

Compuestos de aza-indazol para usar en lesiones de tendones y/o ligamentos

Campo de la invención

- 5 La invención proporciona compuestos de aza-indazol, su uso para el tratamiento de lesiones de tendones y/o ligamentos, y métodos para tratar lesiones de tendones y/o ligamentos usando dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

- 10 Los tendones y ligamentos constituyen una parte esencial del sistema musculoesquelético al conectar los músculos a los huesos, y los huesos entre sí, respectivamente. Tanto tendones como ligamentos se generan a través del mismo proceso de diferenciación (Schweitzer, R. *et al.* Development, 2001 Oct;128(19):3855–66). Aunque se ha descubierto que varios factores de
15 crecimiento y factores de transcripción específicos están involucrados en la tenogénesis durante los procesos de desarrollo y reparación, aún no se ha logrado una comprensión detallada de las patologías de los tendones.

- Una revisión de la biología de los tendones (Duprez D. *et al.*, Nature, 2015, 11, 223–233) sintetiza los avances realizados en la biología de los tendones hasta
20 la fecha y destaca que aún existe la necesidad de tratamientos eficaces para las lesiones tendinosas.

 Hasta la fecha, el estándar de tratamiento para la ruptura de tendones es la cirugía, mientras que se usa fisioterapia para la degeneración tendinosa.

- Las terapias celulares y el plasma rico en plaquetas se cuentan entre los
25 enfoques actualmente sometidos a ensayos clínicos para las lesiones de tendones.

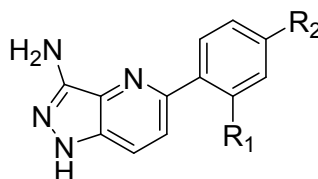
Síntesis de la invención

Existe la necesidad de desarrollar compuestos que sean útiles en el tratamiento de las lesiones de tendones y ligamentos. Dichos compuestos se aplicarían, entre otras cosas, en el tratamiento de las lesiones de tendones y ligamentos, en particular en la reparación de tendones y ligamentos.

- 5 La invención proporciona compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas de los mismos y combinaciones de los mismos, donde los compuestos son inductores de expresión génica de escleraxis. La invención además proporciona métodos para tratar lesiones de tendones y/o ligamentos que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita
10 una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

Diversas formas de realización de la invención se describen en la presente.

En una forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable:



- 15 (I).

- En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la definición de fórmula (I) en forma libre o en forma de
20 sal farmacéuticamente aceptable, o subfórmulas de la misma (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb) y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

- En otra forma de realización, la invención proporciona una combinación, en particular una combinación farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la definición de fórmula
25 (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, o subfórmulas de

la misma (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb) y uno o más agentes terapéuticamente activos.

En otra forma de realización, la invención proporciona un método para tratar lesiones de tendones y/o ligamentos en un sujeto, que comprende administrar al
5 sujeto una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la definición de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, o subfórmulas de la misma (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb).

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la definición de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal
10 farmacéuticamente aceptable, o subfórmulas de la misma (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb) para usar como medicamento.

En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la definición de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, o subfórmulas de la misma (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa),
15 (IIIb) para usar en el tratamiento de lesiones de tendones.

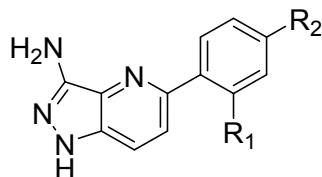
En otra forma de realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la definición de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, o subfórmulas de la misma (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb) para usar en el tratamiento de lesiones de ligamentos.

20 En otra forma de realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la definición de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, o subfórmulas de la misma (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb) en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de lesiones de tendones y/o ligamentos.

25

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable:



(I)

5 en donde,

R_1 se selecciona de alquilo C_1-C_3 y halógeno;

R_2 se selecciona de $NHSO_2(CH_2)_nR_3$ o $SO_2NR_5R_6$;

n es 0 o 1;

R_3 se selecciona de fenilo opcionalmente sustituido una vez o más de una vez con

10 R_4 ; cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxilo; un sistema anular aromático bicíclico fusionado;

R_4 se selecciona independientemente de halógeno, alcoxi C_1-C_3 , ciano, alquilo C_1-C_3 , hidroxilo, haloalquilo C_1-C_3 , $NHC(O)CH_3$, haloalcoxi C_1-C_3 , $SO_2NH(CH_3)$; y/o

15 dos R_4 en átomos de carbono adyacentes forman un anillo no aromático heterocíclico de 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, o S donde dicho anillo heterocíclico está fusionado al anillo fenilo y está opcionalmente sustituido con $C(O)CH_3$;

R_5 se selecciona de H, alquilo C_1-C_3 ;

R_6 se selecciona de un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido una vez o más

20 de una vez con R_7 ; fenilo opcionalmente sustituido una vez o más de una vez con halógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxilo; anillo no aromático heterocíclico de 4 a 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S opcionalmente sustituido una vez o más de una vez con oxo; bencilo;

25 R_7 se selecciona independientemente de hidroxilo, haloalquilo C_1-C_3 , halógeno, alquilo C_1-C_3 , $C(O)OH$, hidroxialquilo C_1-C_3 ;

o

R_5 y R_6 junto con el átomo de N al cual están unidos forman un anillo no aromático heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S, donde dicho anillo está opcionalmente
 5 sustituido una vez o más de una vez con R_8 ; un sistema anular bicíclico saturado de 6 a 8 miembros;

R_8 se selecciona independientemente de halógeno; hidroxialquilo C_1-C_3 ; $C(O)NH_2$; hidroxilo; haloalquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con hidroxilo; fenoxi; SO_2 alquilo C_1-C_3 .

10

A menos que se especifique lo contrario, los términos “compuestos de la presente invención” o “compuestos de la invención” se refieren a compuestos de formula (I), o subfórmulas de la misma (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (IIIb) y sales de los mismos, así como estereoisómeros (incluidos diastereoisómeros y enantiómeros),
 15 rotámeros, tautómeros, productos de adición interna isoméricos y compuestos marcados isotópicamente (incluidas sustituciones con deuterio), así como restos formados inherentemente.

Tal como se usa en la presente, el término “alquilo C_1-C_3 ” se refiere a un radical de
 20 cadena de hidrocarburo recta o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula a través de un enlace simple. Los ejemplos de alquilo C_1-C_3 incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo).

25 Tal como se usa en la presente, el término “hidroxialquilo C_1-C_3 ” se refiere a un radical de fórmula $-R_a-OH$, en donde R_a es alquilo C_{1-3} como se definió

anteriormente. Los ejemplos de hidroxialquiloC₁–C₃ incluyen, aunque sin limitaciones, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo.

Tal como se usa en la presente, el término "cicloalquiloC₃–C₆" se refiere a grupos
 5 de hidrocarburos monocíclicos saturados de 3–6 átomos de carbono. El término "cicloalquiloC₄–C₆" debe interpretarse de manera acorde. Los ejemplos de cicloalquiloC₄–C₆ incluyen ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Tal como se usa en la presente, el término "alcoxiC₁–C₃" se refiere a un radical de
 10 fórmula –OR_a, donde R_a es un radical alquiloC₁–C₃ como se definió en general anteriormente. Los ejemplos de alcoxiC₁–C₃ incluyen, aunque sin limitaciones, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi.

"Halógeno" o "halo" se refiere a bromo, cloro, fluro o iodo.

15

Tal como se usa en la presente, el término "halógenoalquiloC₁–C₃" o "haloalquiloC₁–C₃" se refiere un radical alquiloC₁–C₃, como se definió anteriormente, sustituido por uno o más radicales halo, como se definió anteriormente. Los ejemplos de halógenoalquiloC₁–C₃ incluyen, aunque sin
 20 limitaciones, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo y 1-bromometil-2-bromoetilo.

Tal como se usa en la presente, el término "haloalcoxiC₁–C₃" se refiere a un radical
 25 alcoxiC₁–C₃, como se definió anteriormente, sustituido por uno o más radicales halo, como se definió anteriormente. Los ejemplos de haloalcoxiC₁–C₃ incluyen trifluorometoxi.

Tal como se usa en la presente, el término “anillo no aromático heterocíclico de 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S”, cuando se refiere a dos R_4 en átomos de carbono adyacentes de un anillo fenilo, se refiere a un anillo no aromático saturado o insaturado, de 5 o 6 miembros, que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S e incluye, aunque sin limitaciones, dioxolano, morfolina.

Tal como se usa en la presente, el término “anillo no aromático heterocíclico de 4 a 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S”, en relación con R_6 , se refiere a un anillo saturado o insaturado, de 4, 5 o 6 miembros, que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, en donde el anillo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono anular e incluye, aunque sin limitaciones, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano.

Tal como se usa en la presente, el término “anillo no aromático heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S”, cuando se refiere a R_5 y R_6 junto con el átomo de N al cual están unidos, se refiere a un anillo saturado o insaturado que contiene N, de 4, 5 o 6 miembros, que opcionalmente comprende un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S e incluye, aunque sin limitaciones, azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina. Preferiblemente, es pirrolidina.

Tal como se usa en la presente, el término “sistema anular bicíclico saturado de 6 a 8 miembros”, cuando se refiere a R_5 y R_6 junto con el átomo de N al cual están unidos, se refiere a un sistema anular bicíclico saturado que contiene N, de 6, 7 u 8 miembros, e incluyen, aunque sin limitaciones, hexahidrociclopentapirrol, azabicyclo[3.1.0]hexano.

Tal como se usa en la presente, el término “opcionalmente sustituido una vez o más de una vez” preferiblemente significa una vez, dos veces o tres veces.

Tal como se usa en la presente, “tendón” se refiere al tejido conectivo que conecta músculo con hueso, y es capaz de soportar tensión. Preferiblemente, tendón se refiere al tendón de Aquiles o a un tendón del manguito rotador.

5 Tal como se usa en la presente, “ligamento” se refiere al tejido conectivo que conecta hueso con hueso.

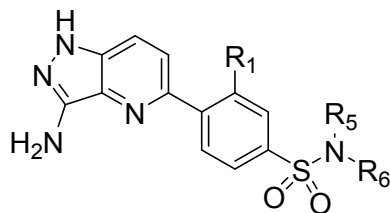
Tal como se usa en la presente, el término “lesiones de tendones” o “daño de tendones” incluye lesiones tanto agudas como crónicas. Las lesiones agudas son el resultado de un evento traumático que conduce, por ejemplo, a la ruptura parcial o total del tendón. Las lesiones crónicas son aquellas que conducen a la
10 degeneración del tendón sin que se rompa. Las lesiones agudas también pueden ocurrir sobre lesiones crónicas, lo que conduce a una posible ruptura parcial o total subsiguiente del tendón degenerado.

Tal como se usa en la presente, el término “lesiones de ligamentos” o “daño de ligamentos” incluye lesiones tanto agudas como crónicas. Las lesiones agudas
15 son el resultado de un evento traumático que conduce, por ejemplo, a la ruptura parcial o total del ligamento. Las lesiones crónicas son aquellas que conducen a la degeneración del ligamento sin que se rompa. Las lesiones agudas también pueden ocurrir sobre lesiones crónicas, lo que conduce a una posible ruptura parcial o total subsiguiente del ligamento degenerado.

20 Tal como se usa en la presente, el término “tenogénesis” se refiere a la generación de tejido de tendón o ligamento.

La generación de tejido de ligamento se puede denominar también ligamentogénesis. La tenogénesis se puede lograr por inducción de la expresión génica de escleraxis, la expresión génica de tenomodulina y/o el colágeno tipo I
25 (Col1a2).

En una forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable

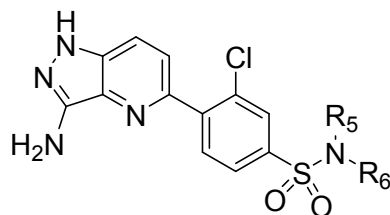


(II)

- 5 en donde R_1 , R_5 y R_6 son como se define en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I).

En una forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (IIa) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable

10

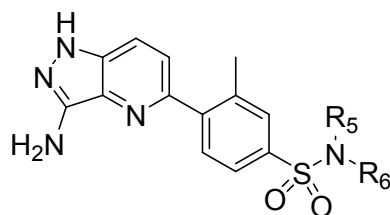


(IIa)

en donde R_5 y R_6 son como se define en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I).

15

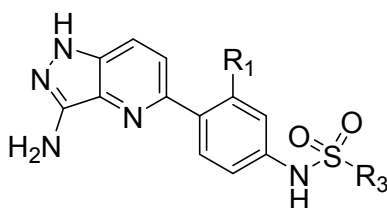
En una forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (IIb) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



(IIb)

en donde R_5 y R_6 son como se define en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I).

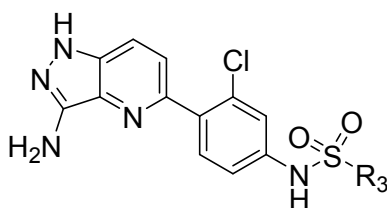
En una forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III)
5 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



(III)

en donde R_1 y R_3 son como se define en la presente en relación con un compuesto
10 de fórmula (I).

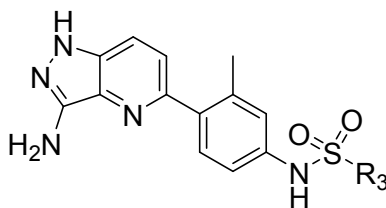
En una forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (IIIa) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



(IIIa)

en donde R_3 es como se define en la presente en relación con un compuesto de
fórmula (I).

20 En una forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (IIIb) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



(IIIb)

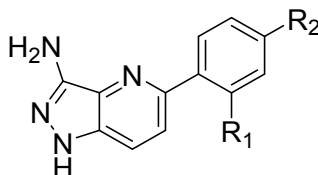
en donde R_3 es como se define en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I).

5

Diversas formas de realización enumeradas de la invención se describen en la presente. Se reconocerá que las características especificadas en cada forma de realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar otras formas de realización de la presente invención.

10

Forma de realización 1. Un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



(I)

15

en donde,

R_1 se selecciona de alquilo C_1-C_3 y halógeno;

R_2 se selecciona de $NHSO_2(CH_2)_nR_3$ o $SO_2NR_5R_6$;

20 n es 0 o 1;

R_3 se selecciona de fenilo opcionalmente sustituido una vez o más de una vez con R_4 ; cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxilo; un sistema anular aromático bicíclico fusionado;

R₄ se selecciona independientemente de halógeno, alcoxiC₁–C₃, ciano, alquiloC₁–C₃, hidroxilo, haloalquiloC₁–C₃, NHC(O)CH₃, haloalcoxiC₁–C₃, SO₂NH(CH₃); y/o dos R₄ en átomos de carbono adyacentes forman un anillo no aromático heterocíclico de 5 o 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo
 5 seleccionado de N, O, o S, donde dicho anillo heterocíclico está fusionado al anillo fenilo y está opcionalmente sustituido con C(O)CH₃;

R₅ se selecciona de H, alquiloC₁–C₃;

R₆ se selecciona de un cicloalquiloC₃–C₆ opcionalmente sustituido una vez o más de una vez con R₇; fenilo opcionalmente sustituido una vez o más de una vez con
 10 halógeno; alquiloC₁–C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo; anillo no aromático heterocíclico de 4 a 6 miembros que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S opcionalmente sustituido una vez o más de una vez con oxo; bencilo;

R₇ se selecciona independientemente de hidroxilo, haloalquiloC₁–C₃, halógeno, alquiloC₁–C₃, C(O)OH, hidroxialquiloC₁–C₃;

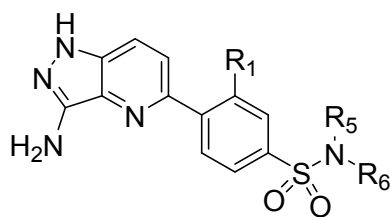
o

R₅ y R₆, junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un anillo no aromático heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S, donde dicho anillo está opcionalmente
 20 sustituido una vez o más de una vez con R₈; un sistema anular bicíclico saturado de 6 a 8 miembros;

R₈ se selecciona independientemente de halógeno; hidroxialquiloC₁–C₃; C(O)NH₂; hidroxilo; haloalquiloC₁–C₃ opcionalmente sustituido con hidroxilo; fenoxi; SO₂alquiloC₁–C₃.

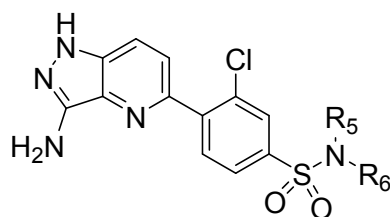
25

Forma de realización 2. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1, de fórmula (II) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



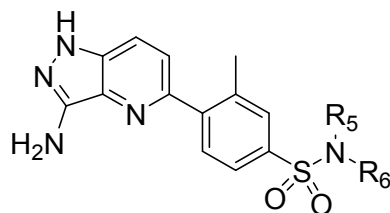
(II).

Forma de realización 3. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1 o 2 de fórmula (IIa) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



(IIa).

Forma de realización 4. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1 o 2 de fórmula (IIb) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



(IIb).

Forma de realización 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 4, en donde

15 R_5 es H o metilo;

R_6 es un cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido una vez o más de una vez con R_7 ; y

R_7 se selecciona independientemente de hidroxilo, haloalquilo C_1-C_3 , halógeno, alquilo C_1-C_3 , hidroxil-alquilo C_1-C_3 .

Forma de realización 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 5, en donde

R_5 es H o metilo;

R_6 es ciclobutilo sustituido una vez o dos veces con R_7 ; y

5 R_7 se selecciona independientemente de hidroxilo, haloalquilo C_1-C_3 , halógeno.

Forma de realización 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 5, en donde

R_5 es H o metilo;

10 R_6 es ciclopentilo sustituido una vez con hidroxil o hidroxialquilo C_1-C_3 .

Forma de realización 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 5, en donde

R_5 es H o metilo;

15 R_6 es ciclohexilo sustituido una vez o dos veces con R_7 ; y

R_7 se selecciona independientemente de hidroxilo o alquilo C_1-C_3 .

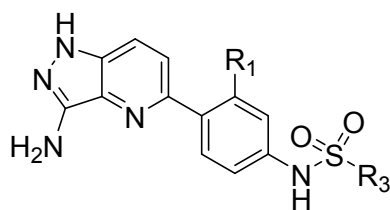
Forma de realización 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 4, en donde R_5 y R_6 , junto con el átomo de N al cual están unidos, forman un anillo no aromático heterocíclico de 5 miembros que está sustituido una vez, dos veces o tres veces con R_8 ;

20

R_8 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxil-alquilo C_1-C_3 .

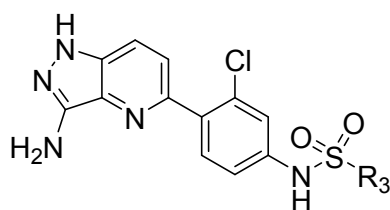
Forma de realización 10. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1

25 de fórmula (III) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



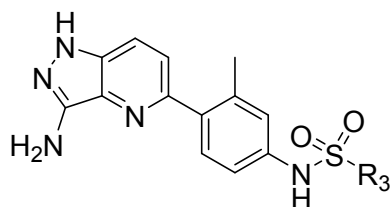
(III).

Forma de realización 11. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 10
 5 de fórmula (IIIa) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



(IIIa).

Forma de realización 12. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 10
 10 de fórmula (IIIb) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable



(IIIb).

Forma de realización 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas
 15 de realización 1 o 10 a 12 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente
 aceptable, en donde

R_3 es fenilo opcionalmente sustituido una vez o más de una vez con R_4 ; y

R_4 se selecciona independientemente de halógeno, alcoxi C_1-C_3 , ciano.

Forma de realización 14. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 13 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde R₃ es fenilo opcionalmente sustituido una vez o más de una vez con halógeno.

- 5 Forma de realización 15. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 1 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, que se selecciona de:

- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida;
- 10 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;
- N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-clorobencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(3,3-difluorociclobutil)bencenosulfonamida;
- 15 N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-metoxibencenosulfonamida;
- N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-fluorobencenosulfonamida;
- 20 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-(3,3-difluorociclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida;
- 25 N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-3,4-difluorobencenosulfonamida;

- N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-sulfonamida;
 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(2-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida;
- 5 N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-cloro-3-fluorobencenosulfonamida;
 N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-2-hidroxiciclohexano-1-sulfonamida;
 N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)ciclohexanosulfonamida;
- 10 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-metil-N-fenilbencenosulfonamida;
 1-((4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;
- 15 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-(3-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida;
 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-(2-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida;
 5-(4-((hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)sulfonil)-2-metilfenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina;
- 20 N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-3-cianobencenosulfonamida;
 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(3-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida;
- 25 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(4,4-dimetilciclohexil)bencenosulfonamida;

- N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-metilbencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-(1-(hidroximetil)ciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida;
- 5 N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida;
- N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-3-clorobencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(1-(hidroximetil)ciclopentil)bencenosulfonamida);
- 10 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)bencenosulfonamida;
- N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-2-hidroxi-5-metilbencenosulfonamida;
- 15 N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-metilfenil)-3-fluorobencenosulfonamida;
- 1-((4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida;
- 20 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(4-metilciclohexil)bencenosulfonamida;
- 1-((4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;
- 25 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-fenilbencenosulfonamida;

- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-ciclohexil-3-metilbencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-ciclohexil-3-metilbencenosulfonamida;
- 5 N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-3-fluorobencenosulfonamida;
- N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-metilfenil)-3-clorobencenosulfonamida;
- N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-3,4-
- 10 diclorobencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(3-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(4-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida;
- 15 N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)bencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-(3-(hidroximetil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-fluoro-N-
- 20 fenilbencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)bencenosulfonamida;
- 5-(2-cloro-4-((hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)sulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina;
- 25 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(3-cloro-2-fluorofenil)bencenosulfonamida;

- N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-sulfonamida;
- 1-((4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)sulfonil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
- 5 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(2,3-diclorofenil)bencenosulfonamida;
- 1-((4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)bencenosulfonamida;
- 10 N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-1-fenilmetanosulfonamida;
- N-(5-(N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)sulfamoyl)-2-metoxifenil)acetamida;
- 15 N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 5-(4-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilsulfonil)-2-clorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-(3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;
- 20 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-(3-hidroxiciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida;
- 1-((4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)-3-(trifluorometil)azetidin-3-ol;
- 25 N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-3-metoxibencenosulfonamida;

- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-(4-hidroxiciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida;
- 5 1-((4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-2-il)metanol;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-bencil-3-clorobencenosulfonamida;
- 10 N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)piridin-3-sulfonamida;
- 5-(2-cloro-4-((3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina;
- 15 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-ter-butil-3-fluorobencenosulfonamida;
- N1-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-N4-metilbenceno-1,4-disulfonamida;
- N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 20 N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-3,4-dimetoxibencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida;
- 25 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(2,3-difluorofenil)bencenosulfonamida;

- N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)naftalen-2-sulfonamida;
- 2-(1-((4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-3-il)etanol;
- 5 N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-3-metilbencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(3-(hidroximetil)ciclobutil)bencenosulfonamida;
- 4-acetil-N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-sulfonamida;
- 10 5-(2-cloro-4-((3-fenoxiazetidin-1-il)sulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina;
- N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;
- 15 2-(4-((4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)sulfonil)piperazin-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(3-clorofenil)bencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-(2-hidroxiciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida;
- 20 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(1,1-dioxidotietan-3-il)bencenosulfonamida; y
- 5-(2-cloro-4-((3-(metilsulfonil)azetidin-1-il)sulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina.

Forma de realización 16. Un compuesto de acuerdo con la forma de realización 15 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, que se selecciona de:

- 5 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1R,2S)-2-hidrox ciclopentil)bencenosulfonamida;
- 10 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida;
- (1S,2R)-N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-2-hidrox ciclohexano-1-sulfonamida;
- (S)-(1-((4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;
- 15 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1R,3S)-3-hidrox ciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1R,2S)-2-hidrox ciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida;
- 20 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1R,3S)-3-hidrox ciclopentil)bencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1R,2R)-2-hidrox ciclopentil)bencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1S,2R)-2-hidrox ciclopentil)bencenosulfonamida;
- 25 (S)-(1-((4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol;

- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1s,3s)-3-(hidroximetil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;
- 5 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida;
- (2R,4R)-1-((4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)sulfonil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida;
- 10 (R)-1-((4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)bencenosulfonamida;
- 15 (1R,2S)-N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-2-hidroxiciclohexano-1-sulfonamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;
- 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida;
- 20 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida;
- (S)-1-((4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-2-il)metanol;
- 25 (S)-1-((4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol;

4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida;

4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida;

- 5 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-(hidroximetil)ciclobutil)bencenosulfonamida; y
4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida.

- 10 Forma de realización 17. Una composición farmacéutica que comprenden una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 16 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

15

Forma de realización 18. Una combinación que comprenden una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 16 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes terapéuticamente activos.

20

Forma de realización 19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 16 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para usar como medicamento.

- 25 Forma de realización 20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 16 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento de una lesión de tendón.

Forma de realización 21. Un compuesto para usar de acuerdo con forma de realización 20, en donde la lesión de tendón es una ruptura parcial de tendón.

- 5 Forma de realización 22. Un compuesto para usar de acuerdo con forma de realización 20, en donde la lesión de tendón es una ruptura total de tendón.

Forma de realización 23. Un compuesto para usar de acuerdo con forma de realización 20 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en
10 donde la lesión de tendón es una degeneración de tendón.

Forma de realización 24. Un compuesto para usar de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 20 a 23 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde el tendón es el tendón de Aquiles.
15

Forma de realización 25. Un compuesto para usar de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 20 a 23 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde el tendón es un tendón del manguito rotador.

20 Forma de realización 26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 16 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento de una lesión de ligamento.

25 Forma de realización 27. Un compuesto para usar de acuerdo con forma de realización 26 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde la lesión de ligamento es una ruptura parcial de ligamento.

Forma de realización 28. Un compuesto para usar de acuerdo con forma de realización 26 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde la lesión de ligamento es una ruptura total de ligamento.

5

Forma de realización 29. Un compuesto para usar de acuerdo con forma de realización 26 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en donde la lesión de ligamento es una degeneración de ligamento.

10 Forma de realización 30. Un compuesto para usar de acuerdo con cualquier forma de realización 19 a 29, en donde el compuesto es 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

15

Forma de realización 31. Un compuesto para usar de acuerdo con cualquier forma de realización 19 a 29, en donde el compuesto es 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

20

Forma de realización 32. Un compuesto para usar de acuerdo con cualquier forma de realización 19 a 29, en donde el compuesto es 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

25

Forma de realización 33. Un compuesto para usar de acuerdo con cualquier forma de realización 19 a 29, en donde el compuesto es 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1R,2S)-2-hidrox ciclopentil)bencenosulfonamida en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

5

Dependiendo de la elección de los materiales iniciales y los procedimientos, los compuestos pueden estar presentes, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, según el número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención incluye todos dichos posibles isómeros, incluidas las mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y formas ópticamente puras. Los isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener configuración *cis* o *trans*. Todas las formas tautoméricas también están incluidas.

Tal como se usan en la presente, los términos “sal” o “sales” se refieren a una sal de adición de ácido o adición de base de un compuesto de la invención. Las “sales” incluyen en particular “sales farmacéuticamente aceptables”. El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no son indeseables desde el punto de vista biológico u otro. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a ellos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido
5 nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico,
10 ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla
15 periódica. En ciertas formas de realización, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas
20 incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula
25 (I), (II) o (III) en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato,

etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/ hidrógenofosfato/ dihidrógenofosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), (II) o (III) en forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, cobre, isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina o trometamina.

Cualquier fórmula dada en la presente también pretende representar formas no marcadas así como formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen estructuras mostradas por las fórmulas proporcionadas en la presente, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloruro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , respectivamente. La invención incluyen diversos compuestos isotópicamente marcados como se define en la presente, por ejemplo aquellos en los cuales están presentes isótopos radioactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los cuales están presentes isótopos no radioactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Dichos compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con ^{14}C), los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), las técnicas de detección o imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos

de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F puede ser particularmente deseable para los estudios PET o SPECT. Los compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por el especialista en el arte o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y las Preparaciones adjuntas, usando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado antes.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de fórmula (I). La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término “factor de enriquecimiento isotópico”, tal como se usa en este documento, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denota como deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio) o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el solvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de fórmula (I) que
5 contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores para enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos conocidos de formación de cocristales. Dichos procedimientos incluyen trituración, calentamiento, cosublimación, cofusión o
10 contacto en solución de compuestos de fórmula (I) con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y el aislamiento de cocristales formados de este modo. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (I).

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “portador farmacéuticamente aceptable” incluye todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, estabilizadores de
20 fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes y similares, y combinaciones de los mismos, como conocen los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049–1070). Excepto en la medida en que
25 cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término “una cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta médica o biológica de un sujeto, por ejemplo, la mejora de los síntomas o el alivio de la afección.

5 Tal como se usa en este documento, el término “sujeto” se refiere a un ser humano.

Tal como se usa en el presente documento, el término “inhibir”, “inhibición” o “inhibiendo” se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma o trastorno dado, o una enfermedad, o una disminución significativa en la actividad
10 basal de una actividad o proceso biológico.

Tal como se usa en el presente documento, el término “tratar”, “tratando” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una forma de realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos).
15 En otra forma de realización, “tratar”, “tratando” o “tratamiento” se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico, incluidos aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En incluso otra forma de realización, “tratar”, “tratando” o “tratamiento” se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible),
20 fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambas.

Tal como se usa en este documento, un sujeto está “en necesidad de” un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en su calidad de vida a partir de dicho tratamiento.

Tal como se usa en este documento, el término “un”, “una”, “el” y “la”, y
25 términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones), deben interpretarse de modo que cubran

tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario aquí o esté claramente contradicho por el contexto.

Todos los métodos descritos en este documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en este documento o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los
5 ejemplos, o el lenguaje ejemplar (por ejemplo, “tal como”) proporcionado en el presente documento pretende simplemente ilustrar mejor la invención y no plantea una limitación del alcance de la invención reivindicada de otro modo.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) de los
10 compuestos de la presente invención puede estar presente en configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, la configuración (*R*), (*S*) o (*R,S*). En ciertas formas de realización, cada átomo asimétrico tiene al menos un 50 % de exceso enantiomérico, al menos un 60 % de exceso enantiomérico, al menos un 70 % de exceso enantiomérico, al menos un 80 % de exceso
15 enantiomérico, al menos un 90 % de exceso enantiomérico, al menos un 95 % de exceso enantiomérico, o al menos un 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*) o (*S*). Los sustituyentes en los átomos con dobles enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en forma *cis*– (*Z*) o *trans*– (*E*).

Por consiguiente, tal como se usa en este documento, un compuesto de la
20 presente invención puede estar en forma de uno de los posibles rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodas), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros se puede separar sobre la base de
25 las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional.

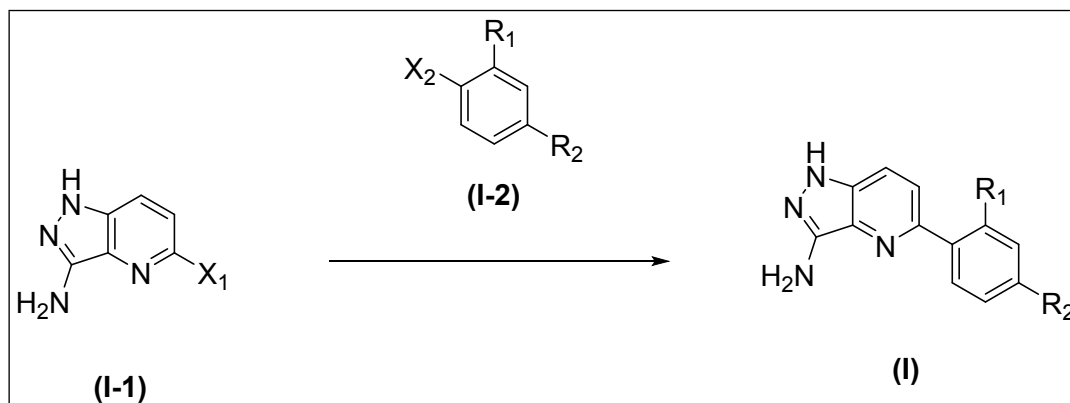
Cualquier racemato resultante de productos finales o intermediarios se puede resolver en antípodas ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

Además, los compuestos de la presente invención, incluidas sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o incluir otros solventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar, inherentemente o por diseño, solvatos con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables) con una o más moléculas de solvente. Dichas moléculas de solvente son aquellas usadas comúnmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de solvente es agua.

