-(4-yodofenil)piperidin-2-ona (1,9 g, 6,3 mmol), 1-(6-metoxipiridin-3-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (1,8 g, 5,7 mmol) y carbonato de potasio (1,7 g, 11,97 mmol), a DMSO (25 mL). Se añadieron a la mezcla, yoduro cúprico (520 mg, 2,7 mmol) y 1,10-fenantrolina (490 mg, 2,7 mmol), bajo protección de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 12 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. A la mezcla fría se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para producir un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 0,65 g del compuesto del título como un aceite en un rendimiento de 23,3 %.

Etapa 4: 1-(6-metoxipiridin-3-il)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

45

50



55

Se añadió 1-(6-metoxipiridin-3-il)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,65 g, 1,3 mmol) en un tubo con sello. Al tubo con sello se añadió etilenglicol (16 mL). Se introdujo gas amoníaco en el tubo con sello durante 0,5 hora, y después se selló el tubo con sello. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua fría. Se separó un sólido. La mezcla se filtró. La torta del filtro se secó para producir 150 mg del compuesto del título como un polvo blanquecino en un rendimiento de 24,5 %.

60

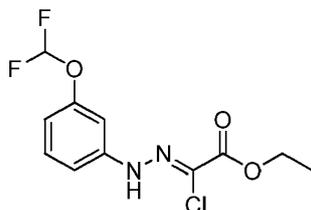
¹H-NMR(600MHz, DMSO)δ 1,829-1,850 (m, 4H), 2,378-2,386 (m, 2H), 3,209-3,219 (m, 2H), (m, 2H), 3,895-3,904 (m, 2H), 4,05-4,059 (m, 2H), 6,917-6,930 (m, 2H), 7,279-7,351 (m, 4H), 7,483(s, 1H), 7,766(s, 1H), 7,4949-7,958(s, 1H), 8,405 (s, 1H);

MS 461,2 [M+H]⁺

65

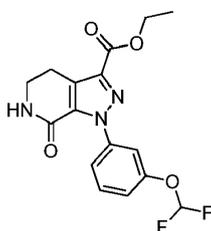
Ejemplo 20: 1-(3-difluorometoxi)fenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

Etapa 1: 2-cloro-2-(2-(3-(difluorometoxi)fenil)hidrazono)acetato de etilo



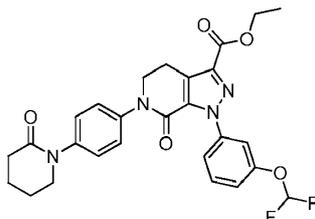
Se añadió 3-(difluorometoxi)anilina (10,0 g, 62,8 mmol) al agua (50 mL). La mezcla resultante se agitó y se enfrió hasta -5 a 0 °C. A la mezcla fría se añadieron ácido clorhídrico concentrado (16,7 mL), una solución acuosa de nitrito de sodio (28 mL), una solución de 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo (10,6 g, 64,7 mmol) en etanol (100 mL) y una solución de acetato de sodio (15,5 g, 188,4 mmol) en agua (120 mL). La mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó y reaccionó durante 6 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró. La torta del filtro se secó al vacío para proporcionar 16,0 g del compuesto del título en un rendimiento de 87,3 %.

Etapa 2: 1-(3-(difluorometoxi)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo



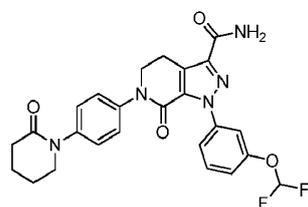
Se añadieron sucesivamente, 2-cloro-2-(2-(3-(difluorometoxi)hidrazono)acetato de etilo (2,9 g, 10,0 mmol), 3-morfolino-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (1,8 g, 10,0 mmol) y trietilamina (2 mL), a tolueno (30 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 110 °C, y reaccionó bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. Al residuo se añadió DCM (25 mL). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C. A la mezcla fría se añadió ácido trifluoroacético (3 mL). La mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró al vacío para producir un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=1:1) para proporcionar 0,9 g del compuesto del título como un sólido caqui en un rendimiento de 25,7 %.

Etapa 3: 1-(3-(difluorometoxi)fenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo



Se añadieron sucesivamente, 1-(4-yodofenil)piperidin-2-ona (0,85 g, 2,82 mmol), 1-(3-(difluorometoxi)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,9 g, 2,56 mmol) y carbonato de potasio (0,74 g, 5,38 mmol), a DMSO (20 mL), a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla resultante, yoduro cúprico (230 mg, 1,2 mmol) y 1,10-fenantrolina (220 mg, 1,2 mmol), bajo protección de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 12 horas. Después de la terminación de la reacción, se añadió agua a la mezcla. La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron para producir un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 0,74 g del compuesto del título como un sólido blanco en un rendimiento de 55,1 %.

Etapa 4: 1-(3-(difluorometoxi)fenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

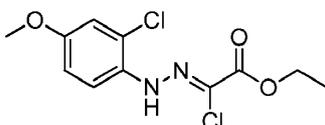


Se añadió 1-(3-(difluorometoxi)fenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,74 g, 1,41 mmol) en un tubo con sello. Al tubo con sello se añadió etilenglicol (16 mL). Se introdujo gas amoníaco en el tubo con sello durante 0,5 hora, y después se selló el tubo con sello. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua fría. Se separó un sólido. La mezcla se filtró. La torta del filtro se secó para producir 450 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino en un rendimiento de 64,5 %.

¹H-NMR (600MHz,DMSO)δ 1,826-1,866 (m, 4H), 2,376-2,397 (m, 2H), 3,198-3,220 (m, 2H), 3,586-3,604 (m, 2H), 4,053-4,074 (m, 2H), 7,171 (s, 1H.), 7,266-7,294 (m, 4H), 7,357-7,372 (d, 1H), 7,505-7,529 (m, 4H) 7,788 (s, 1H)
MS 496,0 [M+H]⁺

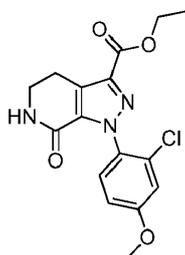
Ejemplo 21: 1-(2-cloro-4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

Etapa 1: 2-cloro-2-(2-(2-cloro-4-metoxifenil)hidrazono)acetato de etilo



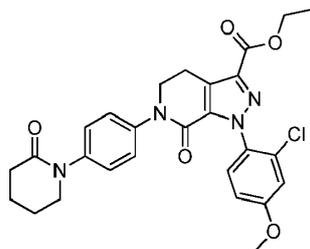
A temperatura ambiente, se añadió 2-cloro-4-metoxianilina (5,0 g, 31,7 mmol) al agua (15 mL). La mezcla resultante se enfrió hasta -5 a 0 °C. A la mezcla se añadieron sucesivamente, ácido clorhídrico concentrado (6 mL), una solución acuosa de nitrito de sodio (9 mL), una solución de 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo (5,22 g, 31,7 mmol) en etanol (30 mL) y una solución de acetato de sodio (7,80 g, 95,1 mmol) en agua (90 mL). Después de la terminación de la adición, la mezcla se agitó a una temperatura inferior durante 0,5 hora. Después la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó y reaccionó durante 6 horas. Durante la reacción, se separó un sólido. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró. La torta del filtro se secó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=10:1) para proporcionar 7,9 g del compuesto del título en un rendimiento de 85,5 %.

Etapa 2: 1-(2-cloro-4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo



Se añadieron sucesivamente, 2-cloro-2-(2-(2-cloro-4-metoxifenil)hidrazono)acetato de etilo (5,82 g, 20 mmol), 3-morfolino-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (3,64 g, 20,0 mmol) y trietilamina (6,07 g, 60 mmol), a tolueno (26 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 110 °C, y reaccionó bajo reflujo durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró al vacío hasta la sequedad. Al residuo se añadió DCM (30 mL) y ácido trifluoroacético (2,5 mL). La mezcla resultante se agitó y reaccionó durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM. Después, las fases orgánicas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 0,8 g del compuesto del título en un rendimiento de 11,4 %.