Los compuestos de la presente invención, que incluyen sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar, inherentemente o por diseño, polimorfos.

Típicamente, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas proporcionados a continuación.

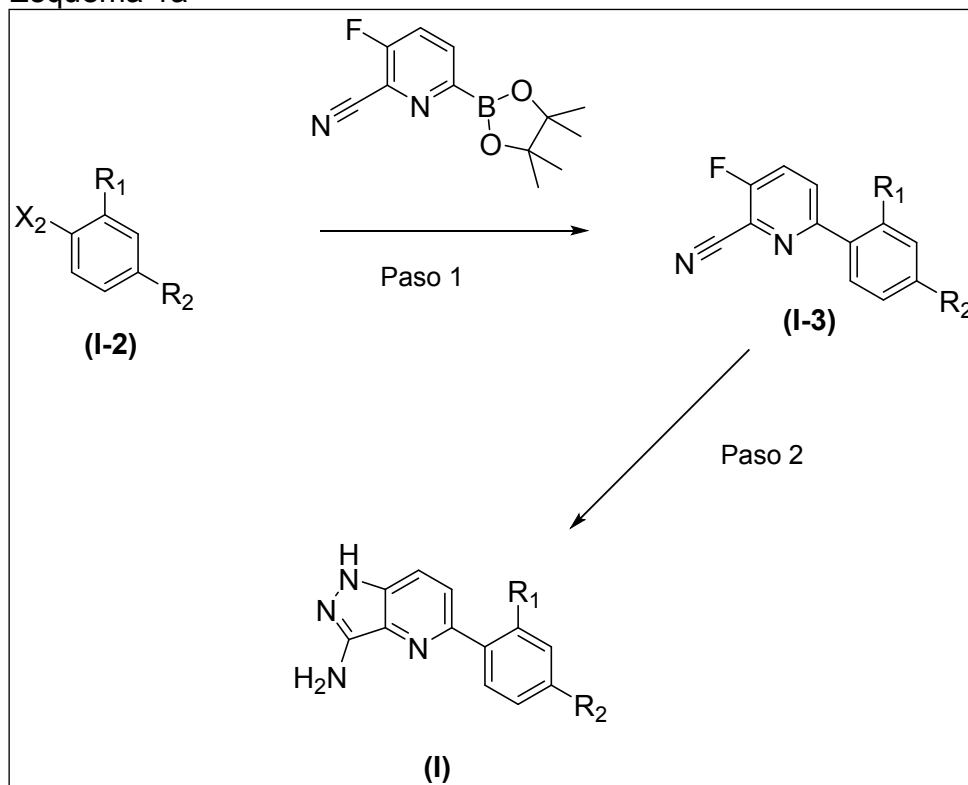
Esquema 1



Un compuesto de fórmula (I), en donde R_1 y R_2 son como se define en la presente, se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 1 acoplando un compuesto de fórmula (I-1) en donde X_1 es un halógeno, por ejemplo cloro, con un compuesto de fórmula (I-2) en donde R_1 y R_2 son como se define en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I) y X_2 es un halógeno o un derivado de ácido borónico en presencia de un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano, acetonitrilo, y un catalizador adecuado, preferiblemente un catalizador basado en paladio, tal como, por ejemplo, dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) o tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) ($\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$). Cuando X_2 es un derivado de ácido borónico, tal como, por ejemplo, pinatolato de ácido borónico, el acoplamiento se puede realizar en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de sodio. Cuando X_2 es un halógeno, tal como, por ejemplo, bromuro, el acoplamiento se puede realizar en presencia de un estanano, tal como, por ejemplo, hexametilditina.

Los compuestos de fórmula (I-1) y (I-2) se pueden obtener como se describe en los esquemas y ejemplos a continuación.

Esquema 1a



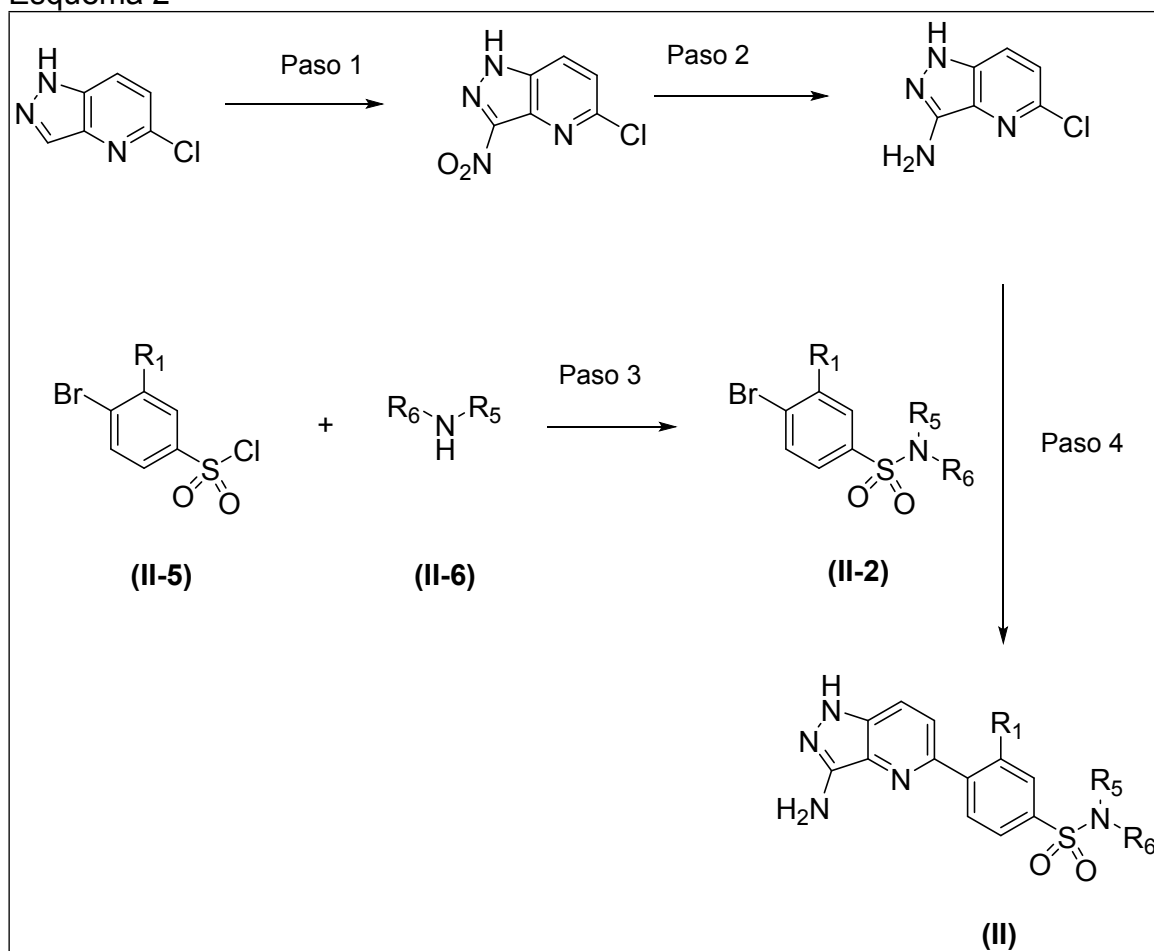
Un compuesto de fórmula (I), en donde R₁ y R₂ son como se define en la presente, se puede preparar de acuerdo con el Esquema 1a llevando a cabo los siguientes pasos:

Paso 1: Un compuesto de fórmula (I-3), en donde R₁ y R₂ son como se define en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I), se puede obtener acoplando un compuesto de fórmula (I-2), en donde R₁ y R₂ son como se define en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I) y en donde X₂ es un halógeno, por ejemplo bromo, con 3-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo en presencia de un solvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo, una base adecuada, por ejemplo carbonato de potasio, y un catalizador adecuado, por ejemplo dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (PdCl₂(dppf)).

Paso 2: Un compuesto de fórmula (I), en donde R_1 y R_2 son como se define en la presente, se puede obtener tratando un compuesto de fórmula (I-3), en donde R_1 y R_2 son como se define en la presente en relación con un compuesto de fórmula (I), con una solución que contiene hidrazina en un solvente adecuado, por ejemplo etanol.

3-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo se puede obtener como se describe en los esquemas y ejemplos a continuación.

Esquema 2



10

Un compuesto de fórmula (II), en donde R_1 , R_5 y R_6 son como se define en la presente, se puede preparar de acuerdo con el Esquema 2 llevando a cabo los siguientes pasos:

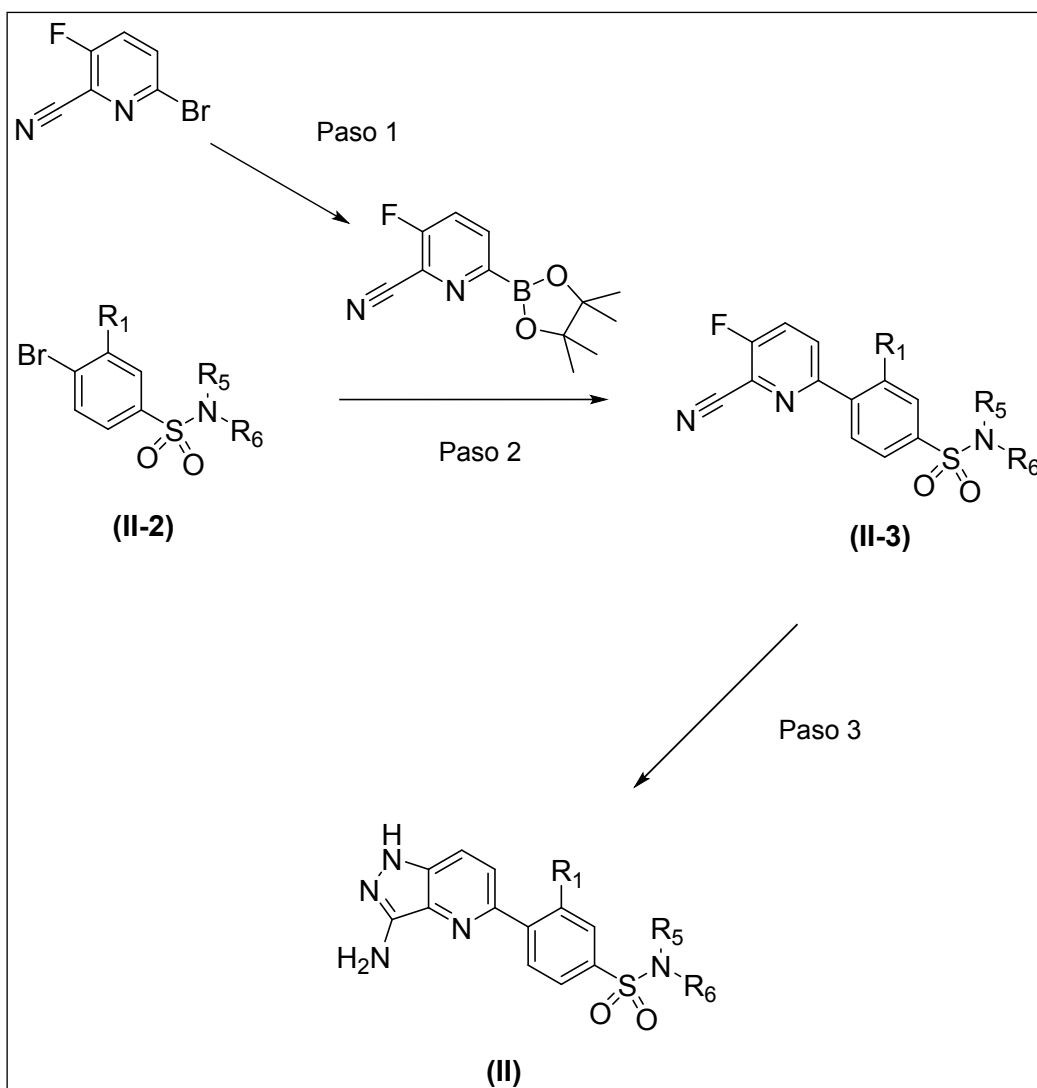
Paso 1: 5-cloro-3-nitro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina se puede obtener tratando 5-cloro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina con un agente de nitración tal como, por ejemplo, ácido nítrico en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico.

5 Paso 2: 5-cloro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina se puede obtener por hidrogenación de 5-cloro-3-nitro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina en presencia de un agente de hidrogenación adecuado, por ejemplo H_2 , en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo paladio sobre carbono, en un solvente adecuado, por ejemplo metanol.

10 Paso 3: Un compuesto de fórmula (II-2), en donde R_1 , R_5 y R_6 son como se define en la presente, se puede obtener acoplando un compuesto de fórmula (II-5), en donde R_1 es como se define en la presente, con un compuesto de fórmula (II-6), en donde R_5 y R_6 son como se define en la presente, en presencia de una base adecuada, por ejemplo diisopropiletilamina, en un solvente adecuado, por ejemplo
15 diclorometano o piridina.

Paso 4: 5-cloro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina se acopla a un compuesto de fórmula (II-2), en donde R_1 , R_5 y R_6 son como se define en la presente, en presencia de un estanano, tal como, por ejemplo, hexametilditina, en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0)
20 ($Pd(Ph_3)_4$), en presencia de un solvente adecuado, por ejemplo dioxano, para proporcionar un compuesto de fórmula (II) en donde R_1 , R_5 y R_6 son como se define en la presente.

Esquema 2a



Un compuesto de fórmula (II), en donde R_1 , R_5 y R_6 son como se define en la presente, se puede preparar de acuerdo con el Esquema 2a llevando a cabo los siguientes pasos:

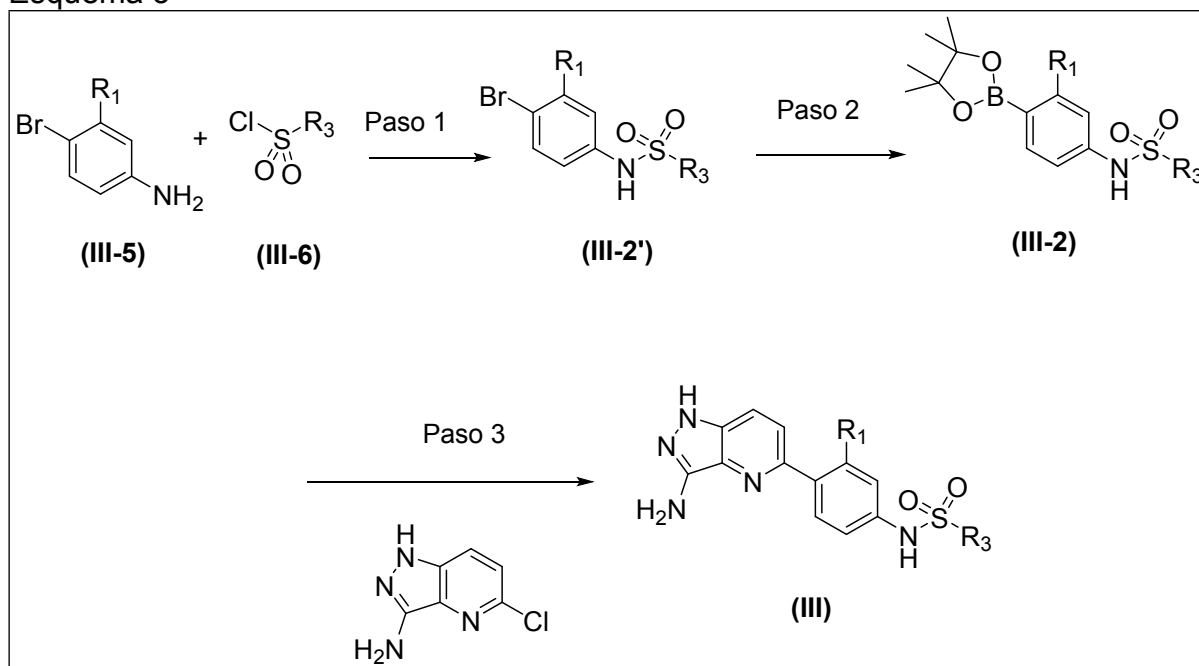
Paso 1: 3-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo se puede obtener a partir de 6-bromo-3-fluoropicolinonitrilo en presencia de un agente de boronación tal como, por ejemplo, bis(pinacolato)diboro, en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano, en presencia de una base adecuada, por ejemplo acetato de potasio.

Paso 2: Un compuesto de fórmula (II-3), en donde R_1 , R_5 y R_6 son como se define en la presente, se puede obtener haciendo reaccionar 3-fluoro-6-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo con un compuesto de fórmula (II-2), en donde R_1 , R_5 y R_6 son como se define en la presente (que se puede obtener como se describe en el Esquema 2), en presencia de un solvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo, una base adecuada, por ejemplo carbonato de potasio, y un catalizador adecuado, por ejemplo dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$).

Paso 3: Un compuesto de fórmula (II), en donde R_1 , R_5 y R_6 son como se define en la presente, se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II-3), en donde R_1 , R_5 y R_6 son como se define en la presente, con una solución que contiene hidrazina en un solvente adecuado, por ejemplo etanol.

Esquema 3



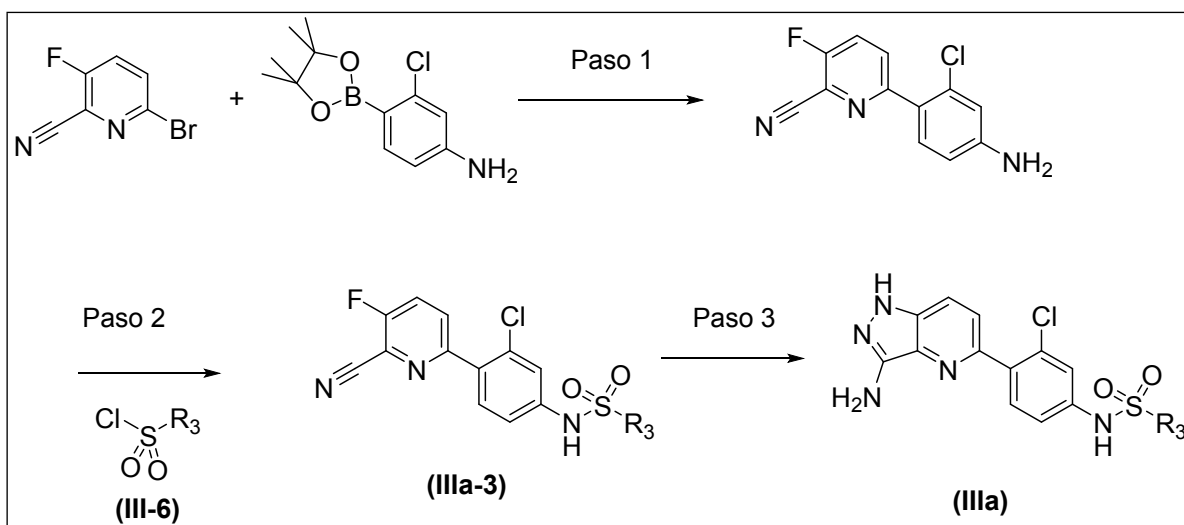
Un compuesto de fórmula (III), en donde R_1 y R_3 son como se define en la presente, se puede preparar de acuerdo con el Esquema 3 llevando a cabo los siguientes pasos:

Paso 1: Un compuesto de fórmula (III-2'), en donde R_1 y R_3 son como se define en la presente, se puede obtener acoplando un compuesto de fórmula (III-5), en donde R_1 es como se define en la presente, con un compuesto de fórmula (III-6), en donde R_3 es como se define en la presente, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina, en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano o piridina.

Paso 2: Un compuesto de fórmula (III-2), en donde R_1 y R_3 son como se define en la presente, se puede obtener tratando un compuesto de fórmula (III-2'), en donde R_1 y R_3 son como se define en la presente, con un agente de boronación adecuado, tal como, por ejemplo, bis(pinacolato)diboro, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, acetato de potasio, y un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) y un ligando adecuado tal como, por ejemplo, triciclohexilfosfina (PCy_3).

Paso 3: Un compuesto de fórmula (III), en donde R_1 y R_3 son como se define en la presente, se puede obtener tratando un compuesto de fórmula (III-2), en donde R_1 y R_3 son como se define en la presente, con 5-cloro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina, que se puede obtener como se describe en el Esquema 2, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, y un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$), en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo.

Esquema 3a



Un compuesto de fórmula (IIIa), en donde R_3 es como se define en la presente, se puede preparar de acuerdo con el Esquema 3a llevando a cabo los siguientes

5 pasos:

Paso 1: 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo se puede obtener combinando 6-bromo-3-fluoropicolinonitrilo con 3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina en presencia de un solvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo, una base adecuada, por ejemplo carbonato de potasio, y un catalizador

10 adecuado, por ejemplo dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$).

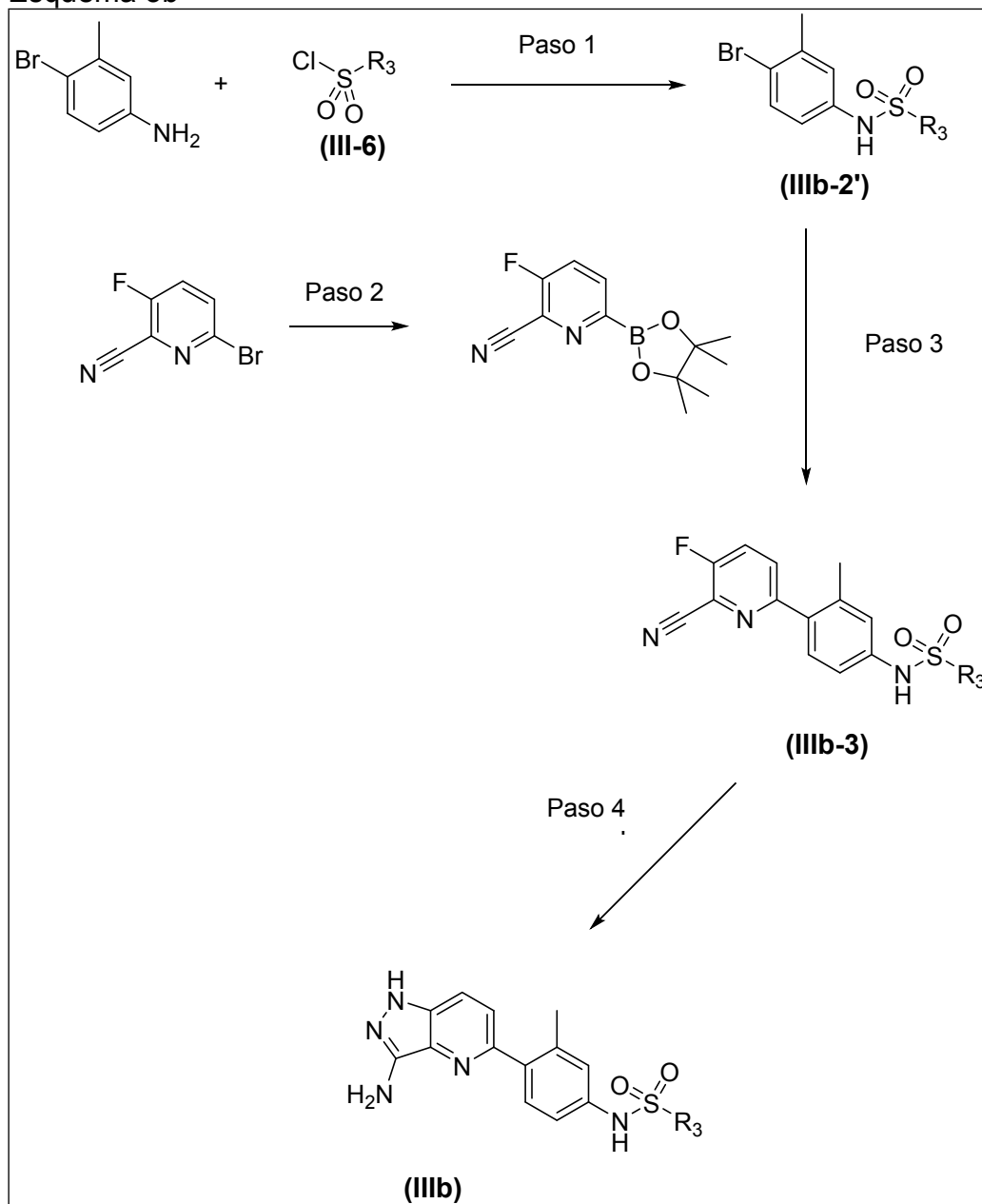
Paso 2: Un compuesto de fórmula (IIIa-3), en donde R_3 es como se define en la presente, se puede obtener tratando 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo con un compuesto de fórmula (III-6), en donde R_3 es como se

15 define en la presente, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina, en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano o piridina.

Paso 3: Un compuesto de fórmula (IIIa), en donde R_3 es como se define en la presente, se puede obtener tratando un compuesto de fórmula (IIIa-3) con una

20 solución que contiene hidrazina en un solvente adecuado, por ejemplo etanol.

Esquema 3b



- 5 Un compuesto de fórmula (IIIb), en donde R_3 es como se define en la presente, se puede preparar de acuerdo con el Esquema 3b llevando a cabo los siguientes pasos:

Paso 1: Un compuesto de fórmula (IIIb-2'), en donde R_3 es como se define en la presente, se puede obtener tratando 4-bromo-3-metilanilina con un compuesto de

fórmula (III-6), en donde R_3 es como se define en la presente, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina, en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano o piridina.

Paso 2: 3-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo se puede obtener tratando 6-bromo-3-fluoropicolinonitrilo con un agente de boronación adecuado, tal como, por ejemplo, bis(pinacolato)diboro, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, acetato de potasio, en un solvente adecuado, por ejemplo dioxano.

Paso 3: Un compuesto de fórmula (IIIb-3), en donde R_3 es como se define en la presente, se puede obtener acoplando 3-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo con un compuesto de fórmula (IIIb-2'), en donde R_3 es como se define en la presente, en presencia de un solvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo, una base adecuada, por ejemplo carbonato de potasio, y un catalizador adecuado, por ejemplo dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$).

Paso 4: Un compuesto de fórmula (IIIb), en donde R_3 es como se define en la presente, se puede obtener tratando un compuesto de fórmula (IIIb-3) con una solución que contiene hidrazina en un solvente adecuado, por ejemplo etanol.

Los compuestos de fórmula (I-1), (I-3), (II-3), (IIIa-3), (IIIb-3) como se define en la presente son útiles en la preparación de compuestos de la invención, por ejemplo, compuestos de Fórmula (I). Así, en un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-1), (I-3), (II-3), (IIIa-3), (IIIb-3) o sales del mismo. En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I-1), (I-3), (II-3), (IIIa-3), (IIIb-3) o sales del mismo en la elaboración de un compuesto de fórmula (I).

La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en la que se usa un producto intermedio obtenible en cualquier paso del mismo

como material de partida y se llevan a cabo los pasos restantes, o en la que los materiales de partida se forman *in situ* en las condiciones de reacción, o en la que los componentes de la reacción se utilizan en forma de sus sales o material ópticamente puro.

- 5 Los compuestos de la invención y los intermediarios también se pueden convertir uno en el otro de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente
10 aceptable, que comprende los pasos de:

 a) acoplar un compuesto de fórmula (I-1) como se define aquí con un compuesto de fórmula (I-2) para proporcionar un compuesto de fórmula (I) como se define aquí;

 b) recuperar el compuesto de fórmula (I) así obtenible en forma libre o en
15 forma de sal farmacéuticamente aceptable.

 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, que comprende los pasos de:

 a) tratar un compuesto de fórmula (I-3) como se define aquí con hidracina;
20 b) recuperar el compuesto de fórmula (I) así obtenible en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en forma libre
25 o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización adicional, la composición comprende al menos dos vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos en el

presente documento. Para los fines de la presente invención, a menos que se designe de otro modo, los solvatos e hidratos generalmente se consideran composiciones. Preferiblemente, los vehículos farmacéuticamente aceptables son estériles. La composición farmacéutica puede formularse para vías de
5 administración particulares, tales como administración peritendinosa, administración intratendinosa o administración transdérmica.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o
10 emulsionantes, promotores de soluciones, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1–75 %, o contienen aproximadamente 1–50 %,
15 del ingrediente activo. La sacarosa acetato isobutirato (SAIB) y el etanol se pueden usar en formulaciones inyectables que comprenden el compuesto de la invención.

La presente invención también se refiere, en una forma de realización particular adicional, a formulaciones de liberación sostenida en forma de formulaciones de micropartículas (especialmente para inyección) que comprenden
20 como ingrediente activo (sustancia farmacéutica) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más polímeros de polilactida–co–glicolida (PLGA).

La sustancia farmacológica se incorpora aquí en una matriz de polímero biodegradable que consiste en dos o más polímeros de polilactida–co–glicolida
25 (PLGA) diferentes. Los PLGA tienen una relación de monómero de lactida / glicolida de 100:0 a 0:100, preferiblemente de 75:20 a 20:75, más preferiblemente de 50:50.

Preferiblemente, el o los PLGA tienen un peso molecular en el rango de aproximadamente 10 a 70 kDa.

Preferiblemente, la formulación de micropartículas contiene un copolímero de DL-lactida y glicolida en una relación molar de 50:50 hasta una relación molar de 75:25, con una viscosidad inherente que varía de 0.15 a 0.60 dL/g con un grupo
5 final éster o ácido, ya sea ramificado o lineal, o una combinación de ambos copolímeros más la sustancia farmacológica. La sustancia farmacológica incorporada en las micropartículas oscila preferiblemente entre 1 y 25 %, en particular entre 2 y 10 % (p/p). Las micropartículas están formuladas para tener un
10 rango de masa media preferiblemente de 5 a 100, por ejemplo de 5 a 25 micrones. La población de micropartículas está formulada para administrarse a través de agujas de calibre 22 o mayor.

Se pueden agregar excipientes adicionales a las formulaciones de micropartículas, tales como, pero sin limitaciones, carboximetilcelulosa sódica,
15 manitol o poloxámero, o combinaciones de dos o todos ellos, para lograr la isotonicidad y promover el uso de jeringa.

La formulación de micropartículas se puede fabricar de acuerdo con los siguientes pasos del método (a) a (e):

(a) Disolver la sustancia farmacológica en una solución orgánica de copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) que comprende un solvente orgánico
20 o una mezcla de solventes para producir una solución de fármaco;

(b) Tratar la solución de sustancia farmacológica-PLGA para eliminar el solvente de modo que permanezca en una cantidad de 10 000 ppm o menos, por ejemplo de 100 a 5 000 ppm, por ejemplo utilizando una cámara de calentamiento;
25 y emulsionando la solución resultante en microgotas agregándola a una fase acuosa que contenga un emulsionante adecuado, como alcohol polivinílico, por ejemplo en una cantidad de 0.5 a 2 % en peso, tal como 1 % en peso;

(c) Preferiblemente recolectar las micropartículas de liberación controlada o sostenida usando filtración al vacío o preferiblemente centrifugación;

(d) Preferiblemente usar un segundo paso de secado para eliminar los solventes residuales, especialmente liofilización; y

- 5 (e) Preferiblemente tamizar las micropartículas de liberación controlada o sostenida recolectadas usando un tamiz, por ejemplo un tamiz de 150 micrones.

Los solventes orgánicos particulares utilizados como solventes primarios para la preparación de micropartículas en el Paso (a) son, por ejemplo, diclorometano (DCM) y acetato de etilo (EA) solos o en combinación o en
10 combinación con metanol (MeOH) y/o dimetilsulfóxido (DMSO), por ejemplo, el volumen de DCM en la mezcla de DCM/EA puede oscilar entre el 5 % y el 50 %.

Los compuestos de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo la inducción de marcadores tendinosos, tales como escleraxis,
15 tenomodulina y/o genes de matriz extracelular (ECM) corriente abajo, como el colágeno tipo 1a2, por ejemplo tal como se indica en las pruebas *in vitro* y *ex vivo* que se proporcionan en los ejemplos, y por lo tanto están indicados para terapia o para uso como productos químicos de investigación, por ejemplo como compuestos de herramientas.

20 Los compuestos particularmente interesantes de la invención tienen una buena potencia en los ensayos biológicos descritos en el presente documento. En otro aspecto, deben tener un perfil de seguridad favorable. En otro aspecto, deben poseer propiedades farmacocinéticas favorables. Además, el candidato a fármaco ideal estará en una forma estable, no higroscópica y fácil de formular.

25 Se descubrió que los compuestos de la invención tienen propiedades inductoras de escleraxis. La escleraxis es un factor de transcripción específico de células tendinosas. Según la literatura, la escleraxis parece actuar temprano en la

vía de diferenciación de las células tendinosas, es un marcador de progenitores de células tendinosas (células madre tendinosas) y de tenocitos en maduración *in vivo*. Por lo tanto, sin querer limitarse a una teoría, se piensa que estas propiedades son indicativas de que los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar

5 lesiones de tendones y/o ligamentos.

La inducción de escleraxis puede medirse mediante los ensayos *in vitro* y *ex vivo* descritos en los ejemplos.

Los compuestos preferidos de la invención también tienen propiedades inductoras de tenomodulina y colágeno tipo I (Col1a2). Se ha demostrado que los

10 genes de tenomodulina (Tnmd) están enriquecidos en células tendinosas y se asocian con tenogénesis, mientras que un aumento en el colágeno tipo I (Col1a2) tendinoso es secundario a la diferenciación tenogénica y es necesario para una curación adecuada. Por lo tanto, sin querer limitarse a una teoría, se piensa que estas propiedades son indicativas de que los compuestos de la invención pueden

15 ser útiles para tratar lesiones de tendones y/o ligamentos.

La inducción de tenomodulina y colágeno tipo I (Col1a2) se puede medir mediante los ensayos *ex vivo* descritos en los Ejemplos.

Teniendo en cuenta su actividad como inductores de escleraxis, los compuestos de fórmula (I) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable,

20 son útiles en el tratamiento de afecciones que responden (es decir, especialmente de una manera terapéuticamente beneficiosa) a la inducción de escleraxis, tales como en las lesiones de tendones y/o ligamentos.

Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de lesiones de tendones y/o ligamentos. Pueden ser útiles en el

25 tratamiento de lesiones de tendones crónicas, que pueden conducir a la degeneración del tendón. También pueden ser útiles en el tratamiento de la degeneración del tendón. Pueden ser útiles en el tratamiento de las lesiones

agudas del tendón, como la ruptura parcial o total del tendón. Pueden ser útiles en el tratamiento de lesiones crónicas del ligamento, que pueden conducir a la degeneración del ligamento. También pueden ser útiles en el tratamiento de la degeneración del ligamento. Pueden ser útiles en el tratamiento de las lesiones agudas del ligamento, como la ruptura parcial o total del ligamento. La ruptura parcial o total de tendones y ligamentos se puede determinar mediante técnicas conocidas por los expertos, como IRM (imagen por resonancia magnética) o ultrasonido.

Por lo tanto, como una forma de realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en terapia. En una forma de realización adicional, la terapia es para una enfermedad que puede tratarse por inducción de escleraxis. En otra forma de realización, la enfermedad se selecciona de la lista mencionada anteriormente, adecuadamente lesiones de tendones y/o ligamentos, más adecuadamente ruptura parcial de tendones y/o ligamentos, ruptura total de tendones y/o ligamentos, o degeneración de tendones y/o ligamentos.

Las lesiones de tendones y ligamentos pueden ser identificadas por un médico experto utilizando técnicas como IRM (imagen por resonancia magnética) y ultrasonido.

Por lo tanto, como una forma de realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para uso en terapia. En una forma de realización adicional, la terapia es para una enfermedad que puede tratarse por inducción de escleraxis. En otra forma de realización, la enfermedad se selecciona de la lista mencionada anteriormente, adecuadamente lesiones de tendones y/o ligamentos, más adecuadamente ruptura parcial de tendones y/o ligamentos, ruptura total de tendones y/o ligamentos, o degeneración de tendones y/o ligamentos.

En otra forma de realización, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad que se trata por inducción de escleraxis, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización adicional, la enfermedad se selecciona de la lista mencionada anteriormente, adecuadamente lesiones de tendones y/o ligamentos, más adecuadamente ruptura parcial de tendones y/o ligamentos, ruptura total de tendones y/o ligamentos, o degeneración de tendones y/o ligamentos.

Por lo tanto, como una forma de realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, para la elaboración de un medicamento. En una forma de realización adicional, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad que puede tratarse por inducción de escleraxis. En otra forma de realización, la enfermedad se selecciona de la lista mencionada anteriormente, adecuadamente lesiones de tendones y/o ligamentos, más adecuadamente ruptura parcial de tendones y/o ligamentos, ruptura total de tendones y/o ligamentos, o degeneración de tendones y/o ligamentos.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida para usar en el tratamiento de lesiones de tendones.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida para usar en el tratamiento de lesiones de ligamentos.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-N,3-

dimetilbencenosulfonamida para usar en el tratamiento de la ruptura parcial de tendones, ruptura total de tendones o degeneración de tendones.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida para usar en el tratamiento de la ruptura parcial de ligamentos, ruptura total de ligamentos o degeneración de ligamentos.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida para usar en el tratamiento de lesiones de tendones.

En una forma de realización de la presente invención, se proporciona 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida para usar en el tratamiento de lesiones de ligamentos.

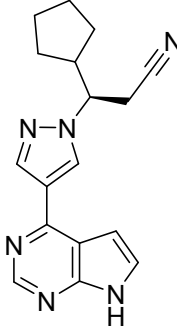
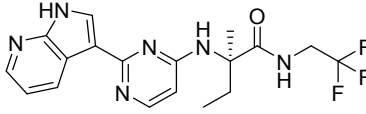
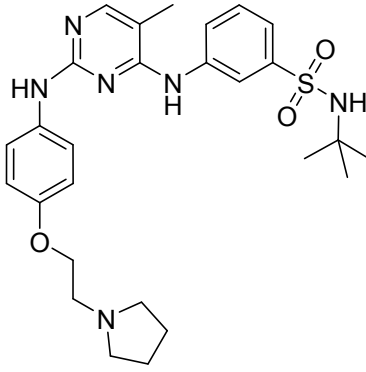
En una forma de realización de la presente invención, se proporciona 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida para usar en el tratamiento de la ruptura parcial de tendones, ruptura total de tendones o degeneración de tendones.

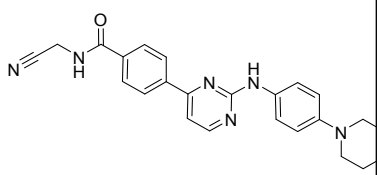
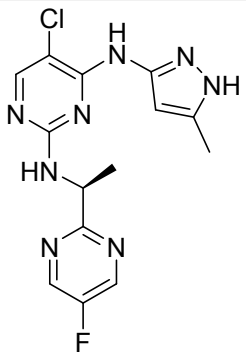
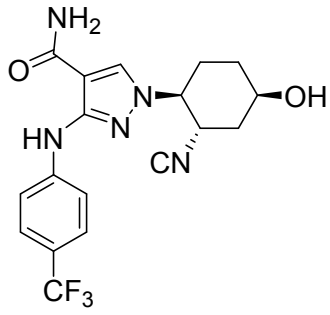
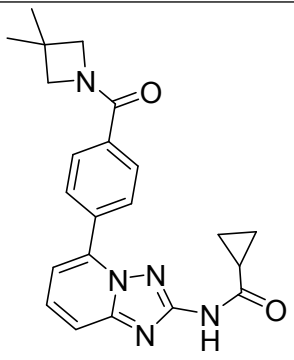
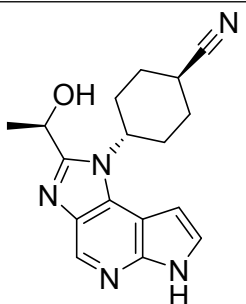
En una forma de realización de la presente invención, se proporciona 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida para usar en el tratamiento de la ruptura parcial de ligamentos, ruptura total de ligamentos o degeneración de ligamentos.

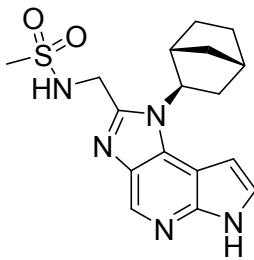
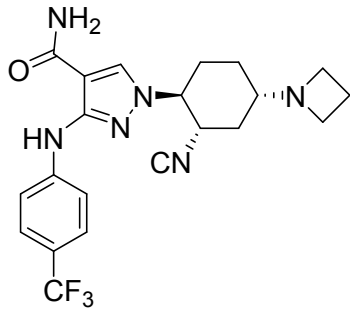
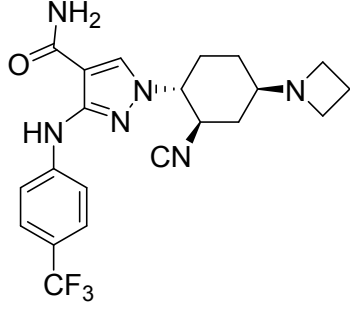
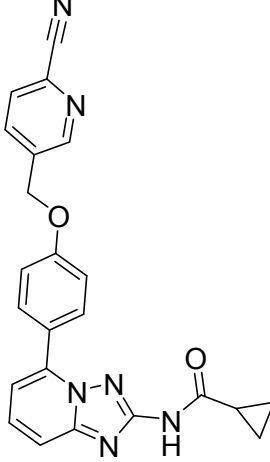
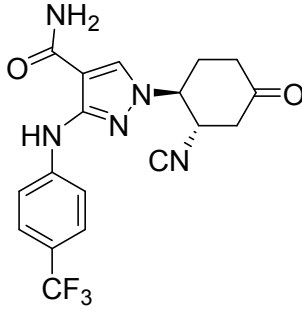
En una forma de realización de la presente invención, el tendón es el tendón de Aquiles. En otra forma de realización, el tendón es un tendón del manguito rotador.

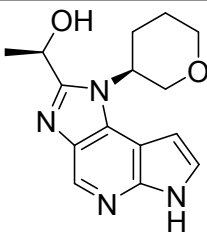
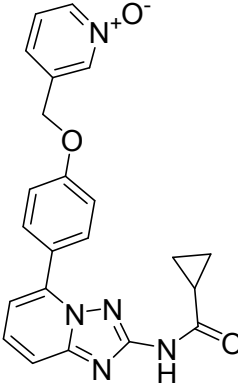
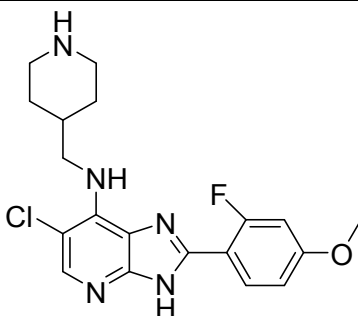
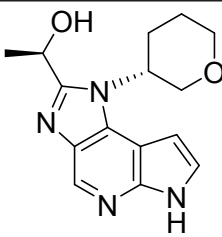
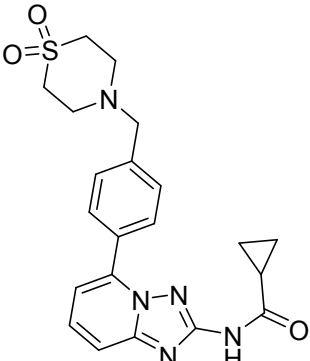
Además, los compuestos mostrados en la Tabla 1 como inductores de escleraxis y otros genes relacionados con los tendones (tenomodulina y colágeno) también pueden ser útiles en el tratamiento de lesiones de tendones y/o ligamentos.

- Así, en una forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de la Tabla 1 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento de lesiones de tendones y/o ligamentos.

	Scx- Luc (EC ₅₀ uM)	Ex vivo SCX (EC ₅₀ uM)	Ex vivo Tnm d (EC ₅₀ uM)	Ex vivo Col1a2 (EC ₅₀ uM)	JAK 1 (IC ₅₀ uM)	JAK 2 (IC ₅₀ uM)	JAK 3 (IC ₅₀ uM)	TYK 2 (IC ₅₀ uM)
	0.12	3.13	0.74	2.64	1E-3	2E-3	0.2	6E-3
	0.03	1.65	1.77	0.88	0.02	0.13	0.01	1.5
	0.62	n.d.	n.d.	n.d.	0.02	8E-3	1.5	0.31

	0.12	3.92	3.27	4.67	0.02	0.02	0.21	0.03
	8E-3	3.37	3.30	2.61	2E-4	7E-4	0.06	2E-3
	2.06	5.65	3.82	3.97	4E-3	0.15	10	0.11
	1.42	3.56	3.69	3.62	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	2.69	4.27	6.38	6.62	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

	0.18	3.22	4.57	3.76	$1\text{E}-3$	0.19	0.95	0.14
	2.05	1.16	0.08	0.42	0.04	2.7	10	1.8
	0.40	5.63	5.76	3.65	$2\text{E}-3$	0.24	10	0.12
	0.22	5.77	1.31	0.90	$1\text{E}-3$	0.03	0.38	0.11
	1.24	0.85	4.83	0.94	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

	0.82	3.31	4.19	4.32	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	0.02	0.36	5.99	0.40	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	0.51	0.47	0.08	1.15	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	1.34	0.08	6.11	4.66	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	4.32	5.34	6.93	5.01	0.05	0.46	9.4	0.78

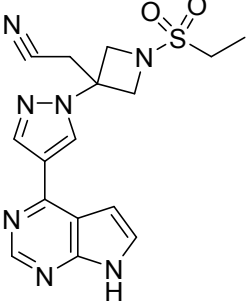
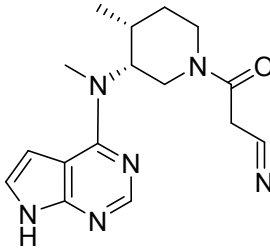
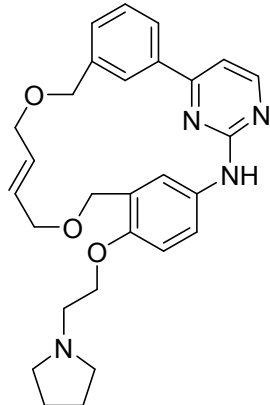
	0.30	2.49	2.52	1.78	7E-4	0.004	0.25	0.03
	0.37	1.46	1.26	2.75	4E-3	0.03	0.02	0.23
	1.06	3.32	6.71	3.11	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Tabla 1

n.d.: no determinado

Los compuestos mostrados en la Tabla 1 también exhiben actividad bioquímica como inhibidores de JAK1, JAK2, JAK3 y/o TYK2.

Los ensayos usados para medir la actividad de JAK1, JAK2, JAK3 y/o TYK2 se describen a continuación:

Se estableció un panel de selectividad de quinasas que mide la fosforilación de péptidos de sustrato para Jak1 humana recombinante (aa 866–1154), Jak2 (aa808–1132), Jak3 (aa811–1124) y Tyk2 (aa888–1187). La tecnología usada para el ensayo descrito se basa en la separación y cuantificación de sustrato y producto

en un campo eléctrico. En el transcurso de la reacción de quinasa, el sustrato de péptido es fosforilado por una quinasa. La transferencia de un residuo de fosfato también causa la introducción de dos cargas negativas adicionales y por ende un cambio en la carga neta del fosfopéptido en comparación con el péptido no fosforilado. Debido a esta diferencia en la carga, los péptidos fosforilados y no fosforilados migran con diferentes velocidades en un campo eléctrico.

En el método aplicado, esta separación se lleva a cabo dentro de un chip que contiene un sistema capilar complejo para el análisis simultáneo de 12 muestras ("12-sipper chip", Caliper Technologies Corp., Mountain View, EE. EE.). A fin de permitir la detección y cuantificación de los péptidos en el sistema capilar, los péptidos llevan un marcador fluorescente (fluoresceína). Con este marcador, los péptidos se pueden cuantificar por intensidad de fluorescencia a través del sistema de láser y detección del instrumento (LC3000, Caliper Life Sciences).

Los ensayos se realizaron en placas de ensayo de microtitulación de 384 cavidades y bajo volumen, en un volumen de reacción final de 9 μ l. Las curvas de respuesta a la dosis se generaron incubando 3 nM de cada quinasa junto con 2 μ M de un péptido de sustrato marcado en forma fluorescente específico para cada enzima (sustrato de Jak1 y Jak3 FITC-Ahx-KKSRGDYMTMQIG-NH₂, sustrato de Jak2 y Tyk2 5(6)-carboxifluoresceína-Ahx-GGEEEEYFELVKKKK) en 50 mM Hepes pH 7.5, 0.02% Tween 20, 0.02% BSA, 1 mM DTT, 10 μ M Na₃VO₄, 10 mM β -glicerolfosfato, concentraciones específicas de MgCl₂ (Jak1 12 mM, Jak2 y Tyk2 9 mM, Jak3 1.5 mM) y 45 μ M ATP durante 60 minutos a 30 °C en presencia o ausencia del compuesto diluido en DMSO. La reacción de quinasa se terminó agregando 15 μ l de tampón de DETENCIÓN (100 mM HEPES pH 7.5, 5% DMSO, 0.1% reactivo de recubrimiento de calibre, 10 mM EDTA y 0.015% Brij35).

Las placas con reacciones de quinasa terminadas se transfirieron a la estación de trabajo Caliper LC3000 (Caliper Technologies Corp., Mountain View,

EE. UU.) para su lectura. La cantidad relativa de péptido fosforilado, r , se calculó usando las alturas del pico de sustrato, s , y el pico del producto, p : $r = p/(p+s)$.

Con respecto a su actividad bioquímica mostrada en la Tabla 1, y sin desear limitarse a ninguna teoría, se postula que la inhibición de JAK1 y/o JAK2 y/o JAK3 y/o TYK2 puede tener un efecto positivo en las lesiones de tendones y/o ligamentos.

Por lo tanto, en una forma de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto inhibidor de JAK1 para el tratamiento de lesiones de tendones.

En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto inhibidor de JAK1 para el tratamiento de lesiones de ligamentos.

10 En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto inhibidor de JAK2 para el tratamiento de lesiones de tendones.

En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto inhibidor de JAK2 para el tratamiento de lesiones de ligamentos.

En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto inhibidor de JAK3 para el tratamiento de lesiones de tendones.

En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto inhibidor de JAK3 para el tratamiento de lesiones de ligamentos.

En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto inhibidor de TYK2 para el tratamiento de lesiones de tendones.

20 En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto inhibidor de TYK2 para el tratamiento de lesiones de ligamentos.

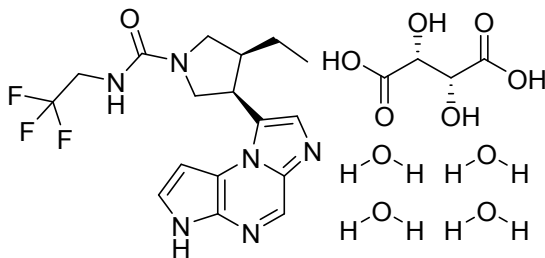
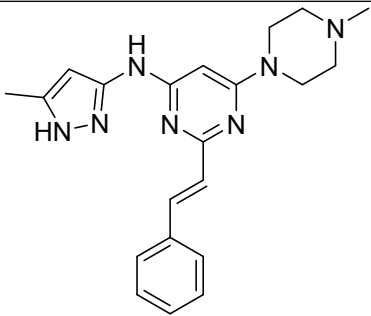
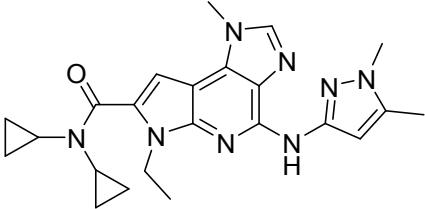
En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto inhibidor de JAK1/TYK2 para el tratamiento de lesiones de tendones.

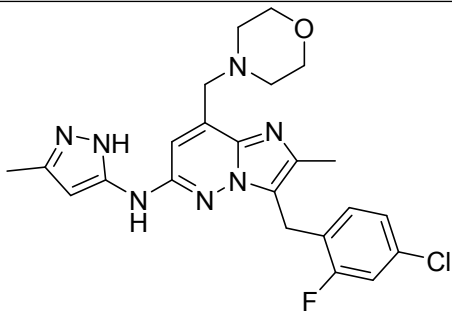
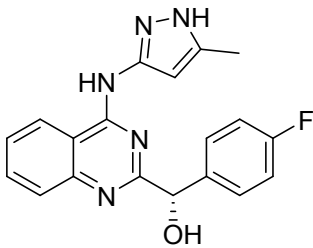
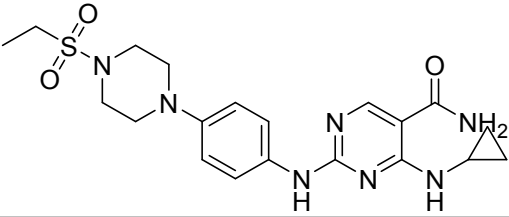
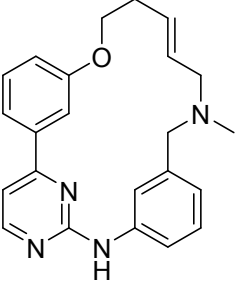
En otra forma de realización, la invención se refiere al uso de un compuesto inhibidor de JAK1/TYK2 para el tratamiento de lesiones de ligamentos.

Con respecto a su actividad conocida como inhibidores de JAK, los siguientes compuestos mostrados en la Tabla 2 también pueden ser útiles en el

tratamiento de lesiones de tendones y/o ligamentos. Así, en una forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de la Tabla 2 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento de lesiones de tendones y/o ligamentos.

5

Compuesto	Estructura
Upadacitinib	
ENMD-2076 ((E)-N-(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-estirilpirimidin-4-amina)	
JTE-052 (de la compañía japonesa Tobacco International, LEO Pharma)	Estructura desconocida
R-333 (de Rigel)	Estructura desconocida
BMS-911543 (N,N-diciclopropil-4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-7-carboxamida)	

gandotinib	
PF-06263276 (de Pfizer)	Estructura desconocida
INCB-52793 (de Incyte)	Estructura desconocida
AC-410 ([[(S)-(4-fluorofenil)(4-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)quinazolin-2-il)metanol])]	
cerdulatinib	
TG-02, también conocido como SB-1317 de Tragara Pharmaceuticals	
LS-104 (de Aegera Therapeutics)	Estructura desconocida
peficitinib	Estructura desconocida
itacitinib	Estructura desconocida
R-348 (de Rigel)	Estructura desconocida
ganetespib	Estructura desconocida

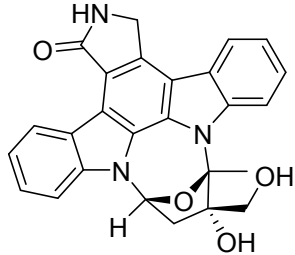
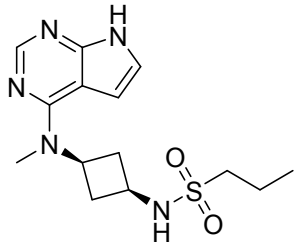
lestaurtinib	
PF-04965842 (de Pfizer)	
ASN-002 (de Asana Biosciences)	Estructura desconocida
NS-018 (de Nippon Shinyaku)	Estructura desconocida
TD-1473 (de Theravance Biopharma)	Estructura desconocida
R-548 (de Aclaris)	Estructura desconocida
CT-1578 (de Cell Therapeutics)	Estructura desconocida

Tabla 2

El compuesto de la presente invención puede administrarse simultáneamente, antes o después de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

- 5 El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o en la misma composición farmacéutica que los otros agentes. Un agente terapéutico es, por ejemplo, un compuesto químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico que es terapéuticamente activo o aumenta la actividad terapéutica cuando se administra a
- 10 un paciente en combinación con un compuesto de la invención.

En una forma de realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y al menos otro agente terapéutico como una

preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una forma de realización, la terapia es el tratamiento de lesiones de tendones y/o ligamentos. Los productos proporcionados como preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y el o los otros agentes terapéuticos
5 juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y el o los otros agentes terapéuticos en forma separada, por ejemplo en forma de kit.

En una forma de realización, la invención proporciona una composición
10 farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un vehículo farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.

En una forma de realización, la invención proporciona un kit que comprende
15 dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, como un envase, una botella dividida o un paquete de lámina dividida.

20 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por el mismo o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden juntar en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de
25 un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por el propio médico (o bajo la dirección del médico) poco antes de la

administración; (iii) en el propio paciente, por ejemplo durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

Por consiguiente, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para tratar
5 lesiones de tendones y/o ligamentos, en donde el medicamento se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para las lesiones de tendones y/o ligamentos, en donde el medicamento se administra con un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

10 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para usar en un método para tratar lesiones de tendones y/o ligamentos, en donde el compuesto de fórmula (I) se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para usar en un método para tratar lesiones de
15 tendones y/o ligamentos, en donde el otro agente terapéutico se prepara para la administración con un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para usar en un método para tratar lesiones de tendones y/o ligamentos, en donde el compuesto de fórmula (I) se administra con otro agente terapéutico. La
20 invención también proporciona otro agente terapéutico para usar en un método para tratar lesiones de tendones y/o ligamentos, en donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede
25 estar en dosis unitarias de aproximadamente 1–1000 mg de ingrediente activo para un sujeto de aproximadamente 50–70 kg, o aproximadamente 1–500 mg o aproximadamente 1–250 mg o aproximadamente 1–150 mg o aproximadamente

0.5–100 mg, o aproximadamente 1–50 mg de ingrediente activo. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de los mismos depende del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado individual, el trastorno o enfermedad, o la gravedad del mismo que se está
 5 tratando. Un médico, clínico o veterinario con experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o la enfermedad.

Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables en ensayos *in vitro* e *in vivo* que utilizan ventajosamente mamíferos, por ejemplo,
 10 ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* en forma peritendinosa o intratendinosa, por ejemplo, como suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede oscilar entre aproximadamente 10^{-3}
 15 concentración molar y 10^{-9} concentración molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede variar, según la vía de administración, entre aproximadamente 0.1 y 500 mg/kg, o entre aproximadamente 1 y 100 mg/kg.

La Figura 1 muestra una representación gráfica de la liberación acumulativa de formulaciones de micropartículas de 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b] piridin-5-
 20 il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida a lo largo del tiempo en tampón PBS pH 7.4 (v/v), Tween® 20 al 1%, DL = Carga de fármaco.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados
 25 centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, generalmente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20–133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y

materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica. Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por el experto en la técnica, como se muestra en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Abreviaturas

	δ	desviación química
15	ACN	acetonitrilo
	ac.	acuoso
	API-MS	espectroscopia de masa por ionización a presión atmosférica
	ADNc	ácido desoxirribonucleico complementario
	Ct	umbral de ciclo
20	DCM	cloruro de metileno
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMSO-d ₆	dimetilsulfóxido-d ₆
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
25	ESI-MS	espectroscopia de masa por ionización con electroaspersión
	FIA-MS	espectroscopia de masa de análisis de inyección de flujo
	h	hora

	HBSS	solución salina equilibrada de Hank
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	K_2CO_3	carbonato de potasio
	KOAc	acetato de potasio
5	L	litro
	$LiAlH_4$	hidruro de litio y aluminio
	LPM	litros por minuto
	M	molar
	mg	miligramo
10	mM	milimolar
	MeOH	metanol
	min	minuto
	ml	mililitro
	$MgSO_4$	sulfato de magnesio
15	MHz	megahertz
	MSCGM	medio de crecimiento de células madre mesenquimales
	MW	microonda
	N	normal
	Na_2SO_4	sulfato de sodio
20	$NaHCO_3$	bicarbonato de sodio
	NaOH	hidróxido de sodio
	NH_4Cl	cloruro de amonio
	NH_4OH	hidróxido de amonio
	RMN	resonancia magnética nuclear
25	PCy_3	triciclohexilfosfina
	$PdCl_2(dppf)$	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
	ppm	partes por millón

	qPCR	reacción en cadena de polimerasa cuantitativa
	ARN	ácido ribonucleico
	RT	temperatura ambiente
	SAIB	sacarosa acetato isobutirato
5	sat. ac.	saturada acuosa
	Scx	escleraxis
	Scx–Luc	escleraxis–luciferasa
	SFC	cromatografía fluida supercrítica
	TGF β 1	factor de crecimiento de transformación beta 1
10	THF	tetrahidrofurano
	t _R	tiempo de retención
	UPLC–MS	cromatografía líquida de ultra alto rendimiento – espectroscopia de masa

15 **UPLC–MS**

Columna: Waters Acquity HSS T3, 1.8 μ m, 2.1 x 50 mm, horno a 60 °C. Flujo: 1.0 ml/min. Gradiente: 5% a 98% B en 1.40 min, luego 98% B durante 0.40 min, 98% a 5% B en 0.10 min, 5% B durante 0.10 min; A = agua + 0.05% ácido fórmico + 3.75 mM acetato de amonio, B = acetonitrilo + 0.04% ácido fórmico. Detección UV/VIS (DAD), ESI (+/–). Rango de espectrómetro de masa: 100–1200 Da.

HPLC preparativa (Método 1)

Gilson GX–281, bombas 331/332.

Columna: Waters Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 μ m. Velocidad de flujo 30 ml/min.

25 Fase móvil: Agua + 0.1% TFA y acetonitrilo.

Cromatografía en columna de fase inversa (Método 2):

Teledyne ISCO CombiFlash

Columna Redisep Rf Gold C18 High Performance, columnas preempaquetadas de 15.5 g o 50 g, 20–40 μm , 100Å

Fase móvil: Agua y acetonitrilo

5

HPLC preparativa (Método 3)

Gilson GX–281, bombas 331/332.

Columna: Dr Maisch Reprosil–Pur Basic C18 5 μm , 30 x 100 mm

Fase móvil: Agua (+7.3 mM NH_4OH) y acetonitrilo (+7.3 mM NH_4OH)

10

SFC aquiral preparativa (Método 4)

Waters THAR SFC 100

Velocidad de flujo: 100 ml/min

Fase móvil: MeOH

15

RMN

Las mediciones se realizaron en un espectrómetro *Bruker Ultrashield Plus™ 400* (400 MHz) usando tetrametilsilano como estándar interno o no. Las desviaciones químicas (valores δ) se informan en ppm campo abajo desde tetrametilsilano, los patrones de división de espectros se designan como singlete (*s*), doblete (*d*), triplete (*t*), cuarteto (*q*), multiplete, no resuelto o más señales solapadas (*m*), señal ancha (*br*). Los solventes se proporcionan entre paréntesis.

20

Intermediarios

25 Intermediario 1a: 4–bromo–3–cloro–N–((1*s*,3*s*)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida

Una solución de cloruro de 4-bromo-3-clorobenceno-1-sulfonilo (80 mg, 0.28 mmol) y clorhidrato de (1s,3s)-3-amino-1-(trifluorometil)ciclobutan-1-ol (53 mg, 0.28 mmol) en DCM (2 ml) se agitó a 0 °C y se agregó DIPEA (0.15 ml, 0.83 mmol). La mezcla de reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, luego se dividió en EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 30% EtOAc en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco. (UPLC-MS) t_R 1.07 min; ESI-MS 408.0 [M-H]⁺.

Intermediario 1b: 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida

Paso 1: Un vial se cargó con 6-bromo-3-fluoropicolinonitrilo (48 mg, 0.24 mmol), bis(pinacolato)diboro (73 mg, 0.29 mmol), KOAc (47 mg, 0.48 mmol) y PdCl₂(dppf) (8.7 mg, 0.012 mmol). El vial se selló, se agregó dioxano (4 ml) a través de una jeringa, y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM/EtOAc y se pasó a través de un taco de Celite. El taco se lavó varias veces con EtOAc y MeOH. Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 3-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo en bruto.