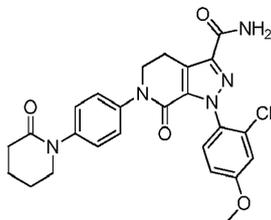
Etapa 3: 1-(2-cloro-4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo



A temperatura ambiente, a DMSO (25 mL) se añadieron sucesivamente, 1-(4-yodofenil)piperidin-2-ona (0,94 g, 3,1 mmol), 1-(2-cloro-4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,70 g, 2,0 mmol) y carbonato de potasio (0,58 g, 4,2 mmol). Se añadieron a la mezcla resultante, yoduro cúprico (180 mg, 0,94 mmol) y 1,10-fenantrolina (170 mg, 0,94 mmol), bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante

12 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente. A la mezcla fría se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para producir un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 0,5 g del compuesto del título como un aceite en un rendimiento de 47,8 %.

Etapa 4: 1-(2-cloro-4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

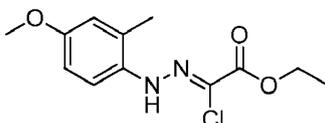


Se añadió 1-(2-cloro-4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo (0,5 g, 0,95 mmol), a un tubo con sello. Al tubo con sello se añadió etilenglicol (16 mL). Se introdujo gas amoníaco en el tubo con sello durante 0,5 hora, y después se selló el tubo con sello. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua fría. Se separó un sólido. La mezcla se filtró. La torta del filtro se secó para producir 420 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino en un rendimiento de 89,5 %.

¹H NMR (600MHz, DMSO) δ 1,830-1,853 (m, 4H), 2,378 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,579 (m, 2H), 3,834 (s, 3H), 4,053 (m, 2H), 7,014-7,018 (m, 1H), 7,195 (m, 1H), 7,262-7,320 (m, 4H), 7,453 (m, 1H), 7,508-7,521(m, 1H), 7,773 (s,1H)
MS 494,2 [M+H]⁺

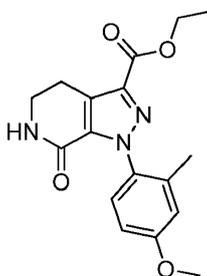
Ejemplo 22: 1-(4-metoxi-2-metilfenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

Etapa 1: 2-cloro-2-(2-(4-metoxi-2-metilfenil)hidrazono)acetato de etilo



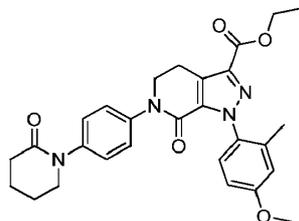
A temperatura ambiente, se añadió 4-metoxi-2-metilaniлина (5,0 g, 36,4 mmol) al agua (15 mL). La mezcla resultante se agitó y se enfrió hasta -5 a 0 °C. A la mezcla se añadieron sucesivamente, ácido clorhídrico concentrado (6 mL), una solución acuosa de nitrito de sodio (9 mL), una solución de 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo (6,0 g, 36,4 mmol) en etanol (30 mL) y una solución de acetato de sodio (8,96 g, 109,2 mmol) en agua (90 mL). Después de la terminación de la adición, la mezcla se agitó a una temperatura inferior durante 0,5 hora. Después la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó y reaccionó durante 6 horas. Durante la reacción, se separó un sólido. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró. La torta del filtro se secó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=10:1) para proporcionar 5,5 g del compuesto del título.

Etapa 2: 1-(4-metoxi-2-metilfenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo



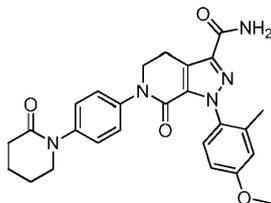
Se añadieron sucesivamente, 2-cloro-2-(2-(4-metoxi-2-metilfenil)hidrazono)acetato de etilo (5,41 g, 20 mmol), 3-morfolino-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (3,64 g, 20,0 mmol) y trietilamina (6,07 g, 60 mmol), a tolueno (26 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 110 °C, y reaccionó bajo reflujo durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta la sequedad. Al residuo se añadieron DCM (30 mL) y ácido trifluoroacético (2,5 mL). La mezcla resultante se agitó y reaccionó durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se lavó con agua y la fase acuosa resultante se extrajo con DCM. Después, las fases orgánicas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 1,3 g del compuesto del título en un rendimiento de 19,7 %.

Etapa 3: 1-(4-metoxi-2-metilfenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo



Se añadieron sucesivamente, 1-(4-yodofenil)piperidin-2-ona (0,99 g, 3,3 mmol), 1-(4-metoxi-2-metilfenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,99 g, 3,0 mmol) y carbonato de potasio (0,87 g, 6,3 mmol), a DMSO (25 mL), a temperatura ambiente. Se añadieron yoduro cúprico (271 mg, 1,41 mmol) y 1,10-fenantrolina (254 mg, 1,41 mmol), bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 12 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para producir un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 1,1 g del compuesto del título como un aceite en un rendimiento de 73,3 %.

Etapa 4: 1-(4-metoxi-2-metilfenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

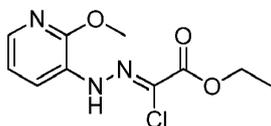


Se añadió 1-(4-metoxi-2-metilfenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 1,99 mmol) a un tubo con sello. Al tubo con sello se añadió etilenglicol (20 mL). Se introdujo gas amoníaco en el tubo con sello durante 0,5 hora, y después se selló el tubo con sello. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua fría. Se separó un sólido. La mezcla se filtró. La torta del filtro se secó para producir 750 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino en un rendimiento de 79,4 %.

¹H NMR (600MHz, DMSO) δ 1,817-1,855 (m, 4H), 1,988 (s, 3H) 2,365-2,385 (m, 2H), 3,214-3,236 (m, 2H), 3,564-3,581 (m, 2H), 3,782 (s, 3H), 4,037-4,059 (m, 2H), 6,814-6,828 (m, 1H), 6,893 (s, 1H), 7,235-7,264 (m, 3H), 7,307-7,321 (m, 2H), 7,408 (s, 1H), 7,729 (s, 1H)
MS 474,2 [M+H]⁺

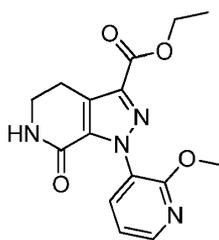
Ejemplo 23: 1-(2-metoxipiridin-3-il)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

Etapa 1: 2-cloro-2-(2-(2-metoxipiridin-3-il) hidrazono)acetato de etilo



Se añadió agua (15 mL) a 2-metoxipiridin-3-amina (5,0 g, 40,3 mmol). La mezcla resultante se agitó y se enfrió hasta -5 a 0 °C. A la mezcla se añadieron sucesivamente, ácido clorhídrico concentrado (6 mL), una solución acuosa de nitrito de sodio (9 mL), una solución de 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo (6,63 g, 40,3 mmol) en etanol (30 mL) y una solución de acetato de sodio (9,91 g, 120,9 mmol) en agua (90 mL). Después de la terminación de la adición, la mezcla se agitó a una temperatura inferior durante 0,5 hora. Después la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó y reaccionó durante 6 horas. Durante la reacción, se separó un sólido. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró. La torta del filtro se secó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=10:1) para proporcionar 6,3 g del compuesto del título en un rendimiento de 60,5 %.