Paso 2: El material en bruto se diluyó con ACN (4 ml) y se trató con 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a, 103 mg, 0.24 mmol), K₂CO₃ (99 mg, 0.72 mmol), y PdCl₂(dppf) (8.7 mg, 0.012 mmol). El vial se selló y se irradió en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se diluyó con EtOAc y se pasó a través de un

taco de Celite. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 50% EtOAc en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. (UPLC-MS) t_R 1.06 min; ESI-MS 448.0 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

Intermediario 2a: 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida

Una solución de clorhidrato de (1s,3s)-3-amino-1-(trifluorometil)ciclobutan-1-ol (ActivateScientific, CAS Nro. 1408075-93-3) (249 mg, 1.30 mmol) en piridina (6.5 ml) se trató con cloruro de 4-bromo-3-metilbencenosulfonilo (Sigma-Aldrich, CAS Nro. 72256-93-0) (350 mg, 1.30 mmol) y se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 100% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 1.60 min; API-MS 387.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 2b: 4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 2a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 1.52 min; API-MS 430.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediario 3a: 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo

Un vial de MW se cargó con 6-bromo-3-fluoropicolinonitrilo (Enamina, CAS Nro. 1256788-71-2) (1 g, 4.98 mmol), 3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (abcr, CAS Nro. 877160-63-9) (1.514 g, 5.97 mmol) y PdCl₂(dppf) (0.182 g, 0.249 mmol). Se agregó ACN (20 ml) y K₂CO₃ 2M ac. (7.46 ml, 14.93 mmol), y la mezcla se sometió a irradiación de MW durante 30 min a 120 °C. La reacción se diluyó con EtOAc y se pasó a través de un taco de Celite. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se retroextrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (0% a 25% EtOAc en ciclohexano) para proporcionar el producto del título en forma de sólido beige. (UPLC-MS) t_R 0.97 min; ESI-MS 248.1 [M+H]⁺; ESI-MS 246.0 [M-H]⁻.

Intermediario 3b: 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida

A un vial sellado que contenía una solución en agitación de cloruro de 4-clorobenceno-1-sulfonilo (54 mg, 0.256 mmol) en piridina (0.5 ml) enfriada hasta 0 °C se agregó por goteo una solución de 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 3a, 57 mg, 0.230 mmol) en piridina (1 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con una solución acuosa de 1N NH₄Cl, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (0% a 30% EtOAc en ciclohexano) para proporcionar el producto del título en forma de sólido

blanquecino. (UPLC-MS) t_R 1.18 min; ESI-MS 422.0/424.0 $[M+H]^+$; ESI-MS 420.0/422.0 $[M-H]^-$.

Intermediario 4a: 4-bromo-3-cloro-N-(3,3-difluorociclobutil)bencenosulfonamida

- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando 3,3-difluorociclobutanamina para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 1.03 min; ESI-MS 356.0 $[M+H]^+$.

- 10 Intermediario 4b: 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3,3-difluorociclobutil)bencenosulfonamida

- El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4-bromo-3-cloro-N-(3,3-difluorociclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 4a) para proporcionar el
- 15 compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 1.09 min; ESI-MS 400.1 $[M-H]^+$.

Intermediario 5b: N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-4-metoxibencenosulfonamida

- 20 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando cloruro de 4-metoxibenceno-1-sulfonilo y 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 3a) a RT durante 45 h sin elaboración de extracción para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco.
- 25 (UPLC-MS) t_R 1.11 min; ESI-MS 418.1 $[M+H]^+$; ESI-MS 416.1 $[M-H]^-$.

Intermediario 6b: N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-4-fluorobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando
 5 cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (Sigma-Aldrich, CAS Nro. 349-88-2) y 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 3a) para proporcionar el
 compuesto del título en forma de sólido blanquecino. (UPLC-MS) t_R 1.12 min; ESI-MS 406.1 [M+H]⁺; ESI-MS 404.1 [M-H]⁻.

10 Intermediario 7a: 4-bromo-3-cloro-N-((1R,2S)-2-hidrox ciclopentil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario
 1a) usando (1S,2R)-2-aminociclopentan-1-ol para proporcionar el compuesto del
 15 título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 1.03 min; ESI-MS 356.0 [M+H]⁺.

Intermediario 7b: 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1R,2S)-2-hidrox ciclopentil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1R,2S)-2-hidrox ciclopentil)bencenosulfonamida
 20 fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4-bromo-3-cloro-N-((1R,2S)-2-hidrox ciclopentil)bencenosulfonamida (Intermediario 7a) para proporcionar el
 compuesto del título en forma de sólido blanquecino. (UPLC-MS) t_R 1.00 min; ESI-MS 396.2 [M+H]⁺.

25

Intermediario 8a: 4-bromo-N-(3,3-difluorociclobutil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando cloruro de 4-bromo-3-metilbenceno-1-sulfonilo y 3,3-difluorociclobutanamina para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 1.11 min; ESI-MS 340.0 $[M-H]^+$.

Intermediario 8b: 4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3,3-difluorociclobutil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4-bromo-N-(3,3-difluorociclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 8a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 1.06 min; ESI-MS 380.1 $[M-H]^+$.

Intermediario 9a: 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida

A una solución de cloruro de 4-bromo-3-metilbenceno-1-sulfonilo (1.32 g, 4.90 mmol) y (1s,3s)-3-(metilamino)-1-(trifluorometil)ciclobutanol (Intermediario 9c, 828 mg, 4.90 mmol) en DCM (20 ml) se agregó DIPEA (2.57 ml, 14.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 40 min, luego se dividió en EtOAc y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 100% EtOAc en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 1.13 min; ESI-MS 402.1/404.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 9b: 4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida

Paso 1: Un vial se cargó con 6-bromo-3-fluoropicolinonitrilo (435 mg, 2.16 mmol), bis(pinacolato)diboro (659 mg, 2.60 mmol), KOAc (425 mg, 4.33 mmol) y PdCl₂(dppf) (79 mg, 0.108 mmol). El vial se selló, se agregó dioxano (3.75 ml) a través de una jeringa, y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El taco de Celite se lavó con MeOH. Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 3-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo en bruto.

Paso 2: El material en bruto se diluyó con ACN (15 ml) y se trató con 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida (Intermediario 9a, 871 mg, 2.16 mmol), K₂CO₃ (897 mg, 6.49 mmol) y PdCl₂(dppf) (79 mg, 0.108 mmol). El vial se selló y se irradió en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se trató con agua y EtOAc. Luego de la separación de fases, la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 100% EtOAc en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. (UPLC-MS) t_R 1.08 min; ESI-MS 461.1 [M+H₂O+H]⁺.

Intermediario 9c: (1s,3s)-3-(metilamino)-1-(trifluorometil)ciclobutan-1-ol

A una solución de (1s,3s)-3-amino-1-(trifluorometil)ciclobutan-1-ol (324 mg, 1.69 mmol) y DIPEA (0.86 ml, 5.07 mmol) en THF (15 ml) se agregó carbonocloridato de metilo (0.26 ml, 3.38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se trató con LiAlH₄ (1M en THF, 8.46 ml, 8.46 mmol) a 0 °C bajo

atmósfera de argón, luego se agitó a 60 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se extinguió con agua y 1N NaOH acuoso, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título, el cual se usó sin purificación adicional. FIA-MS (ES) 170.1 [M+H]⁺.

Intermediario 10b: N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-3,4-difluorobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando cloruro de 3,4-difluorobenceno-1-sulfonilo y 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 3b) a 0 °C durante 2 h sin elaboración de extracción para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco. (UPLC-MS) t_R 1.17 min; ESI-MS 424.2 [M+H]⁺; ESI-MS 422.1 [M-H]⁻.

Intermediario 11b: N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-sulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando cloruro de benzo[d][1,3]dioxol-5-sulfonilo y 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 3a) a 0 °C durante 2.5 h para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco. (UPLC-MS) t_R 1.09 min; ESI-MS 432.1 [M+H]⁺; ESI-MS 430.1 [M-H]⁻.

Intermediario 12a: 4-bromo-3-cloro-N-(2-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario

1a) usando 2-aminociclohexanol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro (UPLC-MS) t_R 1.08 min; ESI-MS 366.0/368.0/370.0 $[M-H]^-$.

Intermediario 12b: 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(2-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4-bromo-3-cloro-N-(2-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida (Intermediario 12a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 1.05 min; ESI-MS 410.2 $[M+H]^+$.

Intermediario 13b: 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando cloruro de 4-cloro-3-fluorobenceno-1-sulfonilo y 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 3a) a 0 °C durante 1.5 h para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. (UPLC-MS) t_R 1.20 min; ESI-MS 440.0/442.0 $[M+H]^+$; ESI-MS 438./440.0 $[M-H]^-$.

20

Intermediario 15b: N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)ciclohexanosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando un gran exceso de cloruro de ciclohexanosulfonilo (5 eq.) y 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 3a) a RT hasta el día siguiente para completar la reacción. Dos purificaciones usando cromatografía en columna con gel de sílice

25

(0 a 30% EtOAc en ciclohexano) proporcionaron el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. (UPLC-MS) t_R 1.18 min; ESI-MS 394.1 $[M+H]^+$; ESI-MS 392.2 $[M-H]^-$.

5 Intermediario 16a: 4-bromo-3-metil-N-fenilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando cloruro de 4-bromo-3-metilbenceno-1-sulfonilo y anilina para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 1.15 min; ESI-MS 328.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 16b: 4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-3-metil-N-fenilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4-bromo-3-metil-N-fenilbencenosulfonamida (Intermediario 16a) para proporcionar el compuesto del título, que se usó como material en bruto sin purificación. (UPLC-MS) t_R 1.11 min; ESI-MS 366.2 $[M-H]^-$.

20 Intermediario 17b: N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-2-hidroxiciclohexano-1-sulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando un gran exceso de cloruro de 2-hidroxiciclohexano-1-sulfonilo (3 eq.) y 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 3a) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco. (UPLC-MS) t_R 1.07 min; ESI-MS 410.1 $[M+H]^+$; ESI-MS 408.1 $[M-H]^-$.

Intermediario 18a: (S)–(1–((4–bromo–3–clorofenil)sulfonil)–4,4–difluoropirrolidin–2–il)metanol

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4–bromo–N–(3–hidroxi–
 5 3–(trifluorometil)ciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida (Intermediario 2a) usando
 (S)–(4,4–difluoropirrolidin–2–il)metanol y cloruro de 4–bromo–3–clorobenceno–1–
 sulfonilo para proporcionar el compuesto del título. (UPLC–MS) t_R 1.56 min; API–
 MS m/z : 390.0 $[M+H]^+$.

10 Intermediario 18b: (S)–6–(2–cloro–4–((4,4–difluoro–2–(hidroximetil)pirrolidin–1–
 il)sulfonil)fenil)–3–fluoropicolinonitrilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4–(6–ciano–5–
 fluoropiridin–2–il)–N–(3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)–3–
 metilbencenosulfonamida (Intermediario 2b) usando (S)–(1–((4–bromo–3–
 15 clorofenil)sulfonil)–4,4–difluoropirrolidin–2–il)metanol (Intermediario 18a) para
 proporcionar el compuesto del título. (UPLC–MS) t_R 1.51 min; API–MS 432.1
 $[M+H]^+$.

Intermediario 19a: 4–bromo–N–((1R,3S)–3–hidroxiciclopentil)–3–
 20 metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4–bromo–3–cloro–N–
 ((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario
 1a) usando cloruro de 4–bromo–3–metilbenceno–1–sulfonilo y (1R,3S)–3–
 aminociclopentanol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido
 25 incoloro. (UPLC–MS) t_R 0.90 min; ESI–MS 334.0 $[M-H]^-$.

Intermediario 19b: 4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1R,3S)-3-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida

- 5 (Intermediario 1b) usando 4-bromo-N-((1R,3S)-3-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 19a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 0.89 min; ESI-MS 374.2 $[M-H]^-$.

Intermediario 20a: 4-bromo-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida

- 10 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando cloruro de 4-bromo-3-metilbenceno-1-sulfonilo y (1S,2R)-2-aminociclopentanol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido
- 15 incoloro. (UPLC-MS) t_R 1.01 min; ESI-MS 334.1/336.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 20b: 4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida

- 20 (Intermediario 1b) usando 4-bromo-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 20a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 0.96 min; ESI-MS 376.1 $[M+H]^+$.

- 25 Intermediario 21a: 2-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario

1a) usando cloruro de 4-bromo-3-metilbenceno-1-sulfonilo y octahidrociclopenta[c]pirrol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 1.33 min; ESI-MS 344.1/346.2 $[M+H]^+$.

5 Intermediario 21b: 3-fluoro-6-(4-((hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)sulfonil)-2-metilfenil)picolinonitrilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida

(Intermediario 1b) usando 2-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)octahidrociclopenta[c]pirrol (Intermediario 21a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 1.24 min; ESI-MS 386.2 $[M+H]^+$.

Intermediario 22b: N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-3-cianobencenosulfonamida

15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando cloruro de 3-cianobenceno-1-sulfonilo y 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 3a) a 0 °C durante 2 h sin elaboración de extracción para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco. (UPLC-MS) t_R 1.08 min; ESI-MS 413.1 $[M+H]^+$; ESI-MS 411.1 $[M-H]^-$.

Intermediario 23a: 4-bromo-3-cloro-N-((1R,3S)-3-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando (1R,3S)-3-aminociclopentanol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 0.92 min; ESI-MS 354.2 $[M+H]^+$.

Intermediario 23b: 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1R,3S)-3-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4-bromo-3-cloro-N-((1R,3S)-3-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida (Intermediario 23a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 0.93 min; ESI-MS 394.1 [M+H]⁺.

10 Intermediario 24a: 4-bromo-3-cloro-N-(4,4-dimetilciclohexil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando 4,4-dimetilciclohexanamina para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 1.36 min; ESI-MS 380.0 [M-H]⁻.

15

Intermediario 24b: 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(4,4-dimetilciclohexil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4-bromo-3-cloro-N-(4,4-dimetilciclohexil)bencenosulfonamida (Intermediario 24a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 1.15 min; ESI-MS 420.0 [M+H]⁺.

25 Intermediario 25b: N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-4-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando

cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo y 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 3a) a 0 °C durante 2 h para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco. (UPLC-MS) t_R 1.15 min; ESI-MS 402.2 [M+H]⁺; ESI-MS 400.1 [M-H]⁻.

5

Intermediario 26a: 4-bromo-N-(1-(hidroximetil)ciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 10 1a) usando cloruro de 4-bromo-3-metilbenceno-1-sulfonilo y (1-aminociclopentil)metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 1.02 min; ESI-MS 346.0/348.0 [M-H]⁻.

Intermediario 26b: 4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(1-(hidroximetil)ciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida 15

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4-bromo-N-(1-(hidroximetil)ciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 26a) para proporcionar el compuesto del 20 título. (UPLC-MS) t_R 0.98 min; ESI-MS 388.2 [M-H]⁻.

Intermediario 27b: 3-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-4-fluorobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando 25 cloruro de 3-cloro-4-fluorobenceno-1-sulfonilo y 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 3a) a 0 °C durante 2 h sin elaboración de

extracción para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. (UPLC-MS) t_R 1.22 min; ESI-MS 440.0/442.0 $[M+H]^+$; ESI-MS 438.0/440.1 $[M-H]^-$.

5 Intermediario 28b: 3-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando cloruro de 3-clorobenceno-1-sulfonilo y 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-
10 fluoropicolinonitrilo (Intermediario 3a) a 0 °C durante 1 h, luego a RT durante 30 min para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. (UPLC-MS) t_R 1.20 min; ESI-MS 421.9/424.1 $[M+H]^+$; ESI-MS 420.1/422.0 $[M-H]^-$.

Intermediario 29a: 4-bromo-3-cloro-N-((1R,2R)-2-
15 hidrox ciclopentil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando (1R,2R)-2-aminociclopentanol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 0.94 min; ESI-MS 354.0 $[M-H]^-$.

20

Intermediario 29b: 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1R,2R)-2-
hidrox ciclopentil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida

25 (Intermediario 1b) usando 4-bromo-3-cloro-N-((1R,2R)-2-hidrox ciclopentil)bencenosulfonamida (Intermediario 29a) para proporcionar el

compuesto del título en forma de sólido blanquecino. (UPLC–MS) t_R 0.94 min; ESI–MS 394.0 [M–H][–].

Intermediario 30a: 4–bromo–3–cloro–N–(1–
5 (hidroximetil)ciclopentil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4–bromo–3–cloro–N–
((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario
1a) usando (1–aminociclopentil)metanol para proporcionar el compuesto del título
en forma de sólido incoloro. (UPLC–MS) t_R 1.04 min; ESI–MS 366.1/368.1/370.1
10 [M–H][–].

Intermediario 30b: 3–cloro–4–(6–ciano–5–fluoropiridin–2–il)–N–(1–
(hidroximetil)ciclopentil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3–cloro–4–(6–ciano–5–
15 fluoropiridin–2–il)–N–(3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida
(Intermediario 1b) usando 4–bromo–3–cloro–N–(1–
(hidroximetil)ciclopentil)bencenosulfonamida (Intermediario 30a) para proporcionar
el compuesto del título. (UPLC–MS) t_R 1.02 min; ESI–MS 408.2 [M–H][–].

20 Intermediario 31a: 4–bromo–3–cloro–N–(1,1–dioxidotetrahidrotiofen–3–
il)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4–bromo–3–cloro–N–
((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario
1a) usando 1,1–dióxido de 3–aminotetrahidrotiofeno para proporcionar el
25 compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC–MS) t_R 0.91 min; ESI–MS
388.0 [M–H][–].

Intermediario 31b: 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida

- 5 (Intermediario 1b) usando 4-bromo-3-cloro-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)bencenosulfonamida (Intermediario 31a) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. (UPLC-MS) t_R 0.90 min; ESI-MS 428.1 $[M-H]^-$.

- 10 Intermediario 32b: N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-2-hidroxi-5-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando un exceso de cloruro de 2-hidroxi-5-metilbenceno-1-sulfonilo (1.7 eq.) y 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 3a) a RT durante 4 días para proporcionar el compuesto del título en forma de espuma blanca. (UPLC-MS) t_R 1.09 min; ESI-MS 418.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 33a: N-(4-bromo-3-metilfenil)-3-fluorobencenosulfonamida

- 20 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando cloruro de 3-fluorobenceno-1-sulfonilo y 4-bromo-3-metilanilina a 0 °C durante 2.5 h. No se realizó elaboración, la reacción se concentró bajo presión reducida, y el material en bruto se purificó usando cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 10% EtOAc en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco. (UPLC-MS) t_R 1.15 min; ESI-MS 342.0/344.0 $[M-H]^-$.
- 25

Intermediario 33b: N-(4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-3-metilfenil)-3-fluorobencenosulfonamida

Paso 1: Un vial se cargó con 6-bromo-3-fluoropicolinonitrilo (50 mg, 0.249 mmol), bis(pinacolato)diboro (76 mg, 0.299 mmol), KOAc (48.8 mg, 0.498 mmol) y PdCl₂(dppf) (9.10 mg, 0.012 mmol). El vial se selló, se agregó dioxano (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h, se enfrió hasta RT, se diluyó con EtOAc y se pasó a través de un taco de Celite. El taco se lavó varias veces con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 3-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo en bruto.

Paso 2: El material en bruto se diluyó con ACN (2 ml) y se trató con N-(4-bromo-3-metilfenil)-3-fluorobencenosulfonamida (Intermediario 33a, 94 mg, 0.274 mmol), K₂CO₃ acuoso 2M (0.249 ml, 0.498 mmol) y PdCl₂(dppf) (9.10 mg, 0.012 mmol). El vial se selló y se irradió en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se diluyó con EtOAc y se pasó a través de un taco de Celite. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en fase normal (0 a 20% EtOAc en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. (UPLC-MS) t_R 1.09 min; ESI-MS 386.1 [M+H]⁺; ESI-MS 384.1 [M-H]⁻.

Intermediario 34a: 1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 2a) usando

4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 1.66 min; API-MS m/z : 384.0/386.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 34b: 1-((4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida (Intermediario 34a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 0.91 min; ESI-MS 425.2 $[M+H]^+$.

Intermediario 35a: 4-bromo-3-cloro-N-((1S,2R)-2-hidroxyciclopentil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando (1R,2S)-2-aminociclopentanol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 1.00 min; ESI-MS 354.0 $[M-H]^-$.

Intermediario 35b: 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1S,2R)-2-hidroxyciclopentil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4-bromo-3-cloro-N-((1S,2R)-2-hidroxyciclopentil)bencenosulfonamida (Intermediario 29a) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. (UPLC-MS) t_R 0.98 min; ESI-MS 394.0 $[M-H]^-$.

Intermediario 36a: 4-bromo-3-cloro-N-(4-metilciclohexil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando 4-metilciclohexanamina para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 1.33 min y 1.45 min (mezcla de diastereómeros); ESI-MS 368.0 [M+H]⁺.

Intermediario 36b: 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(4-metilciclohexil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4-bromo-3-cloro-N-(4-metilciclohexil)bencenosulfonamida (Intermediario 36a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 1.28 min; ESI-MS 408.1 [M+H]⁺.

Intermediario 37a: (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó de manera análoga a (S)-(1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 18a) usando cloruro de 4-bromo-3-metilbenceno-1-sulfonyl para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 1.52 min; API-MS m/z: 370.1 [M+H]⁺.

Intermediario 37b: (S)-6-(4-((4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)-2-metilfenil)-3-fluoropicolinonitrilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga a (S)-6-(2-cloro-4-((4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)fenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 18b) usando (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-

difluoropirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 37a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 1.51 min; API-MS 412.2 $[M+H]^+$.

Intermediario 38a: 5-cloro-3-nitro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina

- 5 Una solución de HNO_3 (4.18 ml, 61 mmol) y H_2SO_4 (4.13 ml, 75 mmol) se agregó por goteo a una solución de 5-cloro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (1.05 g, 6.84 mmol) en H_2SO_4 (6.84 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 115 °C durante 30 min y luego se vertió en agua helada y se ajustó a pH 8 con NH_4OH ac. (33%). La suspensión amarilla clara se filtró, y la torta de filtrado se lavó varias veces con agua helada
- 10 para proporcionar el compuesto del título, que se secó bajo alto vacío. (UPLC-MS) t_R 0.60 min; ESI-MS 199.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 38b: 5-cloro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina

- A una suspensión de 5-cloro-3-nitro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (Intermediario 38a) (1.48 g, 7.45 mmol) en MeOH (100 ml) se agregó Pd-C (0.16 g, 0.15 mmol).
- 15 La mezcla de reacción se colocó bajo atmósfera de hidrógeno, se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se filtró a través de Celite. La torta de filtrado se lavó con MeOH, y las soluciones combinadas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título, el cual se usó sin purificación
- 20 adicional. (UPLC-MS) t_R 0.48 min; ESI-MS 169.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 38c: 4-Bromo-3-cloro-N-fenilbencenosulfonamida

- A una solución de cloruro de 4-bromo-3-clorobenceno-1-sulfonilo (1.00 g, 3.45 mmol) en piridina anhidra (6.9 ml) se le agregó por goteo anilina (0.32 ml, 3.52 mmol).
- 25 La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h y luego se concentró bajo presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía

en columna con gel de sílice (0 a 100% EtOAc en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC–MS) t_R 1.14 min; ESI–MS 346.6 [M+H]⁺.

Intermediario 39a: 4–bromo–N–ciclohexil–3–metilbencenosulfonamida

- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4–bromo–3–cloro–N–((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando cloruro de 4–bromo–3–metilbenceno–1–sulfonilo y ciclohexanamina para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC–MS) t_R 1.26 min; ESI–MS 332.1/334.1 [M+H]⁺.

10

Intermediario 39b: 4–(6–ciano–5–fluoropiridin–2–il)–N–ciclohexil–3–metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3–cloro–4–(6–ciano–5–fluoropiridin–2–il)–N–(3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida

- 15 (Intermediario 1b) usando 4–bromo–N–ciclohexil–3–metilbencenosulfonamida (Intermediario 39a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC–MS) t_R 1.18 min; ESI–MS 374.2 [M+H]⁺.

Intermediario 40a: 4–bromo–3–cloro–N–(3–fluorofenil)bencenosulfonamida

- 20 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4–bromo–N–(3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida (Intermediario 2a) usando cloruro de 4–bromo–3–clorobenceno–1–sulfonilo y 3–fluoroanilina. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 17 h para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC–MS) t_R 1.17 min; ESI–MS 362.0/364.0/366.0 [M+H]⁺.
- 25

Intermediario 40b: 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)bencenosulfonamida

- El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4-bromo-3-cloro-N-(3-fluorofenil)bencenosulfonamida (Intermediario 40a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 1.16 min; ESI-MS 404.1/406.1 $[M-H]^-$.

Intermediario 41b: N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida

- El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando cloruro de 3-fluorobenceno-1-sulfonilo y 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 3a) a 0 °C durante 1 h, luego a RT durante 30 min, para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. (UPLC-MS) t_R 1.15 min; ESI-MS 406.1 $[M+H]^+$; ESI-MS 404.1 $[M-H]^-$.

Intermediario 42a: N-(4-bromo-3-metilfenil)-3-clorobencenosulfonamida

- El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando cloruro de 3-clorobenceno-1-sulfonilo y 4-bromo-3-metilanilina a 0 °C durante 4 h. No se realizó elaboración de extracción, la reacción se concentró bajo presión reducida, y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 15% EtOAc en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco. (UPLC-MS) t_R 1.22 min; ESI-MS 358.0/360.0 $[M-H]^-$.

Intermediario 42b: 3-cloro-N-(4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-3-metilfenil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-3-metilfenil)-3-fluorobencenosulfonamida (Intermediario 33b) usando N-(4-bromo-3-metilfenil)-3-clorobencenosulfonamida (Intermediario 42a) en el segundo paso para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. (UPLC-MS) t_R 1.14 min; ESI-MS 402.1 [M+H]⁺; ESI-MS 400.1 [M-H]⁻.

10 Intermediario 43b: 3,4-dicloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando cloruro de 3,4-diclorobenceno-1-sulfonilo y 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 3a) a 0 °C durante 1.5 h para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. (UPLC-MS) t_R 1.25 min; ESI-MS 456.0/458.0/459.9 [M+H]⁺; ESI-MS 454.0/456.0/458.0 [M-H]⁻.

Intermediario 44a: 4-bromo-3-cloro-N-(3-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida

20 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando 3-aminociclohexanol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 0.94 min; ESI-MS 366.0/368.0/370.0 [M-H]⁻.

25 Intermediario 44b: 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4-bromo-3-cloro-N-(3-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida (Intermediario 44a) para proporcionar el
 5 compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 0.94 min; ESI-MS 410.2 [M+H]⁺.

Intermediario 45a: 4-bromo-3-cloro-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando (1r,4r)-4-aminociclohexanol para proporcionar el compuesto del título
 10 en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 0.89 min; ESI-MS 366.0/368.0/370.0 [M-H]⁻.

15 Intermediario 45b: 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4-bromo-3-cloro-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida (Intermediario 45a) para proporcionar el
 20 compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 0.90 min; ESI-MS 408.2 [M-H]⁻.

Intermediario 46a: N-(4-bromo-3-clorofenil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 2a) usando
 25 4-bromo-3,5-difluoroanilina y cloruro de bencenosulfonilo a RT durante 2 h. No se realizó elaboración de extracción, la reacción se concentró bajo presión reducida,

y el residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 20% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco. (UPLC–MS) t_R 1.13 min; ESI–MS 343.9/345.9 $[M-H]^-$.

5 Intermediario 46b: N–(3–cloro–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenil)bencenosulfonamida

A una solución de N–(4–bromo–3–clorofenil)bencenosulfonamida (Intermediario 46a, 219 mg, 0.632 mmol) en dioxano anhidro (3 ml) se agregó bis(pinacolato)diboro (193 mg, 0.758 mmol), PCy_3 (12.40 mg, 0.044 mmol), KOAc
10 (93 mg, 0.948 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (17.36 mg, 0.019 mmol). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas a 120 °C durante 1 h. La reacción se extinguió con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna con
15 gel de sílice (0 a 100% EtOAc en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC–MS) t_R 1.19 min; ESI–MS 392.2 $[M-H]^-$.

Intermediario 47a: 4–bromo–N–((1s,3s)–3–(hidroximetil)ciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida

20 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4–bromo–3–cloro–N–((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando cloruro de 4–bromo–3–metilbenceno–1–sulfonilo y ((1s,3s)–3–aminociclobutil)metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC–MS) t_R 0.89 min; ESI–MS 334.1/336.0 $[M+H]^+$.

25

Intermediario 47b: 4–(6–ciano–5–fluoropiridin–2–il)–N–((1s,3s)–3–(hidroximetil)ciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4-bromo-N-((1s,3s)-3-(hidroximetil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 47a) para proporcionar el compuesto del
5 título. (UPLC-MS) t_R 0.91 min; ESI-MS 376.1 $[M-H]^-$.

Intermediario 48a: 4-bromo-3-cloro-N-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-
10 ((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando (1s,4s)-4-aminociclohexanol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 0.97 min; ESI-MS 366.0/368.0/370.0 $[M-H]^-$.

15 Intermediario 48b: 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4-bromo-3-cloro-N-((1s,4s)-4-
20 hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida (Intermediario 48a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 0.96 min; ESI-MS 410.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 49a: 4-bromo-3-fluoro-N-fenilbencenosulfonamida

A una solución de anilina (0.033 ml, 0.366 mmol) en piridina (2 ml) se agregó por
25 goteo cloruro de 4-bromo-3-fluorobenceno-1-sulfonilo (0.054 ml, 0.366 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 35 min, luego se dividió en agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las

capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (4 a 20% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 1.09 min; ESI-MS 328.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Intermediario 49b: 3-fluoro-N-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 46b) usando 4-bromo-3-fluoro-N-fenilbencenosulfonamida (Intermediario 49a) en dioxano anhidro. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de Celite, que se lavó con DCM. Las soluciones combinadas se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 100% EtOAc en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo. (UPLC-MS) t_R 1.22 min; ESI-MS 376.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Intermediario 50a: 4-bromo-3-cloro-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando 1,1-dióxido de 4-aminotetrahidro-2H-tiopirano para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 0.88 min; ESI-MS 402.3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Intermediario 50b: 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4-bromo-3-cloro-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)bencenosulfonamida (Intermediario 50a) para proporcionar el
 5 compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 0.90 min; ESI-MS 442.2 [M-H]⁻.

Intermediario 51a: 2-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonyl)octahidrociclopenta[c]pirrol

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario
 10 1a) usando octahidrociclopenta[c]pirrol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 1.33 min; ESI-MS 364.1/366.0/367.8 [M+H]⁺.

Intermediario 51b: 6-(2-cloro-4-((hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)sulfonyl)fenil)-3-fluoropicolinonitrilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 2-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonyl)octahidrociclopenta[c]pirrol (Intermediario 51a) para proporcionar
 20 el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 1.27 min; ESI-MS 406.2 [M+H]⁺.

Intermediario 52a: 4-bromo-3-cloro-N-(3-cloro-2-fluorofenil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 2a) usando
 25 cloruro de 4-bromo-3-clorobenceno-1-sulfonilo y 3-cloro-2-fluoroanilina. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 4.5 h. El compuesto del título se obtuvo

en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 1.22 min; ESI-MS 395.9/397.9/399.9 [M-H]⁻.

Intermediario 52b: 3-cloro-N-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4-bromo-3-cloro-N-(3-cloro-2-fluorofenil)bencenosulfonamida (Intermediario 52a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 1.20 min; ESI-MS 438.0/440.0 [M-H]⁻.

Intermediario 53b: 4-acetil-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-sulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando un exceso de cloruro de 4-acetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-sulfonilo (1.5 eq.) y 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 3a) a RT hasta el día siguiente para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. (UPLC-MS) t_R 1.02 min; ESI-MS 487.2 [M+H]⁺; ESI-MS 485.3 [M-H]⁻.