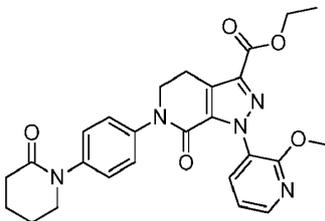
Etapa 2: 1-(2-metoxipiridin-3-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo



5

10 Se añadieron sucesivamente, 2-cloro-2-(2-(2-metoxipiridin-3-il)hidrazono) acetato de etilo (5,15 g, 20 mmol), 3-morfolino-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (3,64 g, 20 mmol) y trietilamina (6,07 g, 60 mmol), a tolueno (26 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 110 °C, y reaccionó bajo reflujo durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta la sequedad. Al residuo se añadió DCM (30 mL) y ácido trifluoroacético (2,5 mL).
15 La mezcla resultante se agitó y reaccionó durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se lavó con agua y la fase acuosa se extrajo con DCM. Después, las fases orgánicas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 0,6 g del compuesto del título en un rendimiento de 9,5 %.

20 Etapa 3: 1-(2-metoxipiridin-3-il)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo

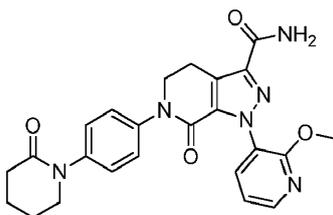


25

30 A DMSO (25 mL) se añadieron sucesivamente, 1-(4-yodofenil)piperidin-2-ona (0,60 g, 2,0 mmol), 1-(2-metoxipiridin-3-il)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,60 g, 1,9 mmol) y carbonato de potasio (0,55 g, 4,0 mmol), a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla resultante, yoduro cúprico (171 mg, 0,89 mmol) y 1,10-fenantrolina (160 mg, 0,89 mmol), bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 12 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron para producir un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 0,6 g del compuesto del título como un aceite en un rendimiento de 64,2 %.

35

40 Etapa 4: 1-(2-metoxipiridin-3-il)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida



45

50 Se añadió 1-(2-metoxipiridin-3-il)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,6 g, 1,22 mmol) a un tubo con sello. Al tubo con sello se añadió etilenglicol (10 mL). Se introdujo gas amoníaco en el tubo con sello durante 0,5 hora, y después se selló el tubo con sello. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua fría. Se separó un sólido. La mezcla se filtró. La torta del filtro se secó para producir 340 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino en un rendimiento de 60,5 %.

55

¹H-NMR(600MHz, DMSO)δ: 1,818-1,856 (m, 4H), 2,375-2,380 (m, 2H), 3,219-3,222 (m, 2H), 3,575-3,581 (m, 2H), 3,828 (s, 3H), 4,052 (s, 2H), 7,128-7,148 (m, 1H), 7,261-7,276 (d, 2H), 7,314-7,328 (d, 2H), 7,454 (s, 1H), 7,756 (s, 1H), 7,874-7,886 (m, 1H), 8,279-8,285 (d, 1H)

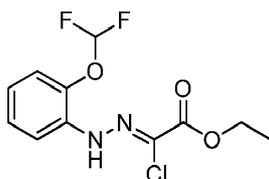
MS 461,2 [M+H]⁺

60

Ejemplo 24: 1-(2-difluorometoxi)fenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

Etapa 1: 2-cloro-2-(2-(2-(difluorometoxi) fenil)hidrazono)acetato de etilo

65



5

Se añadió agua (120 mL) a 2-(difluorometoxi)anilina (24,0 g, 150 mmol). La mezcla resultante se agitó y se enfrió hasta -5 a 0 °C. A la mezcla se añadieron sucesivamente, ácido clorhídrico concentrado (40 mL), una solución acuosa de nitrito de sodio (66 mL), una solución de 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo (25,2 g, 150 mmol) en etanol (120 mL) y una solución de acetato de sodio (36,9 g, 450 mmol) en agua (360 mL). Después de la terminación de la adición, la mezcla se agitó durante 0,5 hora a una temperatura inferior. Después, la mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó y reaccionó durante 6 horas. Durante la reacción, se separó un sólido. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró. La torta del filtro se secó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=10:1) para proporcionar 35,0 g del compuesto del título en un rendimiento de 79,7 %.

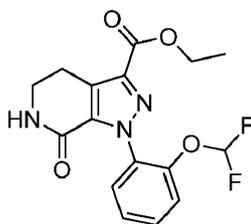
10

15

Etapas 2:

1-(2-(difluorometoxi)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo

20



25

30

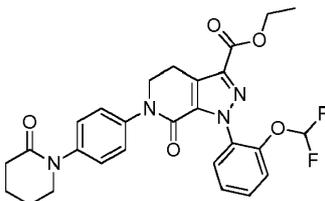
Se añadieron sucesivamente, 2-cloro-2-(2-(2-(difluorometoxi)fenil)hidrazono)acetato de etilo (5,0 g, 17,1 mmol), 3-morfolino-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (3,12 g, 17,1 mmol) y trietilamina (5,19 g, 51,3 mmol), a tolueno (60 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 110 °C, y reaccionó bajo reflujo durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta la sequedad. Al residuo se añadieron lentamente DCM (50 mL) y ácido trifluoroacético (5,0 mL). La mezcla resultante se agitó y reaccionó durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla resultante se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se concentraron al vacío hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 0,9 g del compuesto del título en un rendimiento de 15,0 %.

35

40

Etapas 3: 1-(2-(difluorometoxi)fenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo

45



50

55

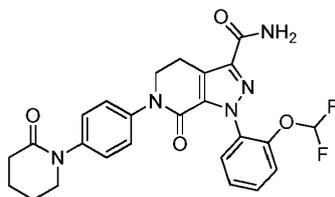
A temperatura ambiente, a DMSO (20 mL) se añadieron sucesivamente, 1-(4-yodofenil)piperidin-2-ona (0,85 g, 2,82 mmol), 1-(2-(difluorometoxi)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,90 g, 2,6 mmol) y carbonato de potasio (0,75 g, 5,5 mmol). Se añadieron a la mezcla, yoduro cúprico (235 mg, 1,2 mmol) y 1,10-fenantrolina (216 mg, 1,2 mmol), bajo protección de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 12 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron para producir un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 0,9 g del compuesto del título como un aceite en un rendimiento de 66,2 %.

60

Etapas 4: 1-(2-(difluorometoxi)fenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

65

5



10

Se añadió 1-(2-(difluorometoxi)fenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,9 g, 1,72 mmol) a un tubo con sello. Al tubo con sello se añadió etilenglicol (10 mL). Se introdujo gas amoniaco en el tubo con sello durante 0,5 hora, y después se selló el tubo con sello. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua fría. Se separó un sólido. La mezcla se filtró. La torta del filtro se secó para producir 420 mg como un sólido caqui en un rendimiento de 49,3 %.

15

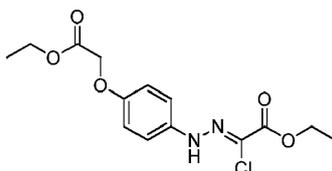
$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO) δ : 1,819-1,857 (m, 4H), 2,376-2,383 (m, 2H), 3,225-3,231 (m, 2H), 3,576-3,562 (m, 2H), 4,038-4,044 (m, 2H), 7,088 (s, 1H), 7,210-7,317 (m, 5H), 7,371-7,422 (m, 1H), 7,481 (s, 1H), 7,567-7,620 (m, 2H), 7,758 (s, 1H)
MS 496,1 [M+H]⁺

20

Ejemplo 25: 1-(4-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

Etapa 1: 2-cloro-2-(2-(4-(2-etoxi-2-oxoetoxi) fenil)hidrazono)acetato de etilo

25



30

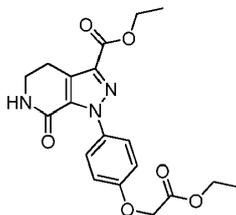
35

A temperatura ambiente, se añadió 2-(4-aminofenoxi)acetato de etilo (5,0 g, 25,6 mmol) al agua (28 mL). La mezcla resultante se agitó y se enfrió hasta -5 a 0 °C. A la mezcla se añadieron sucesivamente, ácido clorhídrico concentrado (11 mL), una solución acuosa de nitrito de sodio (18 mL), una solución de 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo (4,5 g, 27,3 mmol) en etanol (47 mL) y una solución de acetato de sodio (6,3 g, 76,8 mmol) en agua (28 mL). Después de la terminación de la adición, la mezcla se agitó a una temperatura inferior durante 0,5 hora. La mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó y reaccionó durante 6 horas. Durante la reacción, se separó un sólido. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se filtró. La torta del filtro se lavó con agua, se secó al vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=10:1) para proporcionar 4,2 g del compuesto del título en un rendimiento de 50,0 %.