Intermediario 54a: 4-bromo-N-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando cloruro de 4-bromo-3-metilbenceno-1-sulfonilo y (1r,4r)-4-

aminociclohexanol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC–MS) t_R 0.87 min; ESI–MS 348.0/350.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 54b: 4–(6–ciano–5–fluoropiridin–2–il)–N–((1R,4R)–4–hidroxiciclohexil)–3–metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3–cloro–4–(6–ciano–5–fluoropiridin–2–il)–N–(3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4–bromo–N–((1R,4R)–4–hidroxiciclohexil)–3–metilbencenosulfonamida (Intermediario 54a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC–MS) t_R 0.88 min; ESI–MS 390.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 55a: (2R,4R)–1–((4–bromo–3–clorofenil)sulfonyl)–4–fluoropirrolidin–2–carboxamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4–bromo–3–cloro–N–((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando (2R,4R)–4–fluoropirrolidin–2–carboxamida para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC–MS) t_R 0.85 min; ESI–MS 387.2 $[M+H]^+$.

Intermediario 55b: (2R,4R)–1–((3–cloro–4–(6–ciano–5–fluoropiridin–2–il)fenil)sulfonyl)–4–fluoropirrolidin–2–carboxamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3–cloro–4–(6–ciano–5–fluoropiridin–2–il)–N–(3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando (2R,4R)–1–((4–bromo–3–clorofenil)sulfonyl)–4–fluoropirrolidin–2–carboxamida (Intermediario 55a) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. (UPLC–MS) t_R 0.88 min; ESI–MS 427.1 $[M-H]^-$.

Intermediario 56a: 4-bromo-3-cloro-N-(2,3-diclorofenil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 2a) usando
 5 cloruro de 4-bromo-3-clorobenceno-1-sulfonilo y 2,3-dicloroanilina. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 5.5 h. El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 1.30 min; ESI-MS 411.9/413.9/415.9/417.9 $[M-H]^-$.

Intermediario 56b: 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(2,3-diclorofenil)bencenosulfonamida
 10

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4-bromo-3-cloro-N-(2,3-diclorofenil)bencenosulfonamida (Intermediario 56a) para proporcionar el
 15 compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 1.25 min; ESI-MS 454.0/456.0 $[M-H]^-$.

Intermediario 57a: (R)-1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 2a) usando
 20 cloruro de 4-bromo-3-clorobenceno-1-sulfonilo y (R)-pirrolidin-3-ol. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 60 min. El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido amarillo. (UPLC-MS) t_R 0.91 min; ESI-MS 340.0/342.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 57b: (R)-6-(2-cloro-4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)sulfonil)fenil)-3-fluoropicolinonitrilo
 25

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida

(Intermediario 1b) usando (R)-1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonyl)pirrolidin-3-ol (Intermediario 57a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 0.92 min; ESI-MS 382.1 [M+H]⁺.

5 Intermediario 58a: 4-bromo-3-cloro-N-((1R,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 2a) usando cloruro de 4-bromo-3-clorobenceno-1-sulfonyl y (1R,4R)-4-amino-1-metilciclohexanol. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y a RT durante 6.5 h, luego se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó dos veces con a 1N NH₄Cl ac. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 40% EtOAc en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco. (UPLC-MS) t_R 0.94 min; 380.0/382.1/384.0 [M-H]⁻.

20 Intermediario 58b: 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1R,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) 4-bromo-3-cloro-N-((1R,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)bencenosulfonamida (Intermediario 58a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 0.95 min; ESI-MS 422.1 [M-H]⁻.

Intermediario 59b: N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-1-fenilmetanosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando
 5 cloruro de fenilmetanosulfonilo y 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 3a) a 0 °C durante 2 h sin elaboración de extracción para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. (UPLC-MS) t_R 1.12 min; ESI-MS 402.1 [M+H]⁺; ESI-MS 400.1 [M-H]⁻.

10 Intermediario 61b: N-(5-(N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)sulfamoil)-2-metoxifenil)acetamida

A una solución de 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (56 mg, 0.226 mmol) en piridina (3 ml) enfriada hasta 0 °C se le agregó cloruro de 3-acetamido-4-metoxibenceno-1-sulfonilo (59.6 mg, 0.226 mmol). La reacción se agitó a esta
 15 temperatura durante 5 h. Se agregó 0.6 eq. de cloruro de 3-acetamido-4-metoxibenceno-1-sulfonilo, y la reacción se agitó hasta el día siguiente a RT. La mezcla se extinguió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se agregó EtOAc. Ambas fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se
 20 filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 100% EtOAc en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de espuma amarilla clara. (UPLC-MS) t_R 1.01 min; ESI-MS 475.1 [M+H]⁺; ESI-MS 473.1 [M-H]⁻.

25 Intermediario 62b: N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando cloruro de 3-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo y 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 3a) a 0 °C durante 2 h para proporcionar el
 5 compuesto del título en forma de sólido blanco. (UPLC-MS) t_R 1.20 min; ESI-MS 456.1 [M+H]⁺; ESI-MS 454.1 [M-H]⁻.

Intermediario 63a: 3-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-
 10 ((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando 3-azabicyclo[3.1.0]hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 1.17 min; ESI-MS 338.0 [M+H]⁺.

Intermediario 63b: 6-(4-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilsulfonil)-2-clorofenil)-3-
 15 fluoropicolinonitrilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 3-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Intermediario 63a) para proporcionar el compuesto del
 20 título. (UPLC-MS) t_R 1.19min; ESI-MS 378.2 [M+H]⁺.

Intermediario 64a: 4-bromo-N-((1S,3S)-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-
 25 ((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando cloruro de 4-bromo-3-metilbenceno-1-sulfonilo y (1S,3S)-3-

aminociclobutanol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC–MS) t_R 0.82 min; ESI–MS 320.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 64b: 4–(6–ciano–5–fluoropiridin–2–il)–N–((1S,3S)–3–hidroxiciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3–cloro–4–(6–ciano–5–fluoropiridin–2–il)–N–(3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4–bromo–N–((1S,3S)–3–hidroxiciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida (Intermediario 64a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC–MS) t_R 0.83 min; ESI–MS 362.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 65a: 4–bromo–N–(3–hidroxiciclohexil)–3–metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4–bromo–3–cloro–N–((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando cloruro de 4–bromo–3–metilbenceno–1–sulfonilo y 3–aminociclohexanol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC–MS) t_R 0.91 min; ESI–MS 348.1/350.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 65b: 4–(6–ciano–5–fluoropiridin–2–il)–N–(3–hidroxiciclohexil)–3–metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3–cloro–4–(6–ciano–5–fluoropiridin–2–il)–N–(3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4–bromo–N–(3–hidroxiciclohexil)–3–metilbencenosulfonamida (Intermediario 65a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC–MS) t_R 0.90 min; ESI–MS 390.2 $[M+H]^+$.

Intermediario 66a: 1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(trifluorometil)azetidin-3-ol

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando cloruro de 4-bromo-3-metilbenceno-1-sulfonyl y 3-(trifluorometil)azetidin-3-ol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 1.07 min; ESI-MS 372.2 $[M-H]^-$.

Intermediario 66b: 3-fluoro-6-(4-((3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il)sulfonyl)-2-metilfenil)picolinonitrilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(trifluorometil)azetidin-3-ol (Intermediario 66a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 0.78 min; ESI-MS 428.1 $[M+H]^+$.

Intermediario 67b: N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-3-metoxibencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando cloruro de 3-metoxibenceno-1-sulfonyl y 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 3a) a 0 °C durante 2 h para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco. (UPLC-MS) t_R 1.12 min; ESI-MS 418.1 $[M+H]^+$; ESI-MS 416.1 $[M-H]^-$.

Intermediario 68a: 4-bromo-N-((1R,4R)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando cloruro de 4-bromo-3-metilbenceno-1-sulfonilo y (1R,4R)-4-amino-1-(trifluorometil)ciclohexanol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 1.06 min; ESI-MS 414.1/416.1 $[M-H]^-$.

Intermediario 68b: 4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4-bromo-N-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 68a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 1.03 min; ESI-MS 458.2 $[M+H]^+$.

Intermediario 69a: 4-bromo-N-((1S,4S)-4-hidroxiciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando cloruro de 4-bromo-3-metilbenceno-1-sulfonilo y (1S,4S)-4-aminociclohexanol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 0.96 min; ESI-MS 348.0/350.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 69b: 4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1S,4S)-4-hidroxiciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida

(Intermediario 1b) usando 4-bromo-N-((1S,4S)-4-hidroxiciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 69a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 0.92 min; ESI-MS 390.2 [M+H]⁺.

- 5 Intermediario 70a: (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol
El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando cloruro de 4-bromo-3-metilbenceno-1-sulfonyl y (S)-pirrolidin-2-ilmetanol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro.
10 (UPLC-MS) t_R 0.98 min; ESI-MS 336.0 [M+H]⁺.

Intermediario 70b: (S)-3-fluoro-6-(4-((2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)-2-metilfenil)picolinonitrilo

- El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida
15 (Intermediario 1b) usando (S)-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-2-il)metanol (Intermediario 70a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 0.98 min; ESI-MS 376.1 [M+H]⁺.

- 20 Intermediario 71a: (S)-1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonyl)pirrolidin-3-ol
El compuesto del título se preparó de manera análoga a (S)-1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonyl)pirrolidin-3-ol (Intermediario 57a) usando (S)-pirrolidin-3-ol y la purificación fue precedida por una elaboración acuosa con la cual la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó luego con una solución acuosa de 1N NH₄Cl,
25 solución acuosa de 0.1M LiBr y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 0.91 min; ESI-MS 340.0/342.0 [M+H]⁺.

Intermediario 71b: (S)-6-(2-cloro-4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)sulfonyl)fenil)-3-fluoropicolinonitrilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando (S)-1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonyl)pirrolidin-3-ol (Intermediario 71a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 0.95 min; ESI-MS 382.1 [M+H]⁺.

10 Intermediario 72a: 4-bromo-3-cloro-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando 2-aminoetanol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 0.84 min; ESI-MS 311.9/313.9/315.9 [M-H]⁻.

15

Intermediario 72b: 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4-bromo-3-cloro-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida (Intermediario 72a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 0.89 min; ESI-MS 356.1 [M+H]⁺.

Intermediario 73a: N-bencil-4-bromo-3-clorobencenosulfonamida

25 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 2a) usando cloruro de 4-bromo-3-clorobenceno-1-sulfonylo y bencilamina. La mezcla de

reacción se agitó a 0 °C durante 3.5 h. El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido amarillo. (UPLC–MS) t_R 1.16 min; ESI–MS 357.9/359.9 [M+H]⁺.

Intermediario 73b: N-bencil-3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando N-bencil-4-bromo-3-clorobencenosulfonamida (Intermediario 73a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC–MS) t_R 1.15 min; ESI–MS 402.1 [M+H]⁺.

Intermediario 74a: 1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonyl)-3,3-difluoroazetidina

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando 3,3-difluoroazetidina para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC–MS) t_R 1.12 min; sin ionización ESI–MS del compuesto original observada.

Intermediario 74b: 6-(2-cloro-4-((3,3-difluoroazetidín-1-il)sulfonyl)fenil)-3-fluoropicolinonitrilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonyl)-3,3-difluoroazetidina (Intermediario 74a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC–MS) t_R 1.10 min; ESI–MS 384.3 [M+H]⁺.

Intermediario 75a: 4-bromo-N-(ter-butil)-3-fluorobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando cloruro de 4-bromo-3-fluorobenceno-1-sulfonilo y *ter*-butilamina para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 1.12 min; ESI-MS 308.0/309.9 $[M-H]^-$.

Intermediario 75b: 6-(2-cloro-4-((3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil)fenil)-3-fluoropicolinonitrilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4-bromo-N-(*ter*-butil)-3-fluorobencenosulfonamida (Intermediario 75a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 1.11 min; ESI-MS 350.1 $[M-H]^-$.

Intermediario 76b: N1-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-N4-metilbenceno-1,4-disulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando cloruro de 4-(N-metilsulfamoil)benceno-1-sulfonilo y 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 3a) a 0 °C durante 2 h para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. (UPLC-MS) t_R 1.03 min; ESI-MS 481.1 $[M+H]^+$; ESI-MS 479.0 $[M-H]^-$.

Intermediario 77a: 4-bromo-N-((1R,3R)-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario

1a) usando cloruro de 4-bromo-3-metilbenceno-1-sulfonilo en lugar de cloruro de 4-bromo-3-clorobenceno-1-sulfonilo y (1R,3R)-3-aminociclobutanol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 0.84 min; ESI-MS 320.0 $[M+H]^+$.

5

Intermediario 77b: 4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1R,3R)-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida

10 (Intermediario 1b) usando 4-bromo-N-((1R,3R)-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 77a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 0.79 min; ESI-MS 362.2 $[M+H]^+$.

Intermediario 78b: N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida

15

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando cloruro de 4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo y 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 3a) a 0 °C durante 1.5 h para proporcionar el

20 compuesto del título en forma de sólido amarillo. (UPLC-MS) t_R 1.23 min; ESI-MS 456.1 $[M+H]^+$; ESI-MS 454.1 $[M-H]^-$.

Intermediario 79b: N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-3,4-dimetoxibencenosulfonamida

25

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando un gran exceso de cloruro de 3,4-dimetoxibenceno-1-sulfonilo y 6-(4-amino-2-

clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 3a) a RT durante 2 días para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. (UPLC-MS) t_R 1.08 min; ESI-MS 448.1 $[M+H]^+$; ESI-MS 446.1 $[M-H]^-$.

5 Intermediario 80a: 4-bromo-N-((1R,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando cloruro de 4-bromo-3-metilbenceno-1-sulfonilo y (1R,4R)-4-amino-
10 1-metilciclohexanol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 0.92 min; 362.1/364.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 80b: 4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1R,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida

15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4-bromo-N-((1R,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 80a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 0.91 min; ESI-MS 404.2 $[M-H]^-$.

20

Intermediario 81a: 4-bromo-3-cloro-N-(2,3-difluorofenil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 2a) usando 2,3-difluoroanilina. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 5.5 h. El
25 compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanquecino. (UPLC-MS) t_R 1.19 min; ESI-MS 380.0/382.0/383.5/384.8 $[M-H]^-$.

Intermediario 81b: 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(2,3-difluorofenil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida

- 5 (Intermediario 1b) usando 4-bromo-3-cloro-N-(2,3-difluorofenil)bencenosulfonamida (Intermediario 82a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 1.16 min; ESI-MS 424.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 82b: N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)naftalen-2-sulfonamida

- 10 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando cloruro de naftalen-2-sulfonilo y 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 3a) a 0 °C durante 2 h para proporcionar el compuesto del título en
- 15 forma de sólido blanquecino. (UPLC-MS) t_R 1.21 min; ESI-MS 438.1 $[M+H]^+$; ESI-MS 436.1 $[M-H]^-$.

Intermediario 83a: 2-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-3-il)etanol

- El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario
- 20 1a) usando cloruro de 4-bromo-3-metilbenceno-1-sulfonilo y 2-(pirrolidin-3-il)etanol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 0.96 min; 348.2/350.0 $[M+H]^+$.

- 25 Intermediario 83b: 3-fluoro-6-(4-((3-(2-hidroxietil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-2-metilfenil)picolinonitrilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 2-(1-((4-bromo-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-3-il)etanol (Intermediario 83a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 0.94 min; ESI-MS 390.2 [M+H]⁺.

Intermediario 84b: N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando cloruro de 3-metilbenceno-1-sulfonyl y 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 3a) a 0 °C durante 2 h para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco. (UPLC-MS) t_R 1.15 min; ESI-MS 402.1 [M+H]⁺; ESI-MS 400.1 [M-H]⁻.

15

Intermediario 85a: 4-bromo-3-cloro-N-((1S,3S)-3-(hidroximetil)ciclobutil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando ((1S,3S)-3-aminociclobutil)metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 0.88 min; ESI-MS 356.1 [M+H]⁺.

25

Intermediario 85b: 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1S,3S)-3-(hidroximetil)ciclobutil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida

(Intermediario 1b) usando 4-bromo-3-cloro-N-((1S,3S)-3-(hidroximetil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 85a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 0.92 min; ESI-MS 396.1 [M-H]⁻.

- 5 Intermediario 86b: 4-acetil-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-sulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b) usando un exceso de cloruro de 4-acetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-sulfonilo y
 10 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 3a) a 0 °C hasta RT durante 8 h para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 1.04 min; ESI-MS 487.1 [M+H]⁺; ESI-MS 485.1 [M-H]⁻.

Intermediario 87a: 1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonil)-3-fenoxiazetidina

- 15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando 3-fenoxiazetidina para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 1.27 min; sin ionización ESI-MS del compuesto original observada.

20

Intermediario 87b: 6-(2-cloro-4-((3-fenoxiazetidin-1-il)sulfonil)fenil)-3-fluoropicolinonitrilo

- El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida
 25 (Intermediario 1b) usando 1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonil)-3-fenoxiazetidina (Intermediario 87a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 1.23 min; ESI-MS 444.2 [M+H]⁺.

Intermediario 88b: N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-4-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida

A una solución de 6-(4-amino-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo (60 mg, 0.242 mmol) en DCM (4 ml) enfriada hasta 0 °C se le agregó cloruro de 4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonilo (0.042 ml, 0.254 mmol) y DIPEA (0.085 ml, 0.485 mmol). La reacción se calentó hasta RT y se agitó a esta temperatura durante 24 h. La mezcla se extinguió con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se agregó EtOAc. Ambas fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 20% EtOAc en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 1.22 min; ESI-MS 472.0 [M+H]⁺; ESI-MS 470.0 [M-H]⁻.

15

Intermediario 89a: 2-(4-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonil)piperazin-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando 1,1,1-trifluoro-2-(piperazin-2-il)propan-2-ol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 0.96 min; ESI-MS 453.2 [M+H]⁺.

Intermediario 89b: 6-(2-cloro-4-((3-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)piperazin-1-il)sulfonil)fenil)-3-fluoropicolinonitrilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida

(Intermediario 1b) usando 2-(4-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonyl)piperazin-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (Intermediario 89a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 0.96 min; ESI-MS 493.4 $[M+H]^+$.

5 Intermediario 90a: 4-bromo-3-cloro-N-(3-clorofenil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-N-(3-hidroxí-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 2a) usando cloruro de 4-bromo-3-clorobenceno-1-sulfonyl y 3-cloroanilina I. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 4.5 h. El compuesto del título se obtuvo en forma de
10 sólido incoloro. (UPLC-MS) t_R 1.23 min; ESI-MS 377.9/379.9/381.9 $[M-H]^-$.

Intermediario 90b: 3-cloro-N-(3-clorofenil)-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxí-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida
15 (Intermediario 1b) usando 4-bromo-3-cloro-N-(3-clorofenil)bencenosulfonamida (Intermediario 90a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 1.22 min; ESI-MS 422.1/242.0 $[M+H]^+$.

20 Intermediario 91a: 4-bromo-N-(2-hidroxíciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxí-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando cloruro de 4-bromo-3-metilbenceno-1-sulfonyl y 2-aminociclohexanol para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido
25 amarillo. (UPLC-MS) t_R 1.04 min; ESI-MS 346.1/348.1 $[M-H]^-$.

Intermediario 91b: 4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(2-hidroxiciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida

- 5 (Intermediario 1b) usando 4-bromo-N-(2-hidroxiciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 91a) para proporcionar el compuesto del título. (UPLC-MS) t_R 1.01 min; ESI-MS 390.2 $[M+H]^+$.

Intermediario 92a: 4-bromo-3-cloro-N-(1,1-dioxidotietan-3-il)bencenosulfonamida

- 10 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando 1,1-dióxido de 3-aminotietano para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite incoloro. (UPLC-MS) t_R 0.89 min; ESI-MS 373.9 $[M-H]^-$.

Intermediario 92b: 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(1,1-dioxidotietan-3-il)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida

- 20 (Intermediario 1b) usando 4-bromo-3-cloro-N-(1,1-dioxidotietan-3-il)bencenosulfonamida (Intermediario 92a) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo. (UPLC-MS) t_R 0.92 min; ESI-MS 414.0 $[M-H]^-$.

Intermediario 93a: 1-((4-bromo-3-clorofenil)sulfonyl)-3-(metilsulfonyl)azetidina

- 25 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-bromo-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando 3-(metilsulfonyl)azetidina para proporcionar el compuesto del título en

forma de aceite incoloro. (UPLC–MS) t_R 0.93 min; sin ionización ESI del compuesto original observada.

5 Intermediario 93b: 6–(2–cloro–4–((3–(metilsulfonyl)azetidin–1–il)sulfonyl)fenil)–3–fluoropicolinonitrilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3–cloro–4–(6–ciano–5–fluoropiridin–2–il)–N–(3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 1–((4–bromo–3–clorofenil)sulfonyl)–3–(metilsulfonyl)azetidina (Intermediario 93a) para proporcionar el compuesto del
10 título. (UPLC–MS) t_R 0.95 min; ESI–MS 432.0 $[M+H]^+$.

Intermediario 94a: 4–bromo–3–cloro–N–((1S,2S)–2–hidroxyciclopentil)bencenosulfonamida

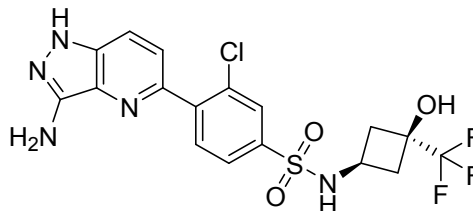
El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4–bromo–3–cloro–N–
15 ((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1a) usando (1S,2S)–2–aminociclopentanol para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite incoloro. (UPLC–MS) t_R 0.93 min; ESI–MS 354.0 $[M-H]^-$.

20 Intermediario 94b: 3–cloro–4–(6–ciano–5–fluoropiridin–2–il)–N–((1S,2S)–2–hidroxyciclopentil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 3–cloro–4–(6–ciano–5–fluoropiridin–2–il)–N–(3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b) usando 4–bromo–3–cloro–N–((1S,2S)–2–hidroxyciclopentil)bencenosulfonamida (Intermediario 94a) para proporcionar el
25 compuesto del título. (UPLC–MS) t_R 0.94 min; ESI–MS 394.1 $[M-H]^+$.

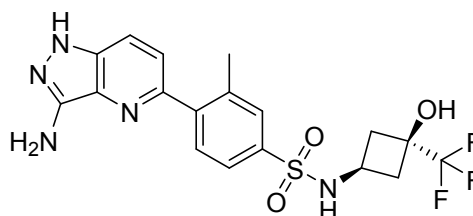
Ejemplos

Ejemplo 1: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida



En un vial, una solución de 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b, 148 mg, 0.29 mmol) en EtOH (2 ml) se trató con hidrazina hidrato acuoso (78%, 274 μ L, 4.39 mmol). El vial se selló, y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dividió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 20% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.85 (s, 1 H) 8.39 (d, 1 H) 7.93 (m, 1 H) 7.86 – 7.81 (m, 3 H) 7.56 (d, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 5.46 (s, 2 H) 3.44 (q, 1 H) 2.62 – 2.54 (m, 2 H) 2.12 – 2.03 (m, 2 H). (UPLC-MS) t_R 0.79 min; ESI-MS 462.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 2: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida



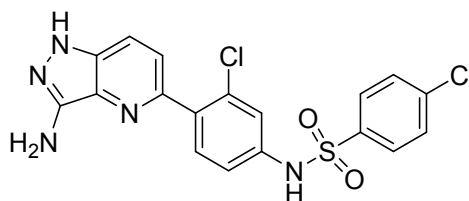
20

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando 4-(6-ciano-5-

fluoropiridin-2-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 2b). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida sin elaboración de extracción. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 15% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, acetónitrilo-d₃) δ ppm 10.03 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.64–3.52 (m, 1H), 2.77–2.68 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.14–2.09 (m, 2H). (UPLC-MS) t_R 1.26 min; API-MS 442.2 [M+H]⁺.

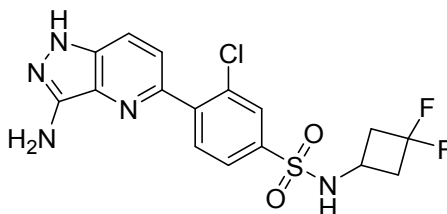
10

Ejemplo 3: N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-clorobencenosulfonamida



A un vial de MW que contenía una solución de 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 3b, 94 mg, 0.211 mmol) en EtOH (3 ml) se agregó hidrazina hidrato 55% en agua (0.187 ml, 2.115 mmol). El vial se selló, y la mezcla se calentó y se agitó a 80 °C durante 6 h. La reacción se enfrió hasta RT y se concentró bajo presión reducida sin ninguna elaboración de extracción. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 3% MeOH en DCM) para proporcionar el producto del título en forma de sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.72 (s, 1 H) 10.79 (br s, 1 H) 7.84 (d, 2 H) 7.74 (d, 1 H) 7.69 (d, 2 H) 7.48 (d, 1 H) 7.41 (d, 1 H) 7.24 (d, 1 H) 7.18 (dd, 1 H) 5.36 (s, 2 H). (UPLC-MS) t_R 0.92 min; ESI-MS 434.1/436.1 [M+H]⁺; ESI-MS 432.1/434.1 [M-H]⁻.

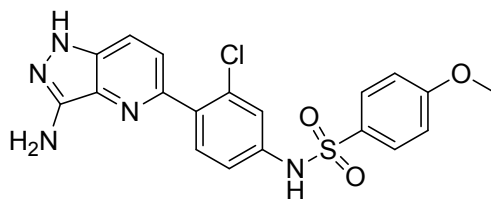
Ejemplo 4: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(3,3-difluorociclobutil)bencenosulfonamida



- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3,3-difluorociclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 4b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.85 (s, 1 H) 8.41 (d, 1 H) 7.95 (d, 1 H) 7.89 – 7.81 (m, 3 H) 7.57 (d, 1 H) 5.45 (s, 2 H) 3.61 – 3.72 (m, 1 H) 2.89 – 2.75 (m, 2 H) 2.54 – 2.38 (m, 2 H). (UPLC-MS) t_R 0.82 min; ESI-MS 414.2 [M+H]⁺; ESI-MS 412.2 [M-H]⁻.
- 10

Ejemplo 5: N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-metoxibencenosulfonamida

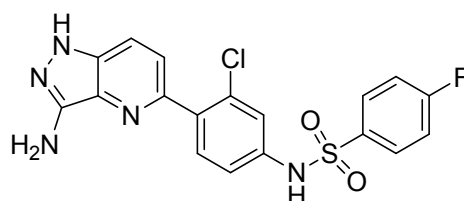
15



- El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-clorobencenosulfonamida (Ejemplo 3) usando N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-4-metoxibencenosulfonamida (Intermediario 5b) a 80 °C durante 4.5 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna en fase inversa (Método 2) (10% a 30% ACN en agua). Una segunda purificación usando cromatografía en columna con gel de
- 20

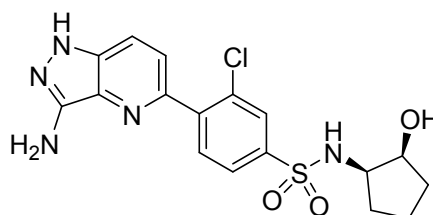
- sílice (0 a 3% MeOH en DCM) proporcionó el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.71 (s, 1 H) 10.57 (br s, 1 H) 7.75 – 7.80 (m, 2 H) 7.73 (d, 1 H) 7.46 (d, 1 H) 7.40 (d, 1 H) 7.24 (d, 1 H) 7.18 (dd, 1 H) 7.12 (m, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 3.82 (s, 3 H). (UPLC-MS) t_R 0.83 min; ESI-MS 430.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-MS 428.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 6: N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-fluorobencenosulfonamida



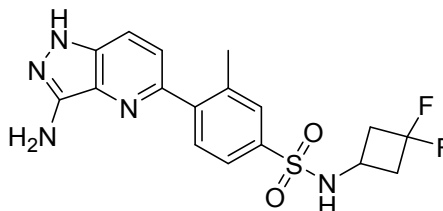
- El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-clorobencenosulfonamida (Ejemplo 3) usando N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-4-fluorobencenosulfonamida (Intermediario 6b) a 80 °C durante 6 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 3% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.72 (s, 1 H) 10.73 (br s, 1 H) 7.90 (m, 2 H) 7.74 (d, 1 H) 7.50 – 7.43 (m, 3 H) 7.41 (d, 1 H) 7.24 (d, 1 H) 7.18 (dd, 1 H) 5.35 (s, 2 H). (UPLC-MS) t_R 0.85 min; ESI-MS 418.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-MS 416.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

- Ejemplo 7: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1R,2S)-2-hidrox ciclopentil)bencenosulfonamida



En un vial, una solución de 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida (Intermediario 7b, 55 mg, 0.14 mmol) en THF (2 ml) se trató con hidrazina anhidra (solución 1M en THF, 0.70 ml, 0.70 mmol). El vial se selló, y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 4% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.83 (br s, 1 H) 8.02 (d, 1 H) 7.90 (dd, 1 H) 7.81 (dd, 2 H) 7.60 – 7.54 (m, 2 H) 5.45 (br s, 2 H) 4.71 (d, 1 H) 3.84 – 3.77 (m, 1 H) 3.41 – 3.33 (m, 1 H) 1.70 – 1.56 (m, 2 H) 1.52 – 1.34 (m, 4 H). (UPLC-MS) t_R 0.70 min; ESI-MS 408.1 [M+H]⁺; ESI-MS 414.2 [M+H]⁺; ESI-MS 406.1 [M-H]⁻.

Ejemplo 8: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-(3,3-difluorociclobutil)-3-metilbencenosulfonamida

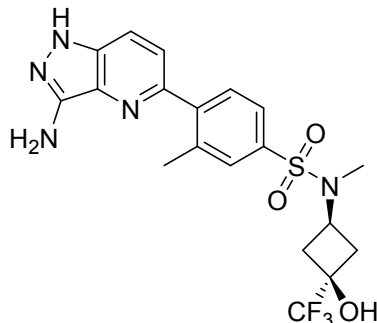


15

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando 4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3,3-difluorociclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 8b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.76 (br s, 1 H) 8.18 (d, 1 H) 7.81 (d, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.71 (br d, 1 H) 7.65 – 7.61 (m, 1 H) 7.45 (d, 1 H) 5.41 (s, 2 H) 3.61 (quin, 1 H) 2.85 – 2.71 (m, 2 H) 2.44 (s, 3 H) 2.48 – 2.38 (m, 2 H). (UPLC-MS) t_R 0.78 min; ESI-MS 394.2 [M+H]⁺; ESI-MS 392.2 [M-H]⁻.

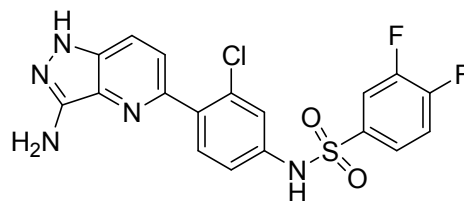
20

Ejemplo 9: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida



En un vial, una solución de 4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-N,3-dimetilbencenosulfonamida (Intermediario 9b, 1.50 g, 2.37 mmol) en EtOH (20 ml) se trató con hidrazina hidrato ac. (78%, 2.21 ml, 35.5 mmol). El vial se selló, y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se dividió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 20% MeOH en DCM) y por cromatografía en columna en fase inversa (Método 2) (5% a 50% ACN en agua) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. La estereoconfiguración del compuesto del título se determinó por cristalografía de rayos X. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.79 (s, 1 H) 7.82 (d, 1 H) 7.69 (d, 3 H) 7.47 (d, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 5.45 (br s, 2 H) 3.75 (quin, 1 H) 2.71 (s, 3 H) 2.66 – 2.58 (m, 2 H) 2.47 (s, 3 H) 2.38 – 2.32 (m, 2 H). (UPLC-MS) *t*_R 0.81 min; ESI-MS 456.2 [M+H]⁺ ESI-MS 454.2 [M-H]⁻.

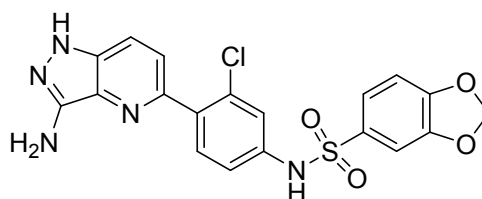
Ejemplo 10: N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-3,4-difluorobencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-clorobencenosulfonamida (Ejemplo 3) usando

N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-3,4-difluorobencenosulfonamida (Intermediario 10b) a 80 °C durante 1.5 h. El residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 4% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.75 (s, 1 H) 10.84 (s, 1 H) 7.93 (m, 1 H) 7.75 (d, 1 H) 7.70 – 7.73 (m, 2 H) 7.50 (d, 1 H) 7.42 (d, 1 H) 7.26 (d, 1 H) 7.21 (dd, 1 H) 5.38 (br s, 2 H). (UPLC-MS) t_R 0.88 min; ESI-MS 436.1 [M+H]⁺; ESI-MS 434.1 [M-H]⁻.

Ejemplo 11: N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-sulfonamida

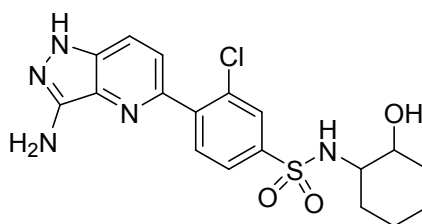


El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-clorobencenosulfonamida (Ejemplo 3) usando N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-sulfonamida (Intermediario 11b) a 80 °C durante 2 h. El residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna en fase normal (0 a 3% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. ¹H RMN

(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.72 (s, 1 H) 10.58 (s, 1 H) 7.74 (d, 1 H) 7.48 (d, 1 H) 7.37 – 7.44 (m, 2 H) 7.28 (d, 1 H) 7.25 (d, 1 H) 7.20 (dd, 1 H) 7.08 (d, 1 H) 6.16 (s, 2 H) 5.36 (s, 2 H). (UPLC-MS) t_R 0.83 min; ESI-MS 444.1 $[M+H]^+$; ESI-MS 442.1 $[M-H]^-$.

5

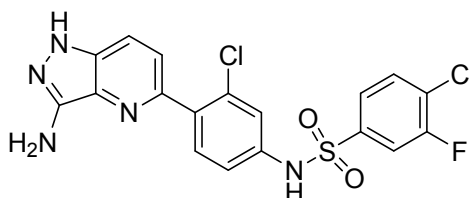
Ejemplo 12: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(2-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida (Ejemplo 7) usando 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(2-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida (Intermediario 12b). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.83 (s, 1 H) 8.01 (d, 1 H) 7.89 (dd, 1 H) 7.81 (dd, 2 H) 7.60 (d, 1 H) 7.55 (d, 1 H) 5.45 (br s, 2 H) 4.60 (d, 1 H) 3.66 – 3.59 (m, 1 H) 3.20 – 3.10 (m, 1 H) 1.66 – 1.32 (m, 5 H) 1.26 – 1.09 (m, 3 H). (UPLC-MS) t_R 0.76 min; ESI-MS 422.1 $[M+H]^+$; ESI-MS 420.2 $[M-H]^-$.

15

Ejemplo 13: N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-cloro-3-fluorobencenosulfonamida



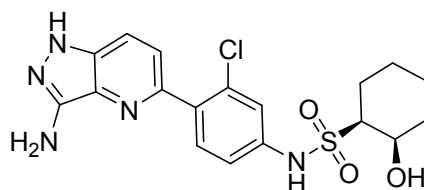
20

El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-clorobencenosulfonamida (Ejemplo 3)

usando 4-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida (Intermediario 13b) a 80 °C durante 2 h. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método 3, 5% a 50% ACN (+7.3 mM NH₄OH) en agua (+7.3 mM NH₄OH)). Una segunda purificación por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 2% MeOH en DCM) proporcionó el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.73 (s, 1 H) 10.87 (br s, 1 H) 7.92 – 7.83 (m, 2 H) 7.75 (d, 1 H) 7.68 (dd, 1 H) 7.51 (d, 1 H) 7.42 (d, 1 H) 7.26 (d, 1 H) 7.21 (dd, 1 H) 5.36 (s, 2 H). (UPLC-MS) t_R 0.95 min; ESI-MS 452.1 [M+H]⁺; ESI-MS 450.0 [M-H]⁻.

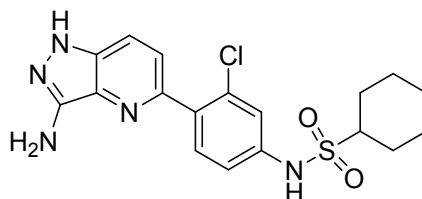
10

Ejemplo 14: (1S,2R)-N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-2-hidrox ciclohexano-1-sulfonamida



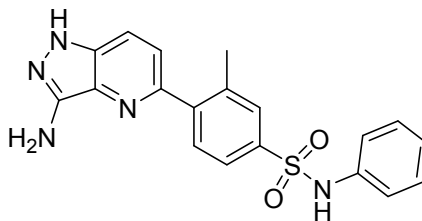
El compuesto del título se obtuvo por separación quiral de N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-2-hidrox ciclohexano-1-sulfonamida (Ejemplo 17) usando el sistema de HPLC SEPIATEC ASAP (columna Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 x 20 mm; fase móvil: n-heptano:EtOH:MeOH 70:15:15 (v:v:v) + 0.1% DEA; velocidad de flujo 10 ml/min; detección 270 nm) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.72 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.05 (d, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.01 – 2.91 (m, 1H), 2.05 (d, 1H), 1.88 (d, 1H), 1.65 (d, 2H), 1.47 (d, 1H), 1.33 – 1.12 (m, 4H). (UPLC-MS) t_R 0.78 min; ESI-MS 422.1 [M+H]⁺; ESI-MS 420.1 [M-H]⁻.

Ejemplo 15: N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)ciclohexanosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-clorobencenosulfonamida (Ejemplo 3) usando N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)ciclohexanosulfonamida (Intermediario 15b) a 80 °C durante 7 h. El material en bruto se purificó primero por cromatografía en columna con gel de sílice (0% a 3% MeOH en DCM). Se realizó una segunda purificación por HPLC preparativa (Método 1, 5% a 95% ACN en agua (+ 0.1% TFA)). Una tercera purificación por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 4% MeOH en DCM) proporcionó el compuesto del título en forma de sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.74 (s, 1 H) 10.12 (s, 1 H) 7.77 (d, 1 H) 7.55 (d, 1 H) 7.47 (d, 1 H) 7.37 (d, 1 H) 7.30 (dd, 1 H) 5.35 (s, 2 H) 3.11 (tt, 1 H) 2.09 – 2.02 (m, 2 H) 1.82 – 1.73 (m, 2 H) 1.60 (dq, 1 H) 1.51 – 1.38 (m, 2 H) 1.32 – 1.19 (m, 2 H) 1.19 – 1.07 (m, 1 H). (UPLC-MS) t_R 0.88 min; ESI-MS 406.1 [M+H]⁺; ESI-MS 404.2 [M-H]⁻.

Ejemplo 16: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-metil-N-fenilbencenosulfonamida

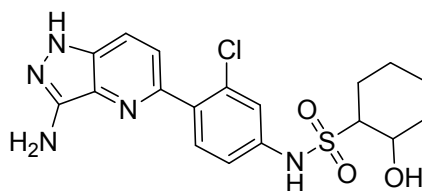


20

En un vial, una solución de 4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-3-metil-N-fenilbencenosulfonamida (Intermediario 16b, 30 mg, 0.039 mmol) en hidrazina

- hidrato ac. (64%, 0.10 ml, 3.15 mmol) se agitó a 100 °C durante 80 min. La mezcla de reacción se dividió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc. La capa orgánica se lavó tres veces con agua y una vez con salmuera, luego se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en fase inversa (Método 2, 2 a 100% ACN en agua) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.73 (s, 1 H) 10.31 (s, 1 H) 7.77 (d, 1 H) 7.73 – 7.69 (m, 1 H) 7.66 (dd, 1 H) 7.55 (d, 1 H) 7.40 (d, 1 H) 7.28 – 7.22 (m, 2 H) 7.17 – 7.15 (m, 1 H) 7.15 – 7.12 (m, 1 H) 7.07 – 7.00 (m, 1 H) 5.40 (br s, 2 H) 2.35 (s, 3 H). (UPLC–MS) *t*_R 0.85 min; ESI–MS 380.1 [M+H]⁺; ESI–MS 378.2 [M–H][–].

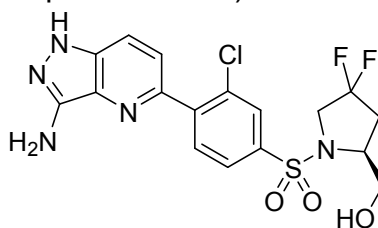
Ejemplo 17: N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-2-hidroxiciclohexano-1-sulfonamida



- El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-clorobencenosulfonamida (Ejemplo 3) usando N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-2-hidroxiciclohexano-1-sulfonamida (Intermediario 17b) a 80 °C durante 2 h. La reacción se extinguió con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó primero usando cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 20% MeOH en DCM). Segunda purificación por cromatografía en columna en fase inversa (Método 2) (2 a 100% ACN en agua). Una tercera purificación por cromatografía en columna en fase

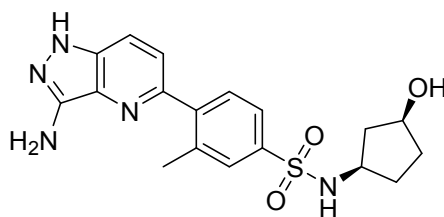
normal (0 a 4% MeOH en DCM) proporcionó el compuesto del título en forma de espuma beige. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.73 (s, 1 H) 9.64 (br s, 1 H) 7.77 (d, 1 H) 7.54 (d, 1 H) 7.47 (d, 1 H) 7.37 (d, 1 H) 7.29 (dd, 1 H) 5.35 (s, 2 H) 5.07 (br s, 1 H) 3.83 – 3.75 (m, 1 H) 2.92 – 3.03 (m, 1 H) 2.11 – 2.02 (m, 1 H) 1.94 – 1.86 (m, 1 H) 1.74 – 1.65 (m, 1 H) 1.65 – 1.58 (m, 1 H) 1.54 – 1.42 (m, 1 H) 1.31 – 1.17 (m, 3 H). (UPLC-MS) t_R 0.79 min; ESI-MS 422.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-MS 420.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 18: (S)-(1-((4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol



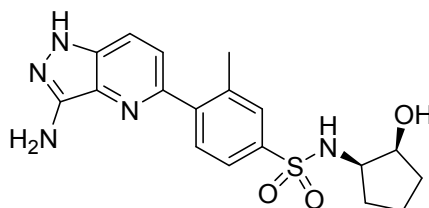
El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando (S)-6-(2-cloro-4-((4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)fenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 18b). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida sin elaboración de extracción. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 25% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ ppm 10.11 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.88–7.84 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.99 (dtd, 1H), 3.89 (dddd, 1H), 3.77 (dq, 2H), 3.72–3.66 (m, 1H), 3.20 (t, 1H), 2.52–2.31 (m, 2H). (UPLC-MS) t_R 1.23 min; API-MS 444.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 19: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1R,3S)-3-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida



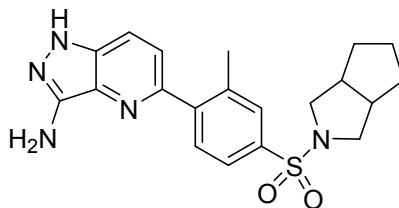
El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando 4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1R,3S)-3-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 19b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.75 (s, 1 H) 7.80 (d, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.73 – 7.69 (m, 1 H) 7.67 (d, 1 H) 7.60 (d, 1 H) 7.44 (d, 1 H) 5.42 (s, 2 H) 4.57 (d, 1 H) 3.97 – 3.88 (m, 1 H) 3.44 – 3.37 (m, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 1.98 – 1.89 (m, 1 H) 1.66 – 1.39 (m, 4 H) 1.29 – 1.20 (m, 1 H). (UPLC-MS) *t*_R 0.67 min; ESI-MS 388.3 [M+H]⁺; ESI-MS 368.3 [M-H]⁻.

Ejemplo 20: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida



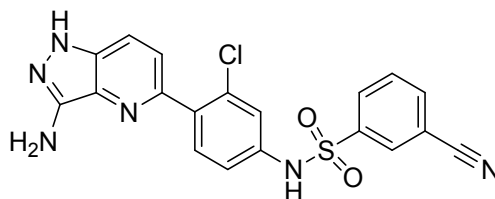
El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida (Ejemplo 7) usando 4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 20b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.74 (br s, 1 H) 7.82 – 7.78 (m, 2 H) 7.75 (dd, 1 H) 7.58 (d, 1 H) 7.44 (d, 1 H) 7.27 (d, 1 H) 5.41 (br s, 2 H) 4.63 (d, 1 H) 3.83 – 3.76 (m, 1 H) 3.30 – 3.25 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 1.69 – 1.54 (m, 2 H) 1.51 – 1.28 (m, 4 H). (UPLC-MS) *t*_R 0.70 min; ESI-MS 388.1 [M+H]⁺; ESI-MS 386.1 [M-H]⁻.

Ejemplo 21: 5-(4-((hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)sulfonil)-2-metilfenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina



- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1R,2S)-2-hidrox ciclopentil)bencenosulfonamida (Ejemplo 7) usando 3-fluoro-6-(4-((hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)sulfonil)-2-metilfenil)picolinonitrilo (Intermediario 21b). El producto se purificó adicionalmente por HPLC
- 10 preparativa (Método 1, 5 a 95% ACN en agua (+ 0.1% TFA)). Las fracciones que contenían el producto en bruto se combinaron y se pasaron a través de un cartucho PL-HCO₃ MP (Stratospheres, preacondicionado con MeOH), seguido de un lavado con MeOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-
- 15 d₆) δ ppm 11.77 (br s, 1 H) 7.81 (d, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.66 (s, 2 H) 7.46 (d, 1 H) 5.42 (br s, 2 H) 3.12 (m, 2 H) 2.85 (dd, 2 H) 2.58 – 2.52 (m, 2 H) 2.45 (s, 3 H) 1.75 – 1.64 (m, 2 H) 1.58 – 1.37 (m, 2 H) 1.36 – 1.27 (m, 2 H). (UPLC-MS) t_R 0.96 min; ESI-MS 398.3 [M+H]⁺; ESI-MS 396.2 [M-H]⁻.

- 20 Ejemplo 22: N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-3-cianobencenosulfonamida

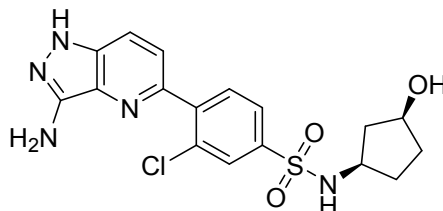


El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-clorobenzenosulfonamida (Ejemplo 3) usando

N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-3-cianobenzenosulfonamida (Intermediario 22b) a 80 °C durante 2.5 h. El residuo se

5 purificó por cromatografía en columna en fase inversa (Método 2, 10% a 35% ACN en agua). Una segunda purificación usando cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 3% MeOH en DCM) proporcionó el producto del título en forma de sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.73 (s, 1 H) 10.89 (br s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.18 – 8.10 (m, 2 H) 7.84 (t, 1 H) 7.74 (d, 1 H) 7.50 (d, 1 H) 7.41 (d, 1 H) 7.25 (d, 1 H) 7.21 (dd, 1 H) 5.36 (s, 2 H). (UPLC-MS) t_R 0.82 min; ESI-MS 425.1 [M+H]⁺; ESI-MS 423.1 [M-H]⁻.

Ejemplo 23: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1R,3S)-3-hidrox ciclopentil)benzenosulfonamida



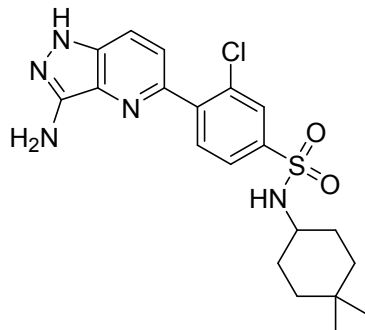
15

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-

(trifluorometil)ciclobutil)benzenosulfonamida (Ejemplo 1) usando 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1R,3S)-3-hidrox ciclopentil)benzenosulfonamida

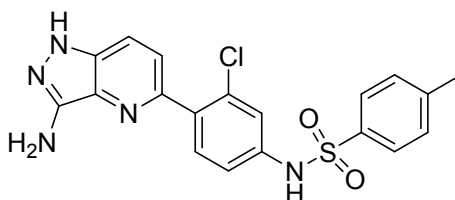
20 (Intermediario 23b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.85 (s, 1H), 8.03–7.78 (m, 5H), 7.58 (d, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.61 (d, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.47 (q, 1H), 3.18 (d, 1H), 1.97 (dt, 1H), 1.79–1.39 (m, 4H), 1.38–1.19 (m, 2H). (UPLC-MS) t_R 0.67 min; ESI-MS 408.2 [M+H]⁺; ESI-MS 406.2 [M-H]⁻.

Ejemplo 24: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(4,4-dimetilciclohexil)bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1), excepto que se usó 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(4,4-dimetilciclohexil)bencenosulfonamida (Intermediario 24b) en lugar de 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 1b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.82 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.88–7.78 (m, 4H), 7.55 (d, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.98 (s, 1H), 1.52–1.42 (m, 2H), 1.42–1.19 (m, 5H), 1.17–1.03 (m, 2H), 0.82 (d, 6H). (UPLC–MS) *t*_R 1.04 min; ESI–MS 434.2 [M+H]⁺.

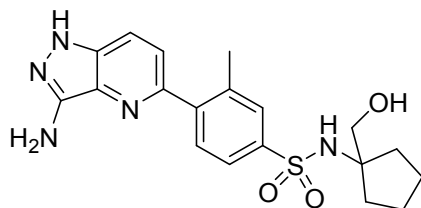
Ejemplo 25: N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-metilbencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-clorobencenosulfonamida (Ejemplo 3) usando N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-4-

metilbencenosulfonamida (Intermediario 25b) a 80 °C durante 2 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 4% MeOH en DCM). Una segunda purificación por HPLC preparativa (Método 1, 5% a 95% ACN en agua (+ 0.1% TFA)) proporcionó el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.71 (s, 1 H) 10.64 (s, 1 H) 7.76 – 7.70 (m, 3 H) 7.46 (d, 1 H) 7.40 (d, 3 H) 7.24 (d, 1 H) 7.18 (dd, 1 H) 5.35 (s, 2 H) 2.36 (s, 3 H). (UPLC–MS) *t*_R 0.89 min; ESI–MS 414.2 [M+H]⁺; ESI–MS 412.1 [M–H][–].

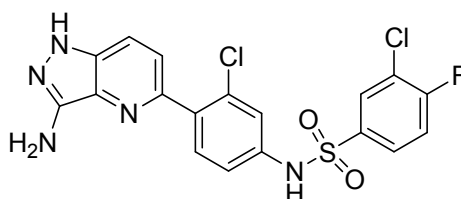
10 Ejemplo 26: 4–(3–amino–1H–pirazolo[4,3–b]piridin–5–il)–N–(1–(hidroximetil)ciclopentil)–3–metilbencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4–(3–amino–1H–pirazolo[4,3–b]piridin–5–il)–3–cloro–N–((1R,2S)–2–hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida (Ejemplo 7) usando 4–(6–ciano–5–fluoropiridin–2–il)–N–(1–(hidroximetil)ciclopentil)–3–metilbencenosulfonamida (Intermediario 26b). El producto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Método 1, 5 a 95% ACN en agua (+ 0.1% TFA)). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y se hicieron pasar a través de un cartucho PL–HCO₃ MP (Stratospheres, preacondicionado con MeOH), seguido de un lavado con MeOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO–*d*₆) δ ppm 11.74 (br s, 1 H) 7.80 (d, 1 H) 7.75 (br s, 1 H) 7.74 – 7.70 (m, 1 H) 7.58 (d, 1 H) 7.45 – 7.41 (m, 2 H) 5.42 (br s, 2 H) 4.72 (t, 1 H) 3.37 (d, 2 H) 2.42 (s, 3 H) 1.79

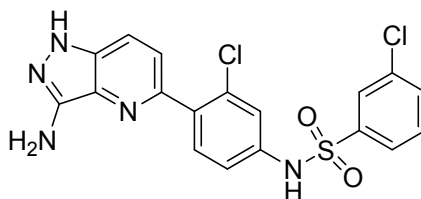
– 1.68 (m, 2 H) 1.66 – 1.54 (m, 2 H) 1.49 – 1.34 (m, 4 H). (UPLC–MS) t_R 0.70 min; ESI–MS 402.3 $[M+H]^+$; ESI–MS 400.2 $[M-H]^-$.

Ejemplo 27: N–(4–(3–amino–1H–pirazolo[4,3–b]piridin–5–il)–3–clorofenil)–3–
5 cloro–4–fluorobencenosulfonamida



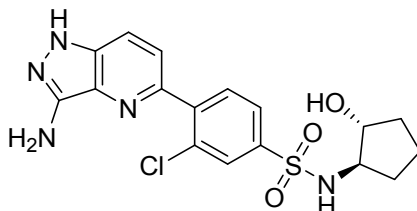
El compuesto del título se preparó de manera análoga a N–(4–(3–amino–1H–
pirazolo[4,3–b]piridin–5–il)–3–clorofenil)–4–clorobencenosulfonamida (Ejemplo 3)
usando 3–cloro–N–(3–cloro–4–(6–ciano–5–fluoropiridin–2–il)fenil)–4–
10 fluorobencenosulfonamida (Intermediario 27b) a 80 °C durante 2 h. El residuo se
purificó por cromatografía en columna en fase inversa (Método 2, 10% a 45% ACN
en agua). El producto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (0
a 3% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido
amarillo pálido. ^1H RMN (600 MHz, DMSO– d_6) δ ppm 11.75 (s, 1 H) 10.84 (s, 1 H)
15 8.06 – 8.03 (m, 1 H) 7.83 – 7.87 (m, 1 H) 7.75 (d, 1 H) 7.68 (t, 1 H) 7.51 (d, 1 H)
7.42 (d, 1 H) 7.26 (d, 1 H) 7.21 (dd, 1 H) 5.38 (br s, 2 H). (UPLC–MS) t_R 0.93 min;
ESI–MS 452.1/454.0 $[M+H]^+$; ESI–MS 450.1/452.1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 28: N–(4–(3–amino–1H–pirazolo[4,3–b]piridin–5–il)–3–clorofenil)–3–
20 clorobencenosulfonamida



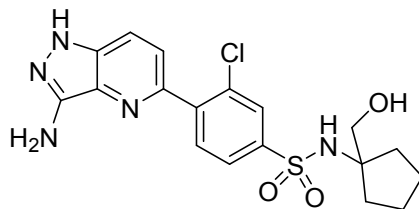
El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-clorobenzenosulfonamida (Ejemplo 3) usando 3-cloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)benzenosulfonamida (Intermediario 28b) a 80 °C durante 3.5 h. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna en fase inversa (Método 2, 5% a 45% ACN en agua). El producto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 3% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.73 (s, 1 H) 10.81 (s, 1 H) 7.85 (t, 1 H) 7.82 – 7.72 (m, 3 H) 7.65 (t, 1 H) 7.50 (d, 1 H) 7.41 (d, 1 H) 7.25 (d, 1 H) 7.20 (dd, 1 H) 5.36 (s, 2 H). (UPLC-MS) t_R 0.91 min; ESI-MS 434.1/436.1 [M+H]⁺; ESI-MS 432.1/434.1 [M-H]⁻.

Ejemplo 29: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1R,2R)-2-hidrox ciclopentil)benzenosulfonamida



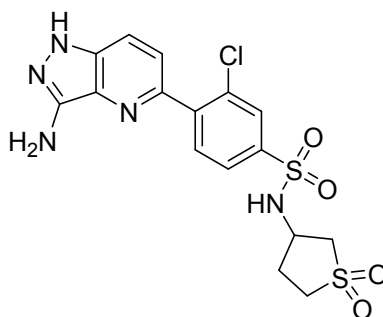
El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)benzenosulfonamida (Ejemplo 1) usando 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)benzenosulfonamida (Intermediario 29b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.84 (br s, 1 H) 7.96 (d, 1 H) 7.89 – 7.85 (m, 1 H) 7.85 – 7.78 (m, 3 H) 7.56 (d, 1 H) 5.46 (br s, 2 H) 4.74 (d, 1 H) 3.84 – 3.77 (m, 1 H) 3.24 (br s, 1 H) 1.81 – 1.70 (m, 2 H) 1.60 – 1.50 (m, 2 H) 1.43 – 1.25 (m, 2 H). (UPLC-MS) t_R 0.67 min; ESI-MS 408.2 [M+H]⁺; ESI-MS 406.1 [M-H]⁻.

Ejemplo 30: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(1-(hidroximetil)ciclopentil)bencenosulfonamida



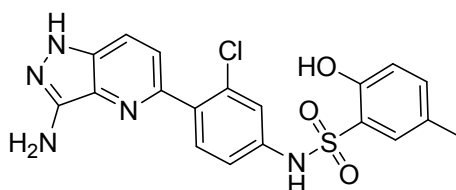
El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-
 5 pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1R,2S)-2-
 hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida (Ejemplo 7) usando 3-cloro-4-(6-ciano-5-
 fluoropiridin-2-il)-N-(1-(hidroximetil)ciclopentil)benceno
 sulfonamida (Intermediario 30b). El producto se purificó adicionalmente por HPLC
 preparativa (Método 1, 5 a 95% ACN en agua (+ 0.1% TFA)). Las fracciones que
 10 contenían el producto puro se combinaron, se agregó NaHCO₃ sólido, el acetonitrilo
 se evaporó bajo presión reducida, y la capa acuosa resultante se extrajo tres veces
 con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron
 sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para
 proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz,
 15 DMSO-*d*₆) δ ppm 11.83 (br s, 1 H) 7.97 (d, 1 H) 7.89 – 7.85 (m, 1 H) 7.84 – 7.77
 (m, 2 H) 7.67 (s, 1 H) 7.55 (d, 1 H) 5.46 (br s, 2 H) 4.78 (t, 1 H) 3.36 (d, 2 H) 1.78 –
 1.70 (m, 2 H) 1.67 – 1.57 (m, 2 H) 1.51 – 1.37 (m, 4 H). (UPLC-MS) *t*_R 0.74 min;
 ESI-MS 422.2 [M+H]⁺; ESI-MS 420.2 [M-H]⁻.

20 Ejemplo 31: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(1,1-
 dioxidotetrahidrotiofen-3-il)bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)bencenosulfonamida (Intermediario 31b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.85 (br s, 1 H) 8.49 (d, 1 H) 7.98 (d, 1 H) 7.92 – 7.88 (m, 1 H) 7.87 – 7.82 (m, 2 H) 7.58 (d, 1 H) 5.45 (br s, 2 H) 4.12 – 4.00 (m, 1 H) 3.30 – 3.20 (m, 2 H) 3.16 – 3.07 (m, 1 H) 2.88 (dd, 1 H) 2.31 – 2.22 (m, 1 H) 2.09 – 1.95 (m, 1 H). (UPLC-MS) *t*_R 0.65 min; ESI-MS 442.2 [M+H]⁺; ESI-MS 440.1 [M-H]⁻.

Ejemplo 32: N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-2-hidroxi-5-metilbencenosulfonamida

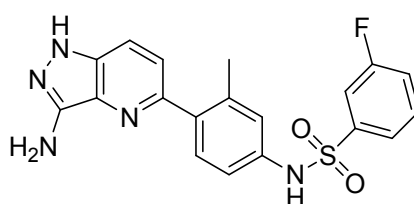


El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-2-hidroxiciclohexano-1-sulfonamida (Ejemplo 17) usando N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-2-hidroxi-5-metilbencenosulfonamida (Intermediario 32b) a 80 °C durante 1 h. El producto se purificó dos veces usando cromatografía en columna en fase inversa (Método 2, 2-100% ACN en agua) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido

blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.69 (br s, 1 H) 7.72 (d, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.43 – 7.37 (m, 2 H) 7.28 – 7.20 (m, 2 H) 7.20 – 7.14 (m, 1 H) 6.84 (d, $J=8.19$ Hz, 1 H) 5.35 (br s, 1 H) 2.23 (s, 3 H). (UPLC–MS) t_R 0.79 min; ESI–MS 430.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI–MS 428.3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

5

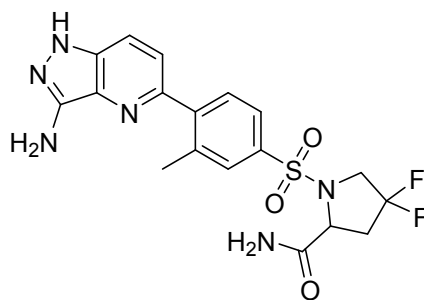
Ejemplo 33: N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-metilfenil)-3-fluorobencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-clorobencenosulfonamida (Ejemplo 3) usando N-(4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-3-metilfenil)-3-fluorobencenosulfonamida (Intermediario 33b) a 80 °C durante 20 h. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna en fase inversa (Método 2, 10 a 30% ACN en agua). El producto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 3% MeOH en DCM) para proporcionar el producto del título en forma de sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.63 (s, 1 H) 10.45 (s, 1 H) 7.71 (d, 1 H) 7.67 – 7.63 (m, 2 H) 7.63 – 7.58 (m, 1 H) 7.56 – 7.48 (m, 1 H) 7.32 – 7.25 (m, 2 H) 7.06 – 7.00 (m, 2 H) 5.32 (br s, 2 H) 2.24 (s, 3 H). (UPLC–MS) t_R 0.82 min; ESI–MS 398.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI–MS 396.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

20

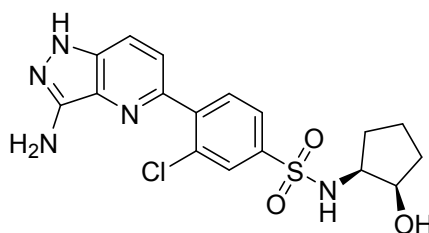
Ejemplo 34: 1-((4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando 1-((4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-3-metilfenil)sulfonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida (Intermediario 34b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.78 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.69–7.63 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.32 (dd, 1H), 3.95–3.83 (m, 2H), 2.48 (s, 3H). (UPLC-MS) *t*_R 0.65 min; ESI-MS 437.2 [M+H]⁺; ESI-MS 435.2 [M-H]⁻.

10

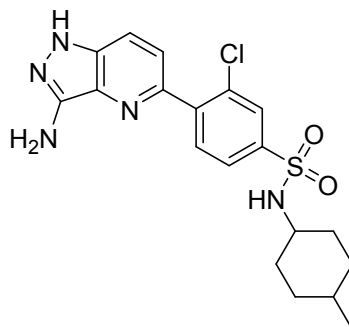
Ejemplo 35: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1S,2R)-2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida (Intermediario 35b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.83 (s, 1 H) 8.02 (d, 1 H) 7.90 (dd, 1 H) 7.81 (dd, 2 H) 7.61 – 7.54 (m, 2 H) 5.45 (s, 2 H) 4.71 (d, 1 H) 3.83 – 3.78 (m, 1 H) 3.41 – 3.33 (m, 1 H) 1.71 – 1.56 (m, 2 H) 1.52 – 1.32 (m, 4 H). (UPLC-MS) *t*_R 0.72 min; ESI-MS 408.2 [M+H]⁺; ESI-MS 406.2 [M-H]⁻.