40

Etapa 2: 1-(4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo

45



50

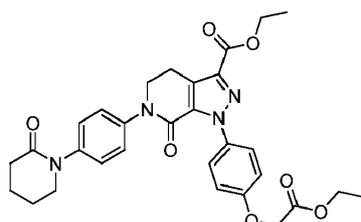
55

Se añadieron sucesivamente, 2-cloro-2-(2-(4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)fenil)hidrazono)acetato de etilo (4,23 g, 12,9 mmol), 3-morfolino-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (2,57 g, 14,1 mmol) y trietilamina (3,91 g, 38,7 mmol), a tolueno (25 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 110 °C, y reaccionó bajo reflujo durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta la sequedad. Al residuo se añadieron DCM (50 mL) y ácido trifluoroacético (5,0 mL). La mezcla resultante se agitó y reaccionó durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla resultante se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 1,32 g del compuesto del título en un rendimiento de 26,4 %.

60

Etapa 3: 1-(4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)fenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo

65



5

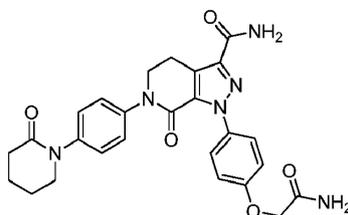
10

15

A temperatura ambiente, a DMSO (25 mL) se añadieron sucesivamente, 1-(4-yodofenil)piperidin-2-ona (1,11 g, 3,7 mmol), 1-(4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (1,32 g, 3,4 mmol) y carbonato de potasio (0,98 g, 7,1 mmol). Se añadieron a la mezcla resultante, yoduro cúprico (310 mg, 1,6 mmol) y 1,10-fenantrolina (290 mg, 1,6 mmol), bajo protección de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 12 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para producir un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 0,44 g del compuesto del título en un rendimiento de 23,1 %.

20

Etapas 4: 1-(4-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida



25

30

35

Se añadió 1-(4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)fenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo (0,44 g, 0,78 mmol) a un tubo con sello. Al tubo con sello se añadió etilenglicol (10 mL). Se introdujo gas amoníaco en el tubo con sello durante 0,5 hora, y después se selló el tubo con sello. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua fría. Se separó un sólido. La mezcla se filtró. La torta del filtro se secó para producir 210 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro en un rendimiento de 53,6 %.

40

¹H-NMR(600MHz, DMSO)δ: 1,825-1,864 (m, 4H), 2,386-2,389 (m, 2H), 3,201 (m, 2H), 3,582-3,600 (m, 2H), 4,145 (m, 2H), 4,952 (s, 2H), 6,860 (s, 1H), 7,276-7,288 (d, 2H), 7,358-7,367 (d, 2H), 7,388 (s, 1H), 7,440 (s, 1H), 7,484-7,498 (d, 2H), 7,572-7,583 (d, 2H), 7,750 (s, 1H)

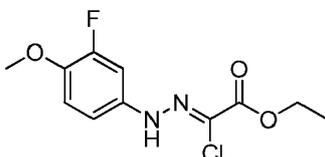
MS 503,1 [M+H]⁺

45

Ejemplo 26: 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(3-oxomorpholino)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

50

Etapas 1: 2-cloro-2-(2-(3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazono)acetato de etilo



55

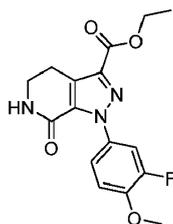
60

A temperatura ambiente, se añadió 3-fluoro-4-metoxianilina (21,0 g, 0,15 mol) al agua (100 mL). La mezcla resultante se agitó y se enfrió hasta -5 a 0 °C. A la mezcla resultante se añadieron sucesivamente, ácido clorhídrico concentrado (45 mL), una solución acuosa de nitrito de sodio (70 mL), una solución de 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo (24,7 g, 0,15 mol) en etanol (150 mL) y una solución de acetato de sodio (36,9 g, 0,45 mol) en agua (150 mL). Después de la terminación de la adición, la mezcla se agitó a una temperatura inferior durante 0,5 hora. Después, la mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó y reaccionó durante 6 horas. Durante la reacción, se separó un sólido. Después de la terminación de la reacción, la mezcla resultante se filtró. La torta del filtro resultante se secó al vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=10:1) para proporcionar 36,5 g del compuesto del título en un rendimiento de 88,6 %.

65

Etapas 2: 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo

70



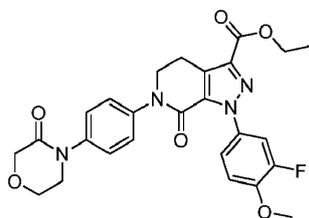
5

10 Se añadieron sucesivamente, 2-cloro-2-(2-(3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazono)acetato de etilo (8,0 g, 29,1 mmol), 3-morfolino-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (6,0 g, 31,9 mmol) y trietilamina (8,6 g, 85,2 mmol), a tolueno (60 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 110 °C, y reaccionó bajo reflujo durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta la sequedad. Al residuo se añadieron DCM (100 mL) y ácido trifluoroacético (6,0 mL). La mezcla resultante se agitó y reaccionó durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla resultante se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 2,8 g del compuesto del título en un rendimiento de 29,6 %.

15

20 Etapa 3: 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(3-oxomorfolino)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo

25

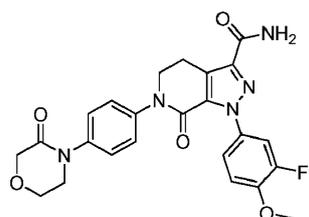


30 A temperatura ambiente, a DMSO (20 mL) se añadieron sucesivamente, 1-(4-yodofenil)piperidin-2-ona (0,9 g, 3,0 mmol), 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,0 mmol) y carbonato de potasio (0,87 g, 6,3 mmol). Se añadieron a la mezcla resultante, yoduro cúprico (270 mg, 1,4 mmol) y 1,10-fenantrolina (255 mg, 1,4 mmol), bajo protección de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 12 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas resultantes se concentraron al vacío para producir un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 1,0 g del compuesto del título en un rendimiento de 65,5 %.

35

40 Etapa 4: 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(3-oxomorpholino)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

45



50 Se añadió 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(3-oxomorfolino)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 2,0 mmol) a un tubo con sello. Al tubo con sello se añadió etilenglicol (10 mL). Se introdujo gas amoníaco en el tubo con sello durante 0,5 hora, y después se selló el tubo con sello. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua fría. Se separó un sólido. La mezcla se filtró, y se secó para producir 360 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro en un rendimiento de 37,5 %.