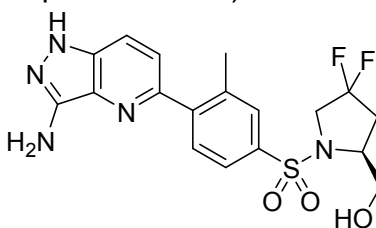
20

Ejemplo 36: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(4-metilciclohexil)bencenosulfonamida



- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(4-metilciclohexil)bencenosulfonamida (Intermediario 36b). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.82 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.89 – 7.75 (m, 4H), 7.55 (d, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.26 – 2.89 (m, 1H), 1.68 – 0.87 (m, 9H), 0.86 – 0.76 (m, 3H). (UPLC-MS) t_R 0.99 min; ESI-MS 420.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-MS 418.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.
- 10

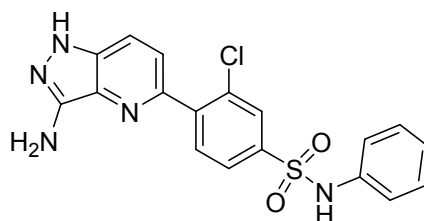
- Ejemplo 37: (S)-(1-((4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metanol
- 15



- El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando (S)-6-(4-((4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)-2-metilfenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 37b). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida sin
- 20

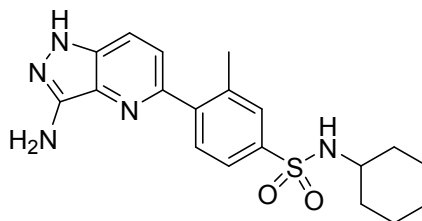
elaboración de extracción. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal (0 a 25% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ ppm 10.07 (s, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.95 (ddt, 1H), 3.90 – 3.82 (m, 1H), 3.82 – 3.74 (m, 2H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 3.21 (t, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.39 – 2.27 (m, 1H). (UPLC-MS) t_R 1.19 min; API-MS 424.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 38: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-fenilbencenosulfonamida



En un vial, una solución de 5-cloro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina (Intermediario 38b, 100 mg, 0.48 mmol) en dioxano anhidro (2.5 ml) se trató con hexametilditina (171 mg, 0.52 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (27.4 mg, 0.024 mmol) bajo atmósfera de argón y se agitó a 110 °C durante 24 h. Se agregó 4-bromo-3-cloro-N-fenilbencenosulfonamida (Intermediario 38c), y la mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas a 140 °C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se dividió en agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 4% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.82 (s, 1 H) 10.46 (s, 1 H) 7.88 (d, 1 H) 7.82 – 7.75 (m, 3 H) 7.52 (d, 1 H) 7.32 – 7.26 (m, 2 H) 7.16 (d, 2 H) 7.11 – 7.06 (m, 1 H) 5.44 (br s, 2 H). (UPLC-MS) t_R 0.84 min; ESI-MS 400.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-MS 398.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

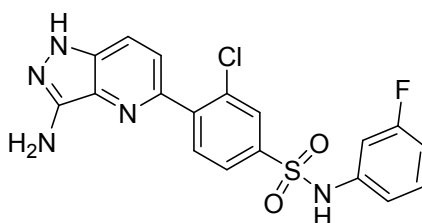
Ejemplo 39: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-ciclohexil-3-metilbencenosulfonamida



- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1R,2S)-2-hidrox ciclopentil)bencenosulfonamida (Ejemplo 7) usando 4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-ciclohexil-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 39b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.75 (br s, 1 H) 7.80 (d, 1 H) 7.75 (d, 1 H) 7.71 (dd, 1 H) 7.65 (d, 1 H) 7.60 (d, 1 H) 7.45 (d, 1 H) 5.41 (br s, 2 H) 2.98 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 1.68 – 1.54 (m, 4 H) 1.50 – 1.40 (m, 1 H) 1.27 – 0.99 (m, 5 H). (UPLC-MS) *t*_R 0.90 min; ESI-MS 386.2 [M+H]⁺; ESI-MS 384.2 [M-H]⁻.
- 10

Ejemplo 40: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-ciclohexil-3-metilbencenosulfonamida

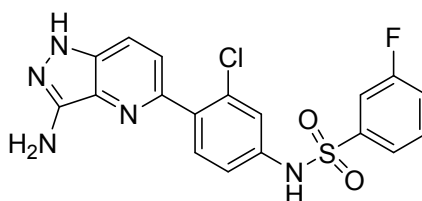
15



- El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-metil-N-fenilbencenosulfonamida (Ejemplo 16) usando 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-fluorofenil)bencenosulfonamida (Intermediario 40b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.83 (br s, 1 H) 10.78 (s, 1 H) 7.93 (d, 1 H) 7.86 – 7.77 (m, 3 H) 7.53 (d, 1
- 20

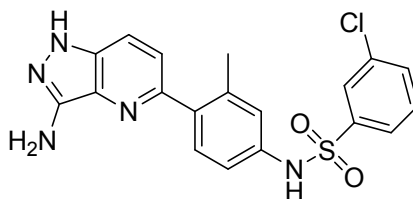
H) 7.38 – 7.29 (m, 1 H) 7.02 – 6.88 (m, 3 H) 5.46 (br s, 2 H). (UPLC–MS) t_R 0.91 min; ESI–MS 418.1 $[M+H]^+$; ESI–MS 416.1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 41: N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-3-fluorobencenosulfonamida



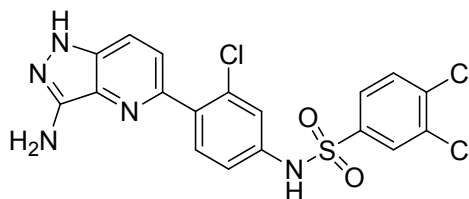
El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-clorobencenosulfonamida (Ejemplo 3) usando N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-3-fluorobencenosulfonamida (Intermediario 41b) a 80 °C durante 3.5 h. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna en fase inversa (Método 2, 5% a 45% ACN en agua). El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna con gel de sílice (0% a 3% MeOH en DCM) para proporcionar el producto en forma de sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.72 (s, 1 H) 10.81 (s, 1 H) 7.74 (d, 1 H) 7.68 (m, 2 H) 7.64 (br d, 1 H) 7.60 – 7.52 (m, 1 H) 7.50 (d, 1 H) 7.41 (d, 1 H) 7.25 (d, 1 H) 7.21 (dd, 1 H) 5.36 (br s, 2 H). (UPLC–MS) t_R 0.85 min; ESI–MS 418.1 $[M+H]^+$; ESI–MS 416.1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 42: N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-metilfenil)-3-clorobencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-clorobencenosulfonamida (Ejemplo 3) usando 3-cloro-N-(4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-3-metilfenil)bencenosulfonamida (Intermediario 42b) a 80 °C durante 2.5 h, luego a RT hasta el día siguiente. El residuo se purificó por cromatografía en columna en fase inversa (Método 2, 10% a 35% ACN en agua). El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 3% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.63 (s, 1 H) 10.46 (br s, 1 H) 7.82 (d, 1 H) 7.78 – 7.69 (m, 3 H) 7.65 – 7.59 (dt, 1 H) 7.29 (dt, 2 H) 7.02 (m, 2 H) 5.32 (br s, 2 H) 2.24 (s, 3 H). (UPLC-MS) t_R 0.88 min; ESI-MS 414.1 [M+H]⁺; ESI-MS 412.1 [M-H]⁻.

Ejemplo 43: N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-3,4-diclorobencenosulfonamida

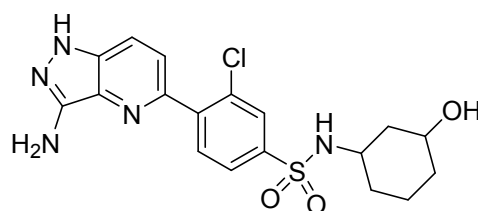


El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-clorobencenosulfonamida (Ejemplo 3) usando 3,4-dicloro-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 43b) a 80 °C durante 2 h. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método 3, 20% a 70% ACN (+7.3 mM NH₄OH) en agua (+7.3 mM NH₄OH)). El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna con gel de sílice (0% a 3% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 11.73 (s, 1 H) 10.86 (br s, 1 H) 8.04 (d, 1 H) 7.91 (d, 1 H) 7.79 – 7.76 (dd, 1 H) 7.75 (d, 1 H) 7.51 (d, 1 H) 7.42 (d, 1 H) 7.26 (d, 1 H) 7.21 (dd, 1 H) 5.36 (s, 2 H). (UPLC–MS) t_R 1.00 min; ESI–MS 468.1/470.1/472.1 $[M+H]^+$; ESI–MS 466.0/468.0/470.0 $[M-H]^-$.

5

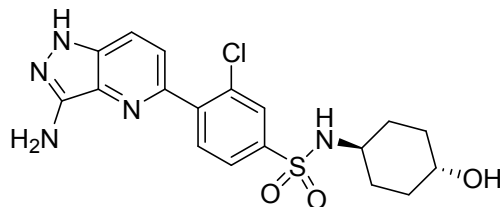
Ejemplo 44: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(3-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-
 10 pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1R,2S)-2-
 hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida (Ejemplo 7) usando 3-cloro-4-(6-ciano-5-
 fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida (Intermediario 44b).
 El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método 1, 5% a 95% ACN
 en agua (+0.1% TFA)). Las fracciones que contenían el producto purificado se
 15 combinaron y se hicieron pasar a través de un cartucho PL–HCO3 MP
 (Stratospheres, preacondicionado con MeOH). Luego del lavado con MeOH, el
 filtrado se concentró bajo presión reducida. Este producto se purificó
 adicionalmente por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 10% MeOH en
 DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo, mezcla
 20 diastereoisomérica. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.83 (s, 1 H) 7.96 – 7.91
 (m, 1 H) 7.89 – 7.79 (m, 3 H) 7.98 – 7.78 (m, 1 H) 7.56 (d, 1 H) 5.46 (br s, 2 H) 4.65
 – 4.41 (m, 1 H) 3.87 – 3.36 (m, 1 H) 3.31 – 2.98 (m, 1 H) 1.86 – 1.65 (m, 1 H) 1.63
 – 1.30 (m, 4 H) 1.27 – 0.82 (m, 3 H) (UPLC–MS) t_R 0.68 min; ESI–MS 422.2 $[M+H]^+$;
 ESI–MS 420.2 $[M-H]^-$.

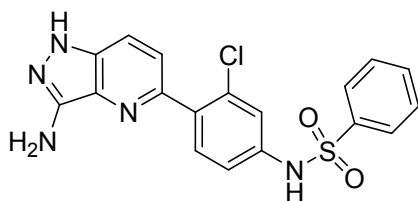
25

Ejemplo 45: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(3-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida (Ejemplo 44) usando 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida (Intermediario 45b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.84 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.89 – 7.79 (m, 4 H) 7.57 (d, 1 H) 5.45 (s, 2 H) 4.50 (d, 1 H) 3.05 – 2.94 (m, 1 H) 1.77 – 1.69 (m, 2 H) 1.68 – 1.60 (m, 2 H) 1.28 – 1.04 (m, 5 H). (UPLC-MS) *t*_R 0.65 min; ESI-MS 422.2 [M+H]⁺; ESI-MS 420.2 [M-H]⁻.

Ejemplo 46: N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)bencenosulfonamida

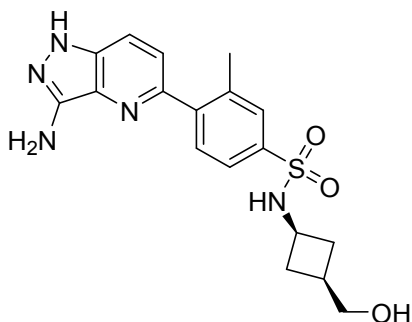


15

En un vial de MW, una solución de 5-cloro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina (Intermediario 38b) (30 mg, 0.142 mmol) en ACN (0.75 ml) se trató con N-(3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)bencenosulfonamida (Intermediario 46b, 119 mg, 0.184 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (9.99 mg, 0.014 mmol) y una solución acuosa de 2M Na₂CO₃ (214 μL, 0.427 mmol) bajo atmósfera de argón y se irradió en un reactor de microondas a 120 °C durante 2 h. Tras eliminar los elementos volátiles bajo presión reducida, el producto en bruto se purificó por

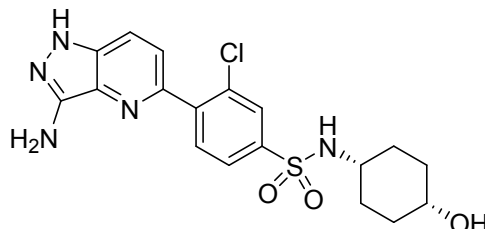
cromatografía en columna en fase inversa (Método 2, 2% a 100% ACN en agua). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron bajo presión reducida, y el producto así obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 6% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido beige. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.72 (br s, 1 H) 10.73 (s, 1 H) 7.88 – 7.82 (m, 2 H) 7.73 (d, 1 H) 7.69 – 7.58 (m, 3 H) 7.47 (d, 1 H) 7.40 (d, 1 H) 7.24 (d, 1 H) 7.19 (dd, 1 H) 5.36 (br s, 2 H). (UPLC-MS) *t*_R 0.81 min; ESI-MS 400.1 [M+H]⁺; ESI-MS 398.1 [M-H]⁻.

10 Ejemplo 47: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)-N-((1*s*,3*s*)-3-(hidroximetil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida



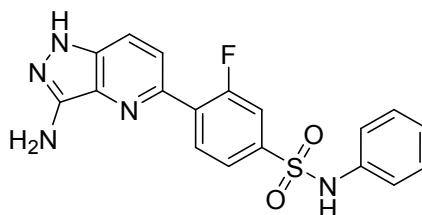
El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1*s*,3*s*)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(4-metilciclohexil)bencenosulfonamida (Intermediario 36b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.75 (s, 1 H) 7.85 (d, 1 H) 7.80 (d, 1 H) 7.71 (d, 1 H) 7.69 (dd, 1 H) 7.62 – 7.58 (m, 1 H) 7.44 (d, 1 H) 5.41 (s, 2 H) 4.42 (t, 1 H) 3.61 – 3.49 (m, 1 H) 3.23 (t, 2 H) 2.43 (s, 3 H) 2.04 – 1.95 (m, 2 H) 1.95 – 1.85 (m, 1 H) 1.55 – 1.45 (m, 2 H). (UPLC-MS) *t*_R 0.59 min; ESI-MS 388.3 [M+H]⁺; ESI-MS 386.3 [M-H]⁻.

Ejemplo 48: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(3-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida (Ejemplo 44) usando 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida (Intermediario 48b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.83 (s, 1 H) 7.96 (d, 1 H) 7.90 – 7.86 (m, 1 H) 7.86 – 7.80 (m, 3 H) 7.56 (d, 1 H) 5.46 (s, 2 H) 4.36 (d, 1 H) 3.63 – 3.56 (m, 1 H) 3.13 – 3.02 (m, 1 H) 1.63 – 1.48 (m, 4 H) 1.45 – 1.32 (m, 4 H). (UPLC-MS) *t*_R 0.69 min; ESI-MS 422.2 [M+H]⁺; ESI-MS 420.2 [M-H]⁻.

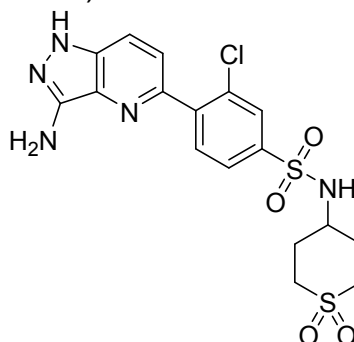
Ejemplo 49: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-fluoro-N-fenilbencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)bencenosulfonamida (Ejemplo 46) usando 3-fluoro-N-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencenosulfonamida (Intermediario 49b). Tras eliminar los elementos volátiles bajo presión reducida, el producto en bruto se purificó dos veces por cromatografía en columna con gel de sílice (primero 0 a 20% MeOH en DCM, luego 0 a 100% EtOAc en ciclohexano). El producto así obtenido se purificó adicionalmente por

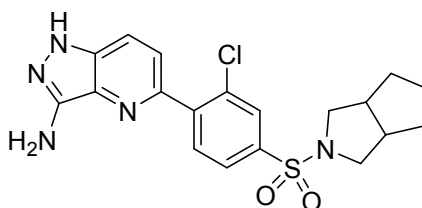
- cromatografía en columna en fase inversa (Método 2, 2% a 100% ACN en agua) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.84 (s, 1 H) 10.42 (s, 1 H) 8.13 (t, 1 H) 7.81 (d, 1 H) 7.71 – 7.62 (m, 3 H) 7.31 – 7.23 (m, 2 H) 7.14 (d, 2 H) 7.07 (t, 1 H) 5.48 (s, 2 H).
 5 (UPLC–MS) t_R 0.81 min; ESI–MS 384.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI–MS 382.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 50: 4–(3–amino–1H–pirazolo[4,3–b]piridin–5–il)–3–cloro–N–(1,1–dioxidotetrahidro–2H–tiopiran–4–il)bencenosulfonamida



- 10 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4–(3–amino–1H–pirazolo[4,3–b]piridin–5–il)–3–cloro–N–((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando 3–cloro–4–(6–ciano–5–fluoropiridin–2–il)–N–(1,1–dioxidotetrahidro–2H–tiopiran–4–il)bencenosulfonamida (Intermediario 50b). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm
 15 11.85 (s, 1 H) 8.20 (br s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.80 – 7.92 (m, 3 H) 7.57 (d, 1 H) 5.44 (s, 2 H) 3.55 (br s, 1 H) 3.15 – 3.25 (m, 2 H) 3.05 (br d, 2 H) 2.03 – 1.82 (m, 4 H). (UPLC–MS) t_R 0.64 min; ESI–MS 456.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI–MS 454.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

- Ejemplo 51: 5–(2–cloro–4–((hexahidrociclopenta[c]pirrol–2(1H)–il)sulfonil)fenil)–
 20 1H–pirazolo[4,3–b]piridin–3–amina

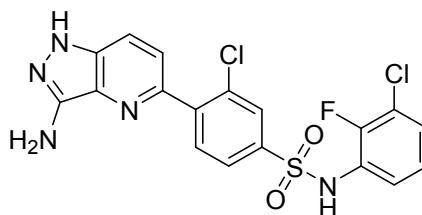


El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(1-

(hidroximetil)ciclopentil)bencenosulfonamida (Ejemplo 30) usando 6-(2-cloro-4-((hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)sulfonil)fenil)-3-fluoropicolinonitrilo

- 5 (Intermediario 51b). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.86 (s, 1 H) 7.90 – 7.81 (m, 4 H) 7.58 (d, 1 H) 5.45 (br s, 2 H) 3.18 (br dd, 2 H) 2.89 (dd, 2 H) 2.61 – 2.53 (m, 2 H) 1.76 – 1.65 (m, 2 H) 1.59 – 1.38 (m, 2 H) 1.37 – 1.28 (m, 2 H). (UPLC-MS) t_R 1.00 min; ESI-MS 418.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-MS 416.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

- 10 Ejemplo 52: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(3-cloro-2-fluorofenil)bencenosulfonamida



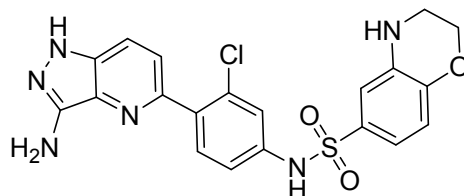
El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-

- 15 (trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando 3-cloro-N-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)bencenosulfonamida

(Intermediario 52b). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo, que se sometió a purificación por cromatografía en columna en fase inversa (Método 2, 5% a 50% ACN en agua) para proporcionar el

- 20 compuesto del título en forma de sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.85 (br s, 1 H) 10.70 (br s, 1 H) 7.89 (d, 1 H) 7.85 – 7.77 (m, 3 H) 7.55 (d, 1 H) 7.47 – 7.41 (m, 1 H) 7.33 – 7.26 (m, 1 H) 7.25 – 7.18 (m, 1 H) 5.47 (br s, 2 H). (UPLC-MS) t_R 0.92 min; ESI-MS 452.2/454.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-MS 450.2/452.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

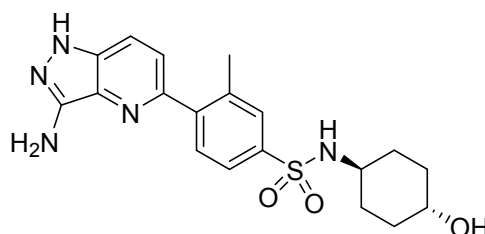
Ejemplo 53: N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-sulfonamida



Una solución de 4-acetil-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-sulfonamida (Intermediario 53b) (82 mg, 0.168 mmol) en hidrazina hidrato 78% en agua (600 μ L, 9.63 mmol) se calentó y se agitó a 100°C durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó tres veces con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en fase inversa (Método 2, 2% a 100% ACN en agua) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.69 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.42 (dd, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.20 – 4.09 (m, 2H), 3.27 (s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0.78 min; ESI-MS 457.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-MS 455.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

15

Ejemplo 54: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida

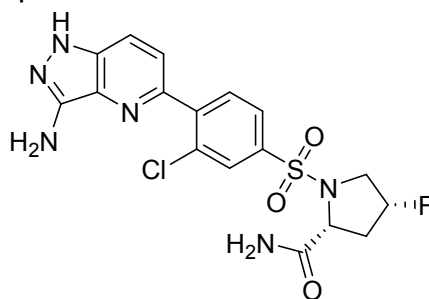


El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida (Ejemplo 7) usando 4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida

20

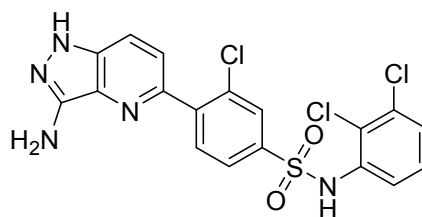
(Intermediario 54b). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.75 (br s, 1 H) 7.80 (d, 1 H) 7.76 – 7.73 (m, 1 H) 7.73 – 7.69 (m, 1 H) 7.65 – 7.58 (m, 2 H) 7.45 (d, 1 H) 5.42 (br s, 2 H) 4.48 (br s, 1 H) 3.37 – 3.24 (m, 1 H) 3.00 – 2.88 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 1.76 – 1.69 (m, 2 H) 1.68 – 1.60 (m, 2 H) 1.25 – 1.02 (m, 4 H). (UPLC–MS) t_R 0.60 min; ESI–MS 402.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI–MS 400.3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 55: (2R,4R)-1-((4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)sulfonyl)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida



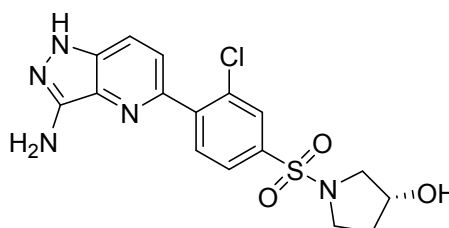
El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando (2R,4R)-1-((3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)sulfonyl)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida (Intermediario 55b). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.85 (s, 1 H) 8.05 (d, 1 H) 7.96 (dd, 1 H) 7.88 – 7.81 (m, 2 H) 7.58 (d, 1 H) 7.30 (br d, 2 H) 5.45 (s, 2 H) 5.32 – 5.12 (m, 1 H) 4.32 (d, 1 H) 3.77 – 3.64 (m, 1 H) 3.63 – 3.46 (m, 1 H) 2.31 – 2.18 (m, 1 H) 2.11 – 1.89 (m, 1 H). (UPLC–MS) t_R 0.62 min; ESI–MS 439.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI–MS 437.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 56: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(2,3-diclorofenil)bencenosulfonamida



- El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando 3-cloro-4-(6-
- 5 ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(2,3-diclorofenil)bencenosulfonamida (Intermediario 56b). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar un material en bruto, que se sometió a purificación por cromatografía en columna en fase inversa (Método 2, 5% a 50% ACN en agua). Las fracciones que contenían el compuesto del título puro se combinaron y se extrajeron tres veces con DCM.
- 10 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.85 (br s, 1 H) 10.54 (br s, 1 H) 7.89 (d, 1 H) 7.85 – 7.77 (m, 3 H) 7.57 – 7.51 (m, 2 H) 7.40 – 7.33 (m, 1 H) 7.32 – 7.27 (m, 1 H) 5.47 (br s, 2 H). (UPLC-MS) t_R
- 15 0.99 min; ESI-MS 468.0/470.0/472.0 [M+H]⁺; ESI-MS 466.0/468.0/470.0 [M-H]⁻.

Ejemplo 57: (R)-1-((4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)sulfonyl)pirrolidin-3-ol



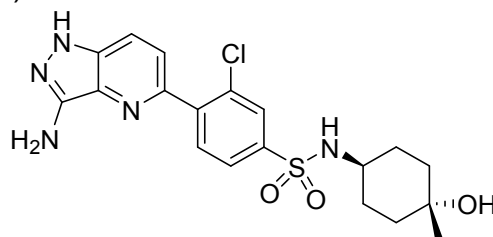
- 20 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando (R)-6-(2-cloro-

4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)sulfonil)fenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 57b).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.84 (s, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.89 – 7.81 (m, 3 H) 7.57 (d, 1 H) 5.46 (s, 2 H) 4.96 (d, 1 H) 4.25 – 4.18 (m, 1 H) 3.40 – 3.22 (m, 3 H) 3.11 (br d, 1 H) 1.88 – 1.77 (m, 1 H) 1.75 – 1.65 (m, 1 H). (UPLC-MS) t_R 0.66 min;

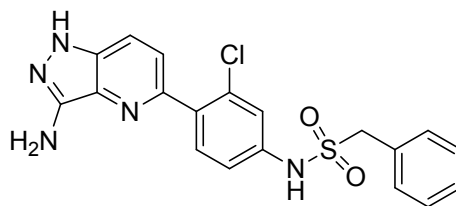
5 ESI-MS 394.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-MS 392.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 58: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)bencenosulfonamida



10 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(1-(hidroximetil)ciclopentil)bencenosulfonamida (Ejemplo 30) usando 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)bencenosulfonamida (Intermediario 58b). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.83 (s, 1 H) 7.95 (d, 1 H) 7.89 – 7.85 (m, 1 H) 7.84 – 7.79 (m, 3 H) 7.56 (d, 1 H) 5.45 (br s, 2 H) 4.15 (s, 1 H) 3.14 (br s, 1 H) 1.69 – 1.59 (m, 2 H) 1.55 – 1.46 (m, 2 H) 1.35 – 1.22 (m, 4 H) 1.07 (s, 3 H). (UPLC-MS) t_R 0.68 min; ESI-MS 436.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-MS 434.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

20 Ejemplo 59: N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-1-fenilmetanosulfonamida



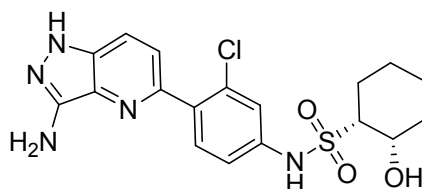
El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-clorobencenosulfonamida (Ejemplo 3) usando

5 N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-1-fenilmetanosulfonamida (Intermediario 59b) a 80 °C durante 2.5 h. El residuo se purificó primero por cromatografía en columna en fase inversa (Método 2, 10% a 30% ACN en agua). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron bajo presión reducida, y el producto así obtenido se purificó

10 adicionalmente por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 3% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.74 (s, 1 H) 10.19 (br s, 1 H) 7.78 (d, 1 H) 7.55 (d, 1 H) 7.47 (d, 1 H) 7.41 – 7.35 (m, 3 H) 7.33 – 7.29 (m, 2 H) 7.28 – 7.22 (m, 2 H) 5.36 (s, 2 H) 4.58 (s, 2 H). (UPLC-MS) t_R 0.83 min; ESI-MS 414.2 [M+H]⁺; ESI-MS 412.1 [M-H]⁻.

15

Ejemplo 60: (1R,2S)-N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-2-hidroxiciclohexano-1-sulfonamida

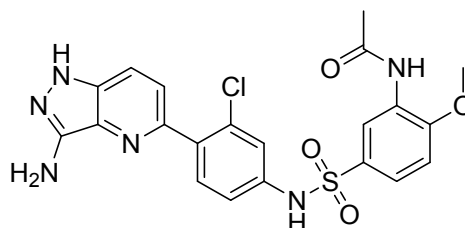


El compuesto del título se obtuvo por separación quiral de N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-2-hidroxiciclohexano-1-sulfonamida

20 (Ejemplo 17) usando las mismas condiciones descritas para (1S,2R)-N-(4-(3-

amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-2-hidrox ciclohexano-1-sulfonamida (Ejemplo 14) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.72 (s, 1H) 9.62 (s, 1H) 7.75 (d, 1H) 7.53 (d, 1H) 7.46 (d, 1H) 7.35 (d, 1H) 7.28 (dd, 1H) 5.34 (s, 2H) 5.05 (d, 1H) 3.77 (d, 1H) 3.02 – 2.92 (m, 1H) 2.05 (d, 1H) 1.88 (d, 1H) 1.65 (d, 2H) 1.54 – 1.38 (m, 1H) 1.25 (dd, 4H). (UPLC-MS) t_R 0.76 min; ESI-MS 422.1 [M+H]⁺; ESI-MS 420.1 [M-H]⁻.

Ejemplo 61: N-(5-(N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)sulfamoil)-2-metoxifenil)acetamida

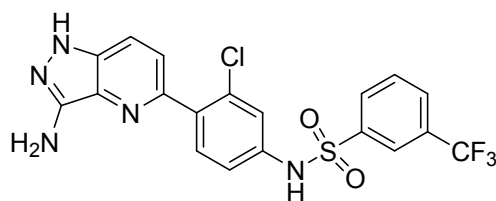


10

El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-clorobencenosulfonamida (Ejemplo 3) usando N-(5-(N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)sulfamoil)-2-metoxifenil)acetamida (Intermediario 61b) a 80 °C durante 3.5 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna en fase inversa (Método 2, 2% a 100% ACN en agua) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.71 (s, 1 H) 10.64 (br s, 1 H) 9.37 (s, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 7.73 (d, 1 H) 7.55 (dd, 1 H) 7.44 (d, 1 H) 7.40 (d, 1 H) 7.15 – 7.25 (m, 3 H) 5.35 (s, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H). (UPLC-MS) t_R 0.72 min; ESI-MS 487.3 [M+H]⁺; ESI-MS 485.3 [M-H]⁻.

20

Ejemplo 62: N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

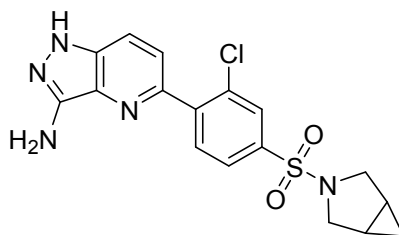


El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-clorobencenosulfonamida (Ejemplo 3) usando

- 5 N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Intermediario 62B) a 80 °C durante 2 h. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método 1, 5% a 95% ACN en agua (+ 0.1% TFA)). El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 4% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.73 (s, 1 H)
- 10 10.86 (s, 1 H) 8.06 – 8.14 (m, 3 H) 7.87 (t, 1 H) 7.74 (d, 1 H) 7.50 (d, 1 H) 7.40 (d, 1 H) 7.25 (d, 1 H) 7.20 (dd, 1 H) 5.35 (s, 2 H). (UPLC-MS) t_R 0.95 min; ESI-MS 468.1 [M+H]⁺; ESI-MS 466.1 [M-H]⁻.