55

¹H NMR (600MHz, DMSO) δ: 3,156-3,162 (m, 2H), 3,220-3,230 (m, 3H), 3,434-3,594 (m, 2H), 3,576-3,594 (m, 2H), 3,829 (s, 2H), 3,892-3,923 (m, 2H), 6,595-6,609 (d, 2H), 7,043-7,057 (d, 2H), 7,219-7,241 (m, 1H), 7,289-7,304 (m, 1H), 7,417 (s, 1H), 7,571-7,599 (dd, 1H), 7,763 (1H,s)

60

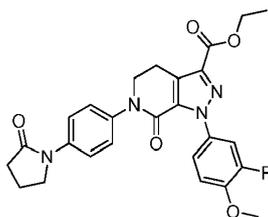
MS 480,1 [M+H]⁺

Ejemplo 27: 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

65

Etapa 1: 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo

5



10

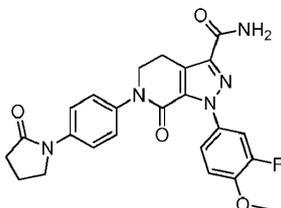
15

A temperatura ambiente, a DMSO (20 mL) se añadieron sucesivamente, 1-(4-yodofenil)pirrolidin-2-ona (0,95 g, 3,3 mmol), 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (1,05 g, 3,1 mmol) y carbonato de potasio (0,87 g, 6,3 mmol). Se añadieron a la mezcla resultante, yoduro cúprico (270 mg, 1,4 mmol) y 1,10-fenantrolina (250 mg, 1,4 mmol), bajo protección de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 12 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para producir un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 0,8 g del compuesto del título en un rendimiento de 52,4 %.

20

Etapas 2: 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

25



30

Se añadió 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,8 g, 1,6 mmol) a un tubo con sello. Al tubo con sello se añadió etilenglicol (10 mL). Se introdujo gas amoníaco en el tubo con sello durante 0,5 hora, y después se selló el tubo con sello. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua fría. Se separó un sólido. La mezcla se filtró. La torta del filtro se secó para producir 500 mg del compuesto del título como un sólido caqui en un rendimiento de 67,4 %.

35

¹H NMR (600MHz, DMSO) δ: 2,053-2,064 (m, 2H), 3,189-3,198 (m, 2H), 3,301-3,395 (m, 1H), 3,821-3,832 (m, 5H), 4,017-4,027 (m, 2H), 4,441 (s, 1H), 7,234-7,247 (m, 1H), 7,352-7,467 (m, 4H), 7,581-7,749 (m, 4H)
MS 464,0 [M+H]⁺

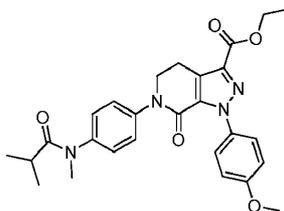
40

Ejemplo 28: 1-(4-metoxifenil)-6-(4-(N-metilisobutiramido)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

45

Etapas 1: 1-(4-metoxifenil)-6-(4-(N-metilisobutiramido)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo

50



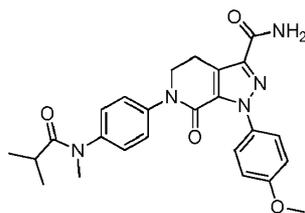
55

A temperatura ambiente, a DMSO (5 mL) se añadieron sucesivamente, N-(4-yodofenil)-N-metilisobutiramida (1,00 g, 3,3 mmol), 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,95 g, 3,0 mmol), 1,10-fenantrolina (0,25 g, 1,41 mmol) y carbonato de potasio (0,87 g, 6,3 mmol). La mezcla se agitó y reaccionó a 120 °C durante 12 horas bajo la protección de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para producir un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC prep para proporcionar 0,15 g del compuesto del título como un sólido caqui en un rendimiento de 10,2 %.

60

Etapas 2: 1-(4-metoxifenil)-6-(4-(N-metilisobutiramido)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

65



5

Se añadió 1-(4-metoxifenil)-6-(4-(N-metilisobutiramido)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,15 g, 0,3 mmol) a un tubo con sello. Al tubo con sello se añadió etilenglicol (20 mL). Se introdujo gas amoniaco en el tubo con sello durante 0,5 hora, y después se selló el tubo con sello. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua fría. Se separó un sólido. La mezcla se filtró. La torta del filtro se secó para producir 75 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino en un rendimiento de 54,2 %.

15

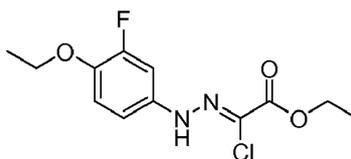
¹H NMR (600MHz, DMSO) δ: 0,915-0,924 (m, 6H), 3,124 (s, 3H), 3,200-3,221 (m, 2H), 3-550-3-558(m, 1H) 3,804 (s, 3H), 4,070-4,092 (m, 2H), 6,995-7,009 (m, 2H), 7,333-7,346 (m, 2H), 7,426-7,447(m, 3H), 7,496-7,511(m, 2H), 8,405 (1H,s) MS 462,2 [M+H]⁺

20

Ejemplo 29: 1-(4-etoxi-3-fluorofenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

Etapa 1: 2-cloro-2-(2-(4-etoxi-3-fluorofenil)hidrazono)acetato de etilo

25



30

A temperatura ambiente, se añadió 4-etoxi-3-fluoroanilina (3,8 g, 24,5 mmol) al agua (25 mL). La mezcla resultante se agitó y se enfrió hasta -5 a 0 °C. A la mezcla resultante se añadieron sucesivamente, ácido clorhídrico concentrado (10 mL), una solución acuosa de nitrito de sodio (12 mL), una solución de 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo (4,2 g, 25,5 mmol) en etanol (40 mL) y una solución de acetato de sodio (6,1 g, 74,4 mmol) en agua (25 mL). Después de la terminación de la adición, la mezcla se agitó a una temperatura inferior durante 0,5 hora. Después, la mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó y reaccionó durante 6 horas. Durante la reacción, se separó un sólido. Después de la terminación de la reacción, la mezcla resultante se filtró. La torta del filtro resultante se secó al vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=10:1) para proporcionar 5,3 g del compuesto del título en un rendimiento de 74,6 %.

40

Etapa 2: 1-(4-etoxi-3-fluorofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo

45



50

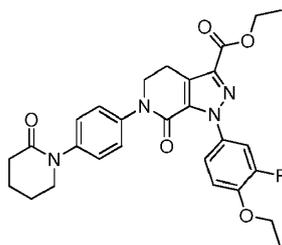
Se añadieron sucesivamente, 2-cloro-2-(2-(4-etoxi-3-fluorofenil)hidrazono)acetato de etilo (5,3 g, 18,4 mmol), 3-morfolino-5,6-dihidropiridin-2 (1H)-ona (3,4 g, 18,6 mmol) y trietilamina (5,6 g, 55,2 mmol), a tolueno (60 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 110 °C, y reaccionó bajo reflujo durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta la sequedad. Al residuo se añadieron DCM (40 mL) y ácido trifluoroacético (5,0 mL). La mezcla resultante se agitó y reaccionó durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla resultante se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas resultantes se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 4,9 g del compuesto del título en un rendimiento de 76,5 %.

55

Etapa 3: 1-(4-etoxi-3-fluorofenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo

65

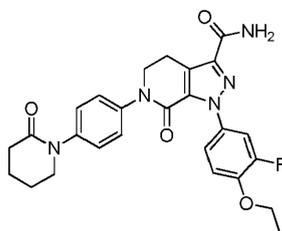
5



10 A temperatura ambiente, se añadieron sucesivamente, 1-(4-yodofenil)piperidin-2-ona (2,5 g, 8,3 mmol), 1-(4-etoxi-3-fluorofenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo [3,4-c] piridin-3-carboxilato de etilo (2,4 g, 6,9 mmol) y carbonato de potasio (2,1 g, 15,1 mmol), a DMSO (35 mL). Se añadieron a la mezcla resultante, yoduro cúprico (650 mg, 3,4 mmol) y 1,10-fenantrolina (613 mg, 3,4 mmol), bajo protección de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 12 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para producir un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 1,0 g del compuesto del título en un rendimiento de 26,7 %.

20 Etapa 4: 1-(4-etoxi-3-fluorofenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

25



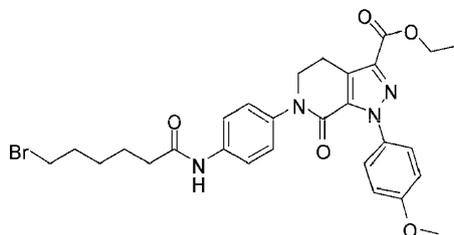
30 Se añadió 1-(4-etoxi-3-fluorofenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 1,9 mmol) a un tubo con sello. Al tubo con sello se añadió etilenglicol (10 mL). Se introdujo gas amoníaco en el tubo con sello durante 0,5 hora, y después se selló el tubo con sello. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua fría. Se separó un sólido. La mezcla se filtró. La torta del filtro se secó para producir 550 mg del compuesto del título como un sólido caqui en un rendimiento de 58,3 %.

40 ¹H NMR (600MHz, DMSO) δ: 1,362-1,368 (m, 3H), 1,825-1,864 (m, 4H), 2,386-2,389 (m, 2H), 3,195-3,201 (m, 2H), 3,582-3,600 (m, 2H), 4,031-4,052 (m, 2H), 4,141-4,175 (m, 2H), 7,224-7,239 (m, 1H), 7,275-7,289 (d, 2H), 7,348-7,362 (d, 2H), 7,388-7,402 (d, 1H), 7,470 (s, 1H), 7,564-7,588 (dd, 1H), 7,757 (s, 1H)
MS 492,4 [M+H]⁺

Ejemplo 30: 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxoazepan-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

45 Etapa 1: 6-(4-(6-bromohexanamido)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-5,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo

50

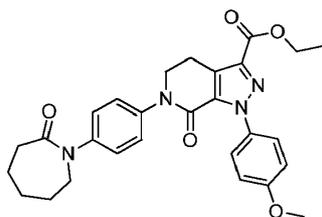


55 Se añadieron, ácido 6-bromohexanoico (2,02g, 10,4 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,20g, 1,64 mmol) y 6-(4-aminofenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c] piridin-3-carboxilato de etilo (4,00 g, 9,8 mmol) a DCM (40 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se agitó y reaccionó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 2,70 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro en un rendimiento del 47,2 %.

Etapa 2: 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxoazepan-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxilato de etilo

65

5

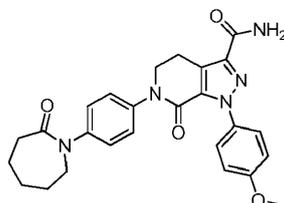


10 Se añadieron sucesivamente, terc-butóxido de potasio (0,62 g, 5,5 mmol) y 6-(4-(6-bromohexanamido)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato (2,60 g, 4,4 mmol), a THF (30 mL) a 0 a 5 ° C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y reaccionó durante 3 h. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió a una solución de ácido clorhídrico diluido con hielo (0,5 mol/L). La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 270 mg del compuesto del título en un rendimiento de 11,9 %.

15

Etapa 3: 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxoazepan-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

20



25

30 Se añadió 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxoazepan-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,25 g, 0,5 mmol) a un tubo con sello. Al tubo con sello se añadió etilenglicol (20 mL). Se introdujo gas amoniaco en el tubo con sello durante 0,5 hora, y después se selló el tubo con sello. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua fría. Se separó un sólido. La mezcla se filtró. La torta del filtro se secó para producir 150 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino en un rendimiento de 63,4 %.

30

35 ¹H NMR (600MHz, DMSO) δ 1,727 (m, 6H), 2,586-2,602 (m, 2H), 3,189-3,211 (m, 2H), 3,714-3,723 (m, 2H), 3,805 (s, 3H), 4,029-4,051 (m, 2H), 6,988-7,002 (d, 2H), 7,198-7,212 (d, 2H), 7,322-7,336 (d, 2H), 7,433 (s, 1H), 7,492-7,507 (d, 2H), 7,711 (s, 1H)
MS 474,2 [M+H]⁺

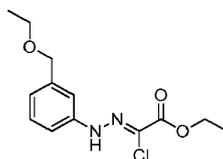
35

40 Ejemplo 31: 1-(3-(etoximetil)fenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

40

Etapa 1: 2-cloro-2-(2-(3-(etoximetil)fenil)hidrazono)acetato de etilo

45



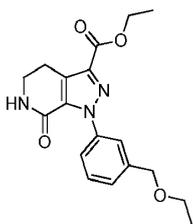
50 A temperatura ambiente, se añadió 3-(etoximetil)anilina (3,3 g, 22 mmol) al agua (20 mL). La mezcla se agitó y se enfrió hasta -5 a 0 °C. A la mezcla resultante se añadieron sucesivamente, ácido clorhídrico concentrado (10 mL), una solución acuosa de nitrito de sodio (15 mL), una solución de 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo (3,7 g, 23 mmol) en etanol (20 mL) y una solución de acetato de sodio (5,4 g, 66 mmol) en agua (20 mL). Después de la terminación de la adición, la mezcla se agitó a una temperatura inferior durante 0,5 hora. Después, la mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó y reaccionó durante 4 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con DCM y la fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar 4,5 g del compuesto del título como un aceite en un rendimiento de 71,8 %.

55

Etapa 2: 1-(3-(etoximetil)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo

60

65



5

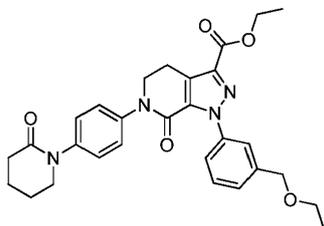
10

15

Se añadieron sucesivamente, 2-cloro-2-(2-(3-(etoximetil)fenil)hidrazono)acetato de etilo (4,0 g, 14,1 mmol), 3-morfolino-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (3,1 g, 16,9 mmol) y trietilamina (4,3 g, 42,3 mmol), a tolueno (40 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 110 °C, y reaccionó bajo reflujo durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta la sequedad. Al residuo se añadieron DCM (40 mL) y ácido trifluoroacético (5 mL). La mezcla resultante se agitó y reaccionó durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla resultante se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 1,2 g del compuesto del título en un rendimiento de 24,8 %.

20

Etapa 3: 1-(3-(etoximetil)fenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo



25

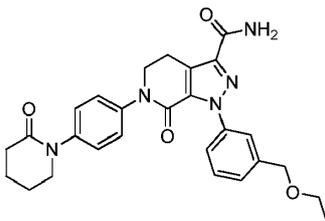
30

35

A temperatura ambiente, se añadieron sucesivamente, 1-(4-yodofenil)piperidin-2-ona (0,80 g, 2,6 mmol), 1-(3-(etoximetil)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,77 g, 2,2 mmol) y carbonato de potasio (0,68 g, 4,9 mmol), a DMSO (10 mL). Se añadieron a la mezcla resultante, yoduro cúprico (210 mg, 1,1 mmol) y 1,10-fenantrolina (197 mg, 1,1 mmol), bajo protección de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 12 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas resultantes se concentraron al vacío para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 0,2 g del compuesto del título como un aceite en un rendimiento de 16,8 %.

40

Etapa 4: 1-(3-(etoximetil)fenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida



45

50

55

Se añadió 1-(3-(etoximetil)fenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,2 g, 0,39 mmol) a un tubo con sello. Al tubo con sello se añadió etilenglicol (10 mL). Se introdujo gas amoníaco en el tubo con sello durante 0,5 hora, y después se selló el tubo con sello. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua fría. Se separó un sólido. La mezcla se filtró. La torta del filtro se secó para producir 110 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino en un rendimiento de 56,4 %.

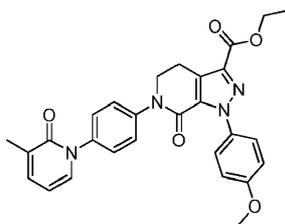
60

Ejemplo 32: 1-(4-metoxifenil)-6-(4-(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

65

Etapa 1: 1-(4-metoxifenil)-6-(4-(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo

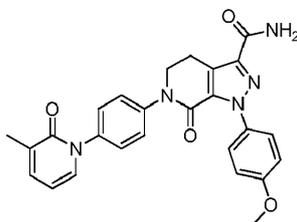
5



10 A temperatura ambiente, se añadieron sucesivamente, 6-(4-yodofenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,52 g, 1,0 mmol), 3-metilpiridin-2(1H)-ona (0,16 g, 1,5 mmol) y carbonato de potasio (0,29 g, 2,1 mmol), a DMSO (25 mL). Se añadieron a la mezcla resultante, yoduro cúprico (91 mg, 0,47 mmol) y 1,10-fenantrolina (88 mg, 0,49 mmol), bajo protección de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 12 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron para producir un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 0,25 g del compuesto del título como un sólido caqui en un rendimiento de 50,2 %.

20 Etapa 2: 1-(4-metoxifenil)-6-(4-(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

25



30 Se añadió 1-(4-metoxifenil)-6-(4-(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,25 g, 0,5 mmol), a un tubo con sello. Al tubo con sello se añadió etilenglicol (20 mL). Se introdujo gas amoniac en el tubo con sello durante 0,5 hora, y después se selló el tubo con sello. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua fría. Se separó un sólido. La mezcla se filtró. La torta del filtro se secó para producir 145 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino en un rendimiento de 61,8 %.

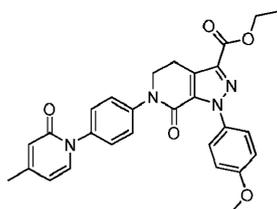
35

¹H NMR (600MHz, DMSO) δ 2,035-2,049 (m, 3H), 3,228-3,239 (m, 2H), 3,799-3,814 (m, 3H), 4,100-4,111 (m, 2H), 6,234-6,248 (m, 1H), 6,993-7,022 (m, 2H), 7,398-7,536 (m, 9H), 7,754 (s, 1H)
MS 470,2 [M+H]⁺

40 Ejemplo 33: 1-(4-metoxifenil)-6-(4-(4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

45 Etapa 1: 1-(4-metoxifenil)-6-(4-(4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo

45



50

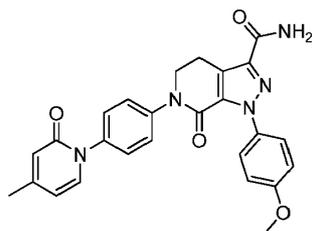
55 A temperatura ambiente, se añadieron, 6-(4-yodofenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,52 g, 1,0 mmol), 4-metilpiridin-2(1H)-ona (0,16 g, 1,5 mmol) y carbonato de potasio (0,29 g, 2,1 mmol), a DMSO (25 mL). Se añadieron a la mezcla resultante, yoduro cúprico (91 mg, 0,47 mmol) y 1,10-fenantrolina (88 mg, 0,49 mmol), bajo protección de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 12 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron para producir un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA=1:1) para proporcionar 0,34 g del compuesto del título como un sólido caqui en un rendimiento de 68,3 %.

60

Etapa 2: 1-(4-metoxifenil)-6-(4-(4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

65

5



10 Se añadió 1-(4-metoxifenil)-6-(4-(4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,34 g, 0,68 mmol), a un tubo con sello. Al tubo con sello se añadió etilenglicol (20 mL). Se introdujo gas amoniaco en el tubo con sello durante 0,5 hora, y después se selló el tubo con sello. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua fría. Se separó un sólido. La mezcla se filtró. La torta del filtro se secó para producir 210 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino en un rendimiento de 65,8 %.

15

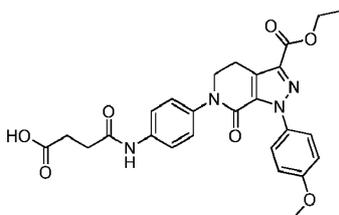
¹H NMR (600MHz, DMSO) δ 2,181 (s, 3H), 3,218-3,239 (m, 2H), 3,804 (s, 3H), 4,083-4,105 (m, 2H), 6,177-6,189 (m, 1H), 6,290 (s, 1H), 6,997-7,012 (m, 2H), 7,387-7,401 (m, 2H), 7,449-7,483 (m, 3H), 7,512-7,527 (m, 3H), 7,729 (s, 1H)
MS 470,2 [M+H]⁺

20

Ejemplo 34: N1-(4-(3-carbamoyl-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)fenil)succinamida

Etapa 1: ácido 4-((4-(3-(etoxicarbonil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)fenil)amino)-4-oxobutanoico

25



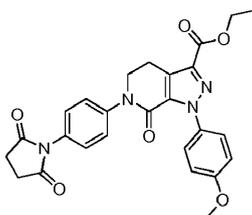
30

35 Se añadieron sucesivamente, ácido succínico (2,4 g, 20 mmol), EDCI (11,4 g, 60 mmol), DMAP (0,4 g, 3,3 mmol) y 6-(4-aminofenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (8,2 g, 20 mmol), a DCM (60 mL), a temperatura ambiente. La mezcla se agitó y reaccionó durante 3 horas, a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico diluido (0,5 mol/L) y agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró por succión. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para producir 2,0 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro en un rendimiento de 19,7 %.

40

Etapa 2: 6-(4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo

45



50

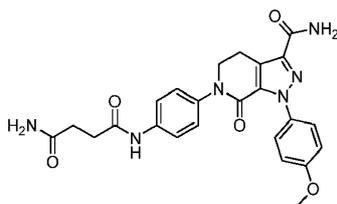
55 Se añadieron sucesivamente a un matraz, ácido 4-((4-(3-(etoxicarbonil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)fenil)amino)-4-oxobutanoico (2,0 g, 4,0 mmol), anhídrido acético (20 mL) y acetato de sodio (0,4 g), a temperatura ambiente. La mezcla se hizo reaccionar durante 1 hora, a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, se añadieron EA y agua a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se dejó reposar y se separó en dos fases. La fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar 1,8 g del compuesto del título como un sólido en un rendimiento de 92,1 %.

55

Etapa 3: N1-(4-(3-carbamoyl-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)fenil)succinamida

60

65



5

10

15

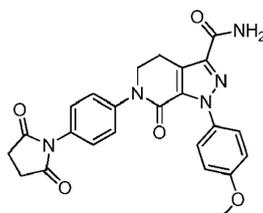
Se añadió 6-(4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,9 g, 1,8 mmol) a un tubo con sello. Al tubo con sello se añadió etilenglicol (15 mL). Se introdujo gas amoniacó en el tubo con sello durante 0,5 hora, y después se selló el tubo con sello. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua fría. Se separó un sólido. La mezcla se filtró. La torta del filtro se secó para producir 200 mg del compuesto del título como un sólido caqui en un rendimiento de 23,3 %.

¹H NMR (600MHz, DMSO) δ 2,370-2,394 (m, 2H), 3,176-3,197 (m, 2H), 3,801 (s, 3H), 3,992-4,014 (m, 2H), 6,760 (s, 1H), 6,989-7,003 (d, 2H), 7,251-7,265 (d, 2H), 7,324 (s, 1H), 7,430 (s, 1H), 7,483-7,498 (d, 2H), 7,568-7,582 (d, 2H), 7,707 (s, 1H), 9,980 (s, 1H)

MS 477,5 [M+H]⁺

20

Ejemplo 35: 6-(4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida



25

30

Se añadió 6-(4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)fenil)-1-(4-metoxifenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxilato de etilo (0,9 g, 1,8 mmol) a un tubo con sello. Al tubo con sello se añadió etilenglicol (15 mL). Se introdujo gas amoniacó en el tubo con sello durante 0,5 hora, y después se selló el tubo con sello. La mezcla se calentó hasta 120 °C y reaccionó durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua fría. Se separó un sólido. La mezcla se filtró. La torta del filtro se secó para producir 100 mg del compuesto del título como un sólido caqui en un rendimiento de 12,1 %.

35

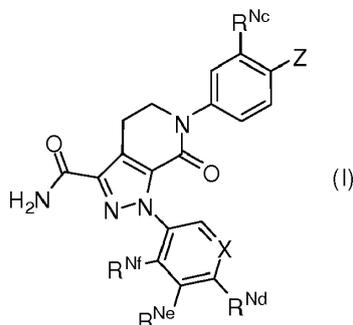
¹H NMR (600MHz, DMSO) δ 3,141-3,163 (m, 2H), 3,799 (s, 3H), 3,909-3,920 (m, 2H), 5,097 (m, 2H), 6,527-6,541 (d, 2H), 6,949-6,997 (m, 4H), 7,409 (s, 1H), 7,469-7,484 (d, 2H), 7,680 (s, 1H);

MS 460,2 [M+H]⁺

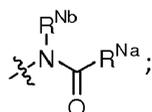
40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I), un tautómero del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

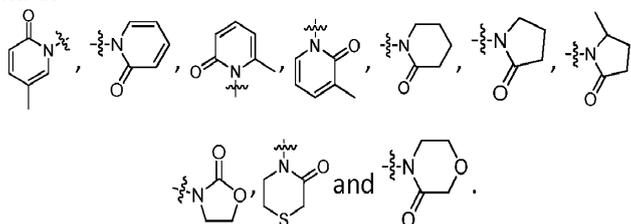


en donde
X es CH;
Z se selecciona de



R^{Na} y R^{Nb}, junto con los átomos unidos a ellos, forman una porción cíclica de 5, 6 o 7 miembros, en donde la porción cíclica de 5, 6 o 7 miembros está sustituida por un R^{Ng}, en donde R^{Ng} se selecciona de hidrógeno y metilo, la porción cíclica de 5, 6 o 7 miembros, además del átomo de N que se une a R^{Nb}, comprende 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, la porción cíclica de 5, 6 o 7 miembros comprende 0, 1, 2 o 3 dobles enlaces, R^{Nc} se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆; RNd se selecciona de etoxi; R^{Ne} se selecciona de hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con halógeno, carbamoil-alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; R^{Nf} se selecciona de hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con halógeno, carbamoil-alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; y al menos uno de R^{Nc}, R^{Ng}, R^{Ne} y R^{Nf} no es hidrógeno.

2. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, un tautómero del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z se selecciona de

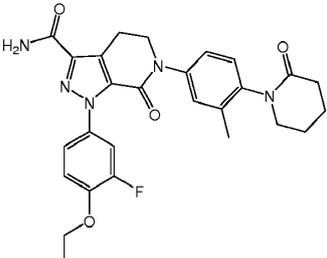
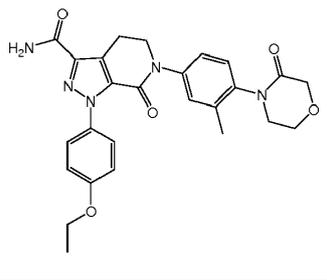
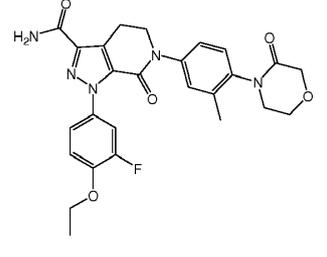
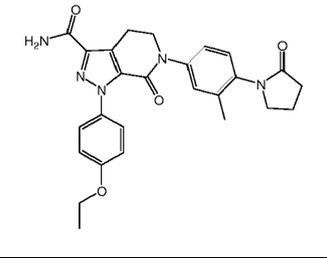
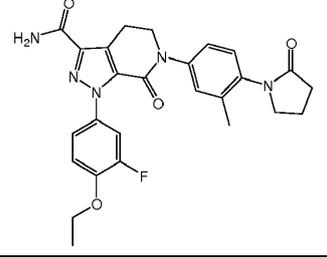
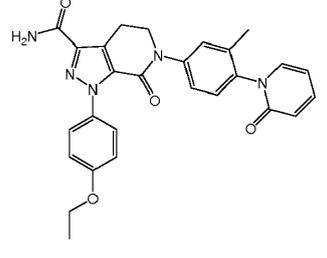


3. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, un tautómero del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{Nc} se selecciona de hidrógeno y metilo.
4. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, un tautómero del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{Ne} se selecciona de hidrógeno, cloro y flúor.
5. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, un tautómero del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^{Nf} se selecciona de hidrógeno, cloro y flúor.

6. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, un tautómero del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{Nc} es metilo.
7. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, un tautómero del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho compuesto se selecciona de:

Ejemplo	Compuesto	Estructura
A27	1-(3-fluoro-4-etoxifenil)-6-(4-(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida	
A28	1-(4-etoxifenil)-6-(4-(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida	
A29	1-(3-cloro-4-etoxifenil)-6-(4-(2-oxopiridin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida	
A30	1-(3-cloro-4-etoxifenil)-6-(4-(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida	
A31	1-(4-etoxifenil)-6-(3-metil-4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida	

Ejemplo	Compuesto	Estructura
A32	1-(3-fluoro-4-etoxifenil)-6-(3-metil-4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida	
A33	1-(4-etoxifenil)-6-(3-metil-4-(3-oxomorfolino)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida	
A34	1-(3-fluoro-4-etoxifenil)-6-(3-metil-4-(3-oxomorfolino)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida	
A35	1-(4-etoxifenil)-6-(3-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida	
A36	1-(3-fluoro-4-etoxifenil)-6-(3-metil-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida	
A37	1-(4-etoxifenil)-6-(3-metil-4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida	

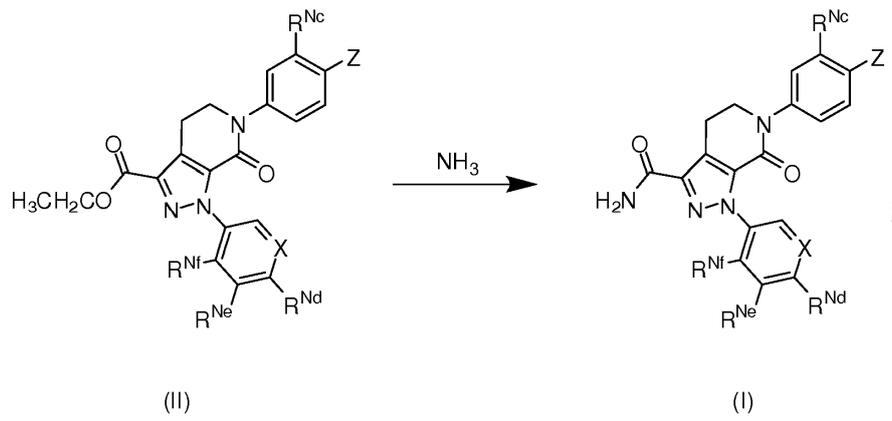
Ejemplo	Compuesto	Estructura
A38	1-(3-fluoro-4-etoxifenil)-6-(3-metil-4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida	
A39	1-(4-etoxifenil)-6-(3-metil-4-(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida	
A40	1-(3-fluoro-4-etoxifenil)-6-(3-metil-4-(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida	
B29	1-(4-etoxi-3-fluorofenil)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida	

8. Una composición farmacéutica, que contiene el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, un tautómero del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, un tautómero del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso en medicina.
10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, un tautómero del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad seleccionada de tromboembolismo y coagulación intravascular diseminada.
11. El compuesto, tautómero, isómero óptico o sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la enfermedad se selecciona de infarto de miocardio, estenocardia, reoclusión y reestenosis después de angioplastia o derivación aortocoronaria, accidente cerebrovascular, convulsiones parciales transitorias, enfermedad oclusiva arterial periférica, embolia pulmonar o trombosis venosa profunda.
12. Un método para preparar el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, un tautómero del mismo, o un isómero óptico del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende amonificar el compuesto de fórmula (II) para lograr el compuesto de fórmula (I):

5

10

15



en donde X, Z, R^{Nc}, RNd, R^{Ne} y R^{Nf} se definen como en la reivindicación 1.