Ejemplo 63: 5-(4-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilsulfonil)-2-clorofenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina

15



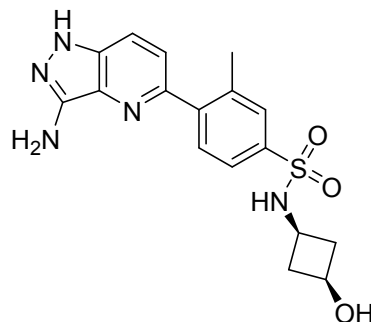
El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-

(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando 6-(4-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilsulfonil)-2-clorofenil)-3-fluoropicolinonitrilo

- 20 (Intermediario 63b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.85 (s, 1 H) 7.91 – 7.81 (m, 4 H) 7.59 (d, 1 H) 5.45 (br s, 2 H) 3.45 (d, 2 H) 3.17 – 3.11 (m, 2 H) 1.57 – 1.51

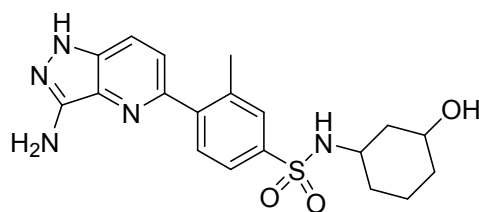
(m, 2 H) 0.64 – 0.56 (m, 1 H) 0.11 – 0.06 (m, 1 H). (UPLC–MS) t_R 0.87 min; ESI–MS 390.0 $[M+H]^+$; ESI–MS 388.1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 64: 4–(3–amino–1H–pirazolo[4,3–b]piridin–5–il)–N–((1s,3s)–3–hidroxiciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4–(3–amino–1H–pirazolo[4,3–b]piridin–5–il)–3–cloro–N–((1s,3s)–3–hidroxi–3–(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando 4–(6–ciano–5–fluoropiridin–2–il)–N–((1s,3s)–3–hidroxiciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida (Intermediario 64b). ^1H RMN (400 MHz, DMSO– d_6) δ ppm 11.75 (br s, 1 H) 7.87 (d, 1 H) 7.80 (d, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.68 (d, 1 H) 7.62 – 7.58 (m, 1 H) 7.44 (d, 1 H) 5.42 (br s, 2 H) 5.01 (d, 1 H) 3.71 – 3.60 (m, 1 H) 3.19 – 3.11 (m, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 2.31 – 2.23 (m, 2 H) 1.65 – 1.55 (m, 2 H). (UPLC–MS) t_R 0.60 min; ESI–MS 374.1 $[M+H]^+$; ESI–MS 372.1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 65: 4–(3–amino–1H–pirazolo[4,3–b]piridin–5–il)–N–(3–hidroxiciclohexil)–3–metilbencenosulfonamida

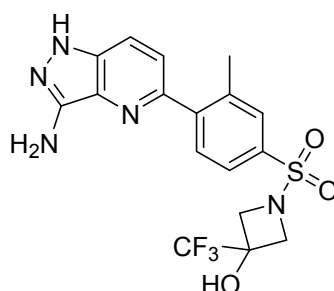


El compuesto del título se preparó de manera análoga a 5–(4–((hexahidrociclopenta[c]pirrol–2(1H)–il)sulfonyl)–2–metilfenil)–1H–pirazolo[4,3–

b]piridin-3-amina (Ejemplo 21) usando 4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(3-hidroxiciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 65b) para proporcionar a mezcla de diastereómeros que no se caracterizó por ^1H RMN. (UPLC-MS) t_R 0.64 min; ESI-MS 402.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-MS 400.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

5

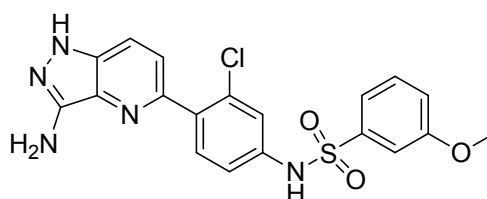
Ejemplo 66: 1-((4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)-3-(trifluorometil)azetidin-3-ol



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando 3-fluoro-6-(4-(((3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il)sulfonyl)-2-metilfenil)picolinonitrilo (Intermediario 66b). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.77 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.77 – 7.68 (m, 2H), 7.46 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.05 (d, 2H), 3.75 (d, 2H), 2.51 – 2.45 (m, 3H). (UPLC-MS) t_R 0.78 min; ESI-MS 428.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-MS 426.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

15

Ejemplo 67: N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-3-metoxibencenosulfonamida



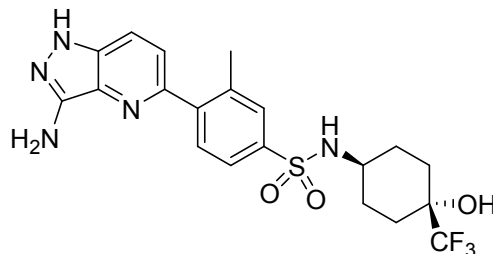
20

El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-clorobencenosulfonamida (Ejemplo 3) usando

N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-3-metoxibencenosulfonamida (Intermediario 67b) a 80 °C durante 2.5 h. El residuo se

5 purificó por cromatografía en columna en fase inversa (Método 2, 10% a 30% ACN en agua). El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 3% of MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.72 (s, 1 H) 10.68 (br s, 1 H) 7.74 (d, 1 H) 7.55 – 7.50 (m, 1 H) 7.48 (d, 1 H) 7.43 – 7.38 (m, 2 H) 7.33 (t, 1 H) 7.25 (d, 1 H) 7.24 – 7.17 (m, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 3.80 (s, 3 H). (UPLC-MS) t_R 0.85 min; ESI-MS 430.2 [M+H]⁺; ESI-MS 428.1 [M-H]⁻.

Ejemplo 68: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida

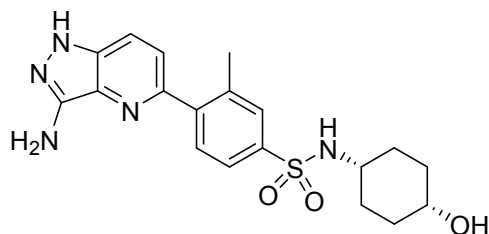


El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1R,2S)-2-

hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida (Ejemplo 7) usando 4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1r,4r)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexil)-3-

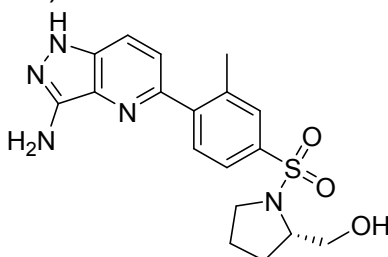
20 metilbencenosulfonamida (Intermediario 68b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.75 (s, 1 H) 7.80 (d, 1 H) 7.71 – 7.78 (m, 3 H) 7.62 (d, 1 H) 7.45 (d, 1 H) 5.66 (s, 1 H) 5.41 (br s, 2 H) 3.25 (br s, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 1.88 – 1.77 (m, 2 H) 1.76 – 1.64 (br t, J=13.14 Hz, 2 H) 1.57 – 1.42 (m, 4 H). (UPLC-MS) t_R 0.75 min; ESI-MS 470.2 [M+H]⁺; ESI-MS 468.2 [M-H]⁻.

Ejemplo 69: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida



5 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 5-(4-((hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)sulfonil)-2-metilfenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina (Ejemplo 21) usando 4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 69b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.75 (br s, 1 H) 7.80 (d, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 7.74
10 - 7.70 (m, 1 H) 7.64 - 7.58 (m, 2 H) 7.45 (d, 1 H) 5.44 (br s, 2 H) 4.34 (br s, 1 H) 3.58 (br s, 1 H) 3.09 - 2.93 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 1.64 - 1.46 (m, 4 H) 1.44 - 1.29 (m, 4 H). (UPLC-MS) *t*_R 0.64 min; ESI-MS 402.3 [M+H]⁺; ESI-MS 400.2 [M-H]⁻.

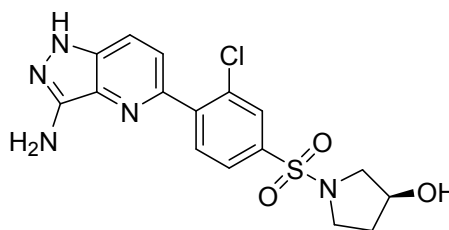
Ejemplo 70: (S)-(1-((4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-metilfenil)sulfonil)pirrolidin-2-il)metanol



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando (S)-3-fluoro-6-(4-((2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-2-metilfenil)picolinonitrilo (Intermediario 70b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.76 (s, 1 H) 7.81 (d, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.74 - 7.70 (m, 1 H) 7.68 - 7.63 (m, 1 H) 7.46 (d, 1 H) 5.42 (s, 2 H)
20

4.84 (t, 1 H) 3.64 – 3.55 (m, 2 H) 3.38 – 3.32 (m, 2 H) 3.16 – 3.07 (m, 1 H) 2.46 (s, 3 H) 1.86 – 1.74 (m, 2 H) 1.56 – 1.39 (m, 2 H). (UPLC–MS) t_R 0.65 min; ESI–MS 388.2 $[M+H]^+$; ESI–MS 386.2 $[M-H]^-$.

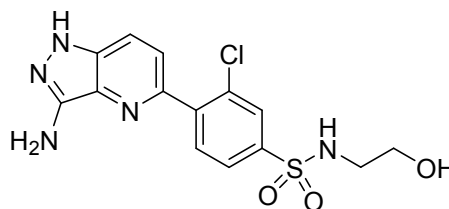
- 5 Ejemplo 71: (S)-1-((4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-ol



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-

- 10 (trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando (S)-6-(2-cloro-4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)sulfonil)fenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 71b). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.84 (s, 1 H) 7.92 (d, 1 H) 7.89 – 7.81 (m, 3 H) 7.57 (d, 1 H) 5.46 (s, 2 H) 4.96 (d, 1 H) 4.21 (br d, 1 H) 3.40 – 3.32 (m, 2 H) 3.30 – 3.22 (m, 1 H) 3.11 (d, 1 H) 1.88 – 1.78 (m, 1 H) 1.75 – 1.66 (m, 1 H). (UPLC–MS) t_R 0.64 min; ESI–MS 394.3 $[M+H]^+$; ESI–MS 392.3 $[M-H]^-$.

- Ejemplo 72: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida

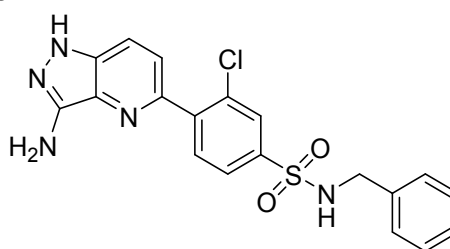


- 20 El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida (Ejemplo 7) usando 3-cloro-4-(6-ciano-5-

fluoropiridin-2-il)-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida (Intermediario 72b). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.83 (br s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.88 – 7.80 (m, 4 H) 7.56 (d, 1 H) 5.45 (s, 2 H) 4.74 (t, 1 H) 3.41 (q, 2 H) 2.87 (q, 2 H). (UPLC-MS) t_R 0.61 min; ESI-MS 368.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-MS 366.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

5

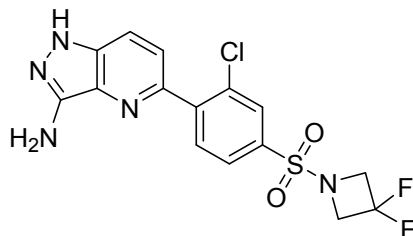
Ejemplo 73: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-bencil-3-clorobencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando N-bencil-3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)bencenosulfonamida (Intermediario 73b). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida sin elaboración de extracción. El producto en bruto se purificó por HPLC en fase inversa (Método 3, 5% a 50% ACN (+7.3 mM NH_4OH) en agua (+7.3 mM NH_4OH)). Las fracciones se combinaron, el ACN se eliminó bajo presión reducida, y la capa acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un sólido amarillo. Este material se purificó adicionalmente por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 2% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.84 (s, 1 H) 8.38 (br s, 1 H) 7.89 – 7.76 (m, 4 H) 7.54 (d, 1 H) 7.34 – 7.20 (m, 5 H) 5.44 (s, 2 H) 4.08 (s, 2 H). (UPLC-MS) t_R 0.89 min; ESI-MS 414.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-MS 412.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

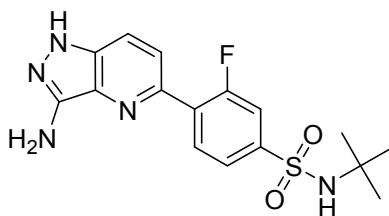
25

Ejemplo 74: 5-(2-cloro-4-((3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando 6-(2-cloro-4-((3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil)fenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 74b).
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.87 (s, 1 H) 8.08 (d, 1 H) 8.02 – 7.97 (m, 1 H) 7.95 – 7.91 (m, 1 H) 7.85 (d, 1 H) 7.59 (d, 1 H) 5.48 (s, 2 H) 4.40 (t, 4 H). (UPLC-MS) *t*_R 0.85 min; ESI-MS 400.0 [M+H]⁺; ESI-MS 398.0 [M-H]⁻.

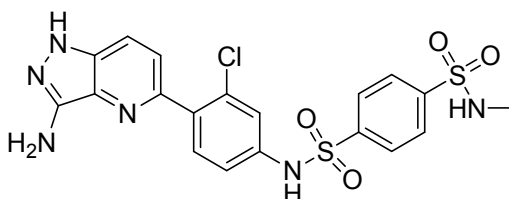
Ejemplo 75: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-ter-butil-3-fluorobencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando N-(ter-butil)-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-3-fluorobencenosulfonamida (Intermediario 75b). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método 1, 5% a 95% ACN en agua (+ 0.1% TFA)). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, se agregó NaHCO₃ sólido, el ACN se evaporó bajo presión reducida, y la capa acuosa resultante se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas

se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.84 (s, 1 H) 8.18 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.69 – 7.76 (m, 3H), 5.50 (s, 2H), 1.15 (s, 9H).
 5 (UPLC–MS) t_R 0.82 min; ESI–MS 364.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI–MS 362.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

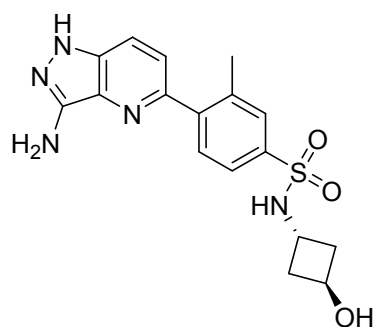
Ejemplo 76: N1–(4–(3–amino–1H–pirazolo[4,3–b]piridin–5–il)–3–clorofenil)–N4–metilbenceno–1,4–disulfonamida



10 El compuesto del título se preparó de manera análoga a N–(4–(3–amino–1H–pirazolo[4,3–b]piridin–5–il)–3–clorofenil)–4–clorobencenosulfonamida (Ejemplo 3) usando N1–(3–cloro–4–(6–ciano–5–fluoropiridin–2–il)fenil)–N4–metilbenceno–1,4–disulfonamida (Intermediario 76b) a 80 °C durante 6 h. El residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 3% MeOH en DCM)
 15 para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.73 (s, 1 H) 10.88 (s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.07 (d, 1 H) 8.03 (d, 1 H) 7.86 (t, 1 H) 7.70 – 7.76 (m, 2 H) 7.49 (d, 1 H) 7.39 (d, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.20 (dd, 1 H) 5.35 (s, 2 H) 2.37 (d, 3 H). (UPLC–MS) t_R 0.80 min; ESI–MS 493.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI–MS 491.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

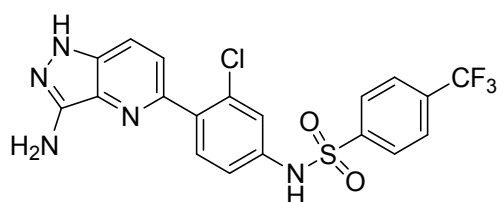
20

Ejemplo 77: 4–(3–amino–1H–pirazolo[4,3–b]piridin–5–il)–N–((1r,3r)–3–hidroxiciclobutil)–3–metilbencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando 4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1r,3r)-3-hidroxiciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 77b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.75 (s, 1 H) 7.90 (d, 1 H) 7.80 (d, 1 H) 7.71 – 7.69 (m, 1 H) 7.69 – 7.64 (m, 1 H) 7.63 – 7.59 (m, 1 H) 7.44 (d, 1 H) 5.41 (br s, 2 H) 4.93 (d, 1 H) 4.15 (br d, 1 H) 3.81 – 3.71 (m, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 2.05 – 1.96 (m, 2 H) 1.96 – 1.87 (m, 2 H). (UPLC-MS) *t*_R 0.55 min; ESI-MS 374.1 [M+H]⁺; ESI-MS 372.1 [M-H]⁻.

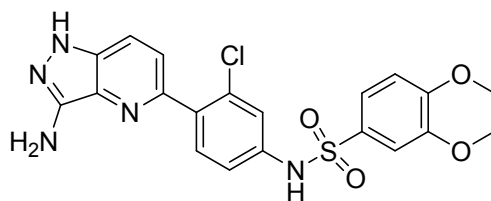
Ejemplo 78: N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-clorobencenosulfonamida (Ejemplo 3) usando N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida (Intermediario 78b) a 80 °C durante 2.5 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 3% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo. ¹H

RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.73 (s, 1 H) 10.95 (br s, 1 H) 7.99 – 8.09 (m, 4 H) 7.74 (d, 1 H) 7.50 (d, 1 H) 7.41 (d, 1 H) 7.27 (d, 1 H) 7.21 (dd, 1 H) 5.36 (s, 2 H). (UPLC-MS) t_R 0.95 min; ESI-MS 468.1 $[M+H]^+$; ESI-MS 466.1 $[M-H]^-$.

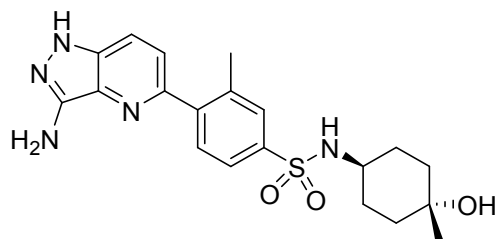
- 5 Ejemplo 79: N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-3,4-dimetoxibencenosulfonamida



- El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-clorobencenosulfonamida (Ejemplo 3) usando N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-3,4-dimetoxibencenosulfonamida (Intermediario 79b) a 80 °C durante 3 h. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método 3, 5% a 95% ACN (+7.3 mM NH_4OH) en agua (+7.3 mM NH_4OH)). El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 3% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.72 (s, 1 H) 10.51 (s, 1 H) 7.74 (d, 1 H) 7.47 (d, 1 H) 7.43 – 7.41 (m, 1 H) 7.41 – 7.38 (m, 1 H) 7.34 (d, 1 H) 7.26 (d, 1 H) 7.19 (dd, Hz, 1 H) 7.11 (d, 1 H) 5.35 (s, 2 H) 3.80 (d, 6 H). (UPLC-MS) t_R 0.81 min; ESI-MS 460.2 $[M+H]^+$; ESI-MS 458.1 $[M-H]^-$.

20

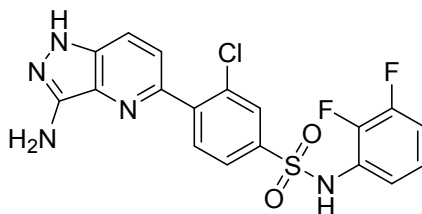
Ejemplo 80: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(3-hidrox ciclohexil) bencenosulfonamida (Ejemplo 44) usando 4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 80b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.75 (br s, 1 H) 7.80 (d, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 7.72 (d, 1 H) 7.60 (dd, 2 H) 7.45 (d, 1 H) 5.42 (br s, 2 H) 4.13 (br s, 1 H) 3.12 – 3.03 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 1.67 – 1.56 (m, 2 H) 1.55 – 1.47 (m, 2 H) 1.34 – 1.22 (m, 4 H) 1.06 (s, 3 H). (UPLC-MS) *t*_R 0.64 min; ESI-MS 416.3 [M+H]⁺; ESI-MS 414.2 [M-H]⁻.

10

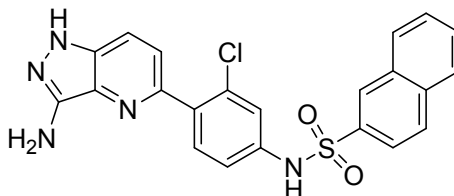
Ejemplo 81: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(2,3-difluorofenil) bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(2,3-diclorofenil) bencenosulfonamida (Ejemplo 56) usando 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(2,3-difluorofenil) bencenosulfonamida (Intermediario 81b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.85 (br s, 1 H) 10.72 (br s, 1 H) 7.90 (d, 1 H) 7.85 – 7.77 (m, 3 H) 7.55 (d, 1 H) 7.34 – 7.26 (m, 1 H) 7.23 – 7.15 (m, 1 H) 7.15 – 7.09 (m, 1 H) 5.47 (br s, 2 H). (UPLC-MS) *t*_R 0.87 min; ESI-MS 436.2 [M+H]⁺; ESI-MS 434.2 [M-H]⁻.

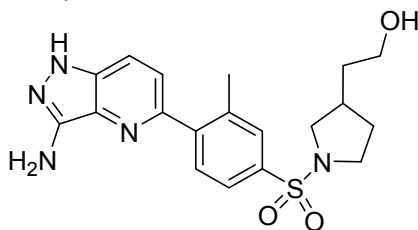
20

Ejemplo 82: N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)naftalen-2-sulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-clorobencenosulfonamida (Ejemplo 3) usando N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)naftalen-2-sulfonamida (Intermediario 82b) a 80 °C durante 4 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna en fase inversa (Método 2, 5% a 40% ACN en agua) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.70 (s, 1 H) 10.85 (br s, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 8.19 (d, 1 H) 8.15 (d, 1 H) 8.03 (d, 1 H) 7.84 (dd, 1 H) 7.66 – 7.75 (m, 3 H) 7.43 (d, 1 H) 7.36 (d, 1 H) 7.29 (d, 1 H) 7.23 (dd, 1 H) 5.35 (s, 2 H). (UPLC-MS) t_R 0.94 min; ESI-MS 450.1 [M+H]⁺; ESI-MS 448.1 [M-H]⁻.

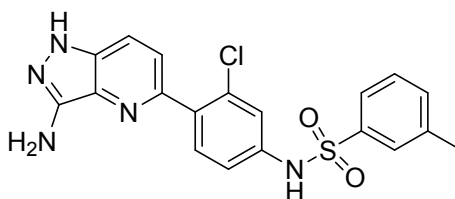
Ejemplo 83: 2-(1-((4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-metilfenil)sulfonyl)pirrolidin-3-il)etanol



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 5-(4-((hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)sulfonyl)-2-metilfenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina (Ejemplo 21), excepto que se usó 3-fluoro-6-(4-((3-(2-hidroxietil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)-2-metilfenil)picolinonitrilo (Intermediario 83b) en lugar de 3-fluoro-6-(4-((hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)sulfonyl)-2-

metilfenil)picolinonitrilo (Intermediario 21b). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.76 (s, 1 H) 7.81 (d, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.72 – 7.69 (m, 1 H) 7.67 – 7.63 (m, 1 H) 7.46 (d, 1 H) 5.42 (br s, 2 H) 4.42 (br t, 1 H) 3.47 – 3.40 (m, 1 H) 3.26 – 3.39 (m, 3 H) 3.09 – 3.18 (m, 1 H) 2.74 – 2.83 (m, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.11 – 1.98 (m, 1 H) 1.96 – 1.86 (m, 1 H) 1.41 – 1.31 (m, 2 H). (UPLC–MS) t_R 0.68 min; ESI–MS 402.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI–MS 400.3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 84: N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-3-metilbencenosulfonamida

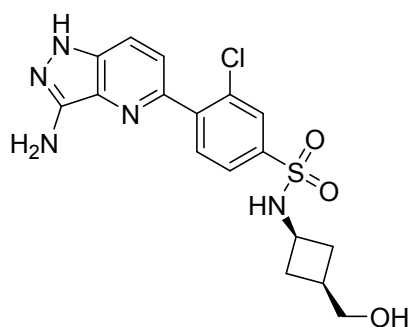


10

El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-clorobencenosulfonamida (Ejemplo 3) usando N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 84b) a 80 °C durante 2 h. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Método 1, 5 a 65% ACN en agua (+ 0.1% TFA)). El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 3% MeOH en DCM) para proporcionar el producto del título en forma de sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.72 (s, 1 H) 10.67 (s, 1 H) 7.74 (d, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.64 (br d, 1 H) 7.52 – 7.45 (m, 3 H) 7.40 (d, 1 H) 7.24 (d, 1 H) 7.19 (dd, 1 H) 5.35 (br s, 2 H) 2.38 (s, 3 H). (UPLC–MS) t_R 0.88 min; ESI–MS 414.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI–MS 412.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

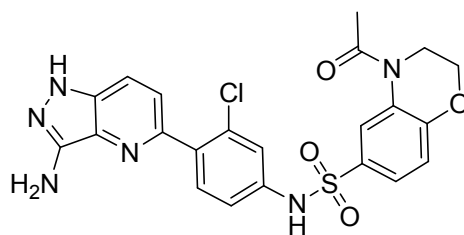
20

Ejemplo 85: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-(hidroximetil)ciclobutil)bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1s,3s)-3-(hidroximetil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Intermediario 85b). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.83 (s, 1 H) 8.07 (d, 1 H) 7.92 (d, 1 H) 7.87 – 7.79 (m, 3 H) 7.56 (d, 1 H) 5.45 (s, 2 H) 4.45 (t, 1 H) 3.65 – 3.53 (m, 1 H) 3.24 (t, 2 H) 2.06 – 1.86 (m, 3 H) 1.58 – 1.45 (m, 2 H). (UPLC-MS) *t*_R 0.66 min; ESI-MS 408.1 [M+H]⁺; ESI-MS 406.1 [M-H]⁻.

Ejemplo 86: 4-acetil-N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-sulfonamida

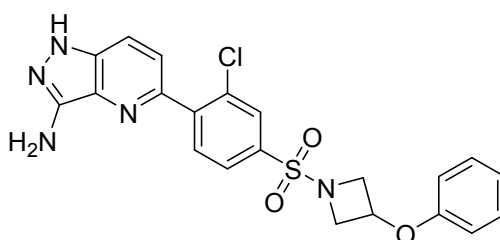


El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-2-hidroxiciclohexano-1-sulfonamida (Ejemplo 17) usando 4-acetil-N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-sulfonamida (Intermediario 86b) a 80 °C durante 1 h. El residuo se purificó tres veces usando cromatografía en columna en fase inversa (Método 2, 2-100% ACN en agua) para proporcionar el compuesto del

título. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.72 (s, 1 H) 10.64 (s, 1 H) 7.74 (d, 1 H) 7.52 – 7.44 (m, 2 H) 7.40 (d, 1 H) 7.25 (d, 1 H) 7.20 (dd, 1 H) 7.07 (d, 1 H) 5.37 – 5.30 (m, 2 H) 4.33 (t, 2 H) 3.87 (t, 2 H) 2.22 (br s, 3 H). (UPLC–MS) t_R 0.78 min; ESI–MS 499.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI–MS 497.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

5

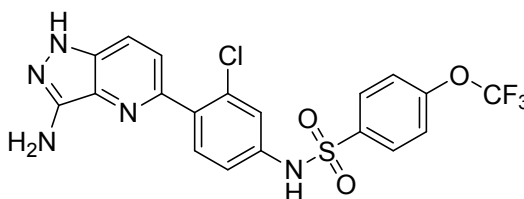
Ejemplo 87: 5-(2-cloro-4-((3-fenoxiazetidín-1-il)sulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando 6-(2-cloro-4-((3-fenoxiazetidín-1-il)sulfonil)fenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 87b). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.86 (s, 1 H) 8.01 – 7.98 (m, 1 H) 7.93 (d, 2 H) 7.86 (d, 1 H) 7.60 (d, 1 H) 7.30 – 7.22 (m, 2 H) 7.00 – 6.93 (m, 1 H) 6.80 – 6.73 (m, 2 H) 5.46 (br s, 2 H) 4.97 – 4.88 (m, 1 H) 4.34 (dd, 2 H) 3.74 (dd, 2 H). (UPLC–MS) t_R 0.96 min; ESI–MS 456.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI–MS 454.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

15

Ejemplo 88: N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-4-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida

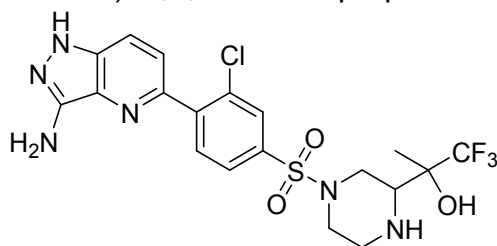


20

El compuesto del título se preparó de manera análoga a N-(4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)-2-hidroxiciclohexano-1-sulfonamida

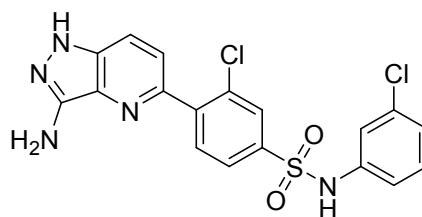
(Ejemplo 17) usando N-(3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)fenil)-4-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida (Intermediario 88b) a 80 °C durante 1 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (0 a 20% MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.73 (s, 1 H) 10.85 (s, 1 H) 7.97 (d, 2 H) 7.74 (d, 1 H) 7.62 (br d, 2 H) 7.50 (d, 1 H) 7.41 (d, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.20 (br d, 1 H) 5.36 (s, 2 H). (UPLC-MS) t_R 0.94 min; ESI-MS 484.2 [M+H]⁺; ESI-MS 482.2 [M-H]⁻.

Ejemplo 89: 2-(4-((4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-clorofenil)sulfonyl)piperazin-2-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando 6-(2-cloro-4-((3-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)piperazin-1-il)sulfonyl)fenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 89b). La purificación por cromatografía en columna con gel de sílice se repitió dos veces para eliminar las impurezas del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.88 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.88-7.80 (m, 3 H), 7.60 (d, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 3.76 (d, 1 H), 3.55 (d, 1 H), 3.02 (d, 1 H), 2.20 - 2.10 (m, 4 H), 1.26 (s, 3 H), 1.10-1.25 (m, 1 H). (UPLC-MS) t_R 0.71 min; ESI-MS 505.2 [M+H]⁺; ESI-MS 503.2 [M-H]⁻.

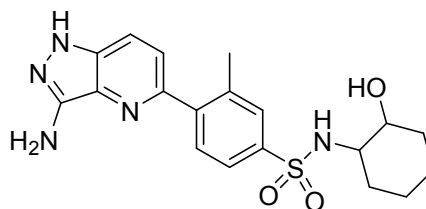
Ejemplo 90: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(3-clorofenil)bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(2,3-diclorofenil)bencenosulfonamida (Ejemplo 56) usando 3-cloro-N-(3-clorofenil)-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)bencenosulfonamida (Intermediario 90b). Luego de la HPLC preparativa (Método 1), las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, se agregó NaHCO₃ sólido, el ACN se evaporó bajo presión reducida, y la capa acuosa resultante se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, 400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.85 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.87–7.79 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 5.48 (s, 2H). (UPLC-MS) t_R 0.97 min; ESI-MS 434.1/436.1 [M+H]⁺. ESI-MS 432.0/434.1 [M-H]⁻.

15

Ejemplo 91: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-(2-hidroxiciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida

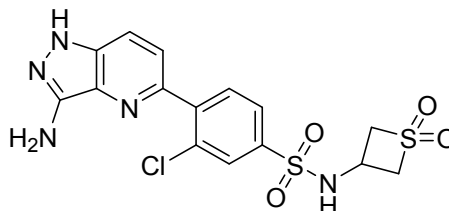


El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida (Ejemplo 7) usando 4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(2-hidroxiciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida (Intermediario 91b). El producto en bruto se purificó primero por HPLC preparativa

20

(Método 1, 5% a 95% ACN en agua (+0.1% TFA)). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y se hicieron pasar a través de un cartucho PL-HCO₃ MP (Stratospheres, preacondicionado con MeOH), seguido de un lavado con MeOH. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó
 5 adicionalmente por cromatografía en gel de sílice (0 a 11% MeOH en DCM) y por SFC aquiral preparativa (Columna Waters VIRIDIS BEH 250 x 30 mm, 5 µm, 100A; 18% a 22% CO₂ en MeOH) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.74 (s, 1 H) 7.82 – 7.77 (m, 2 H) 7.74 (d, 1 H) 7.58 (d, 1 H) 7.44 (d, 1 H) 7.31 (d, 1 H) 5.41 (s, 2 H) 4.53 (d, 1 H)
 10 3.62 (br s, 1 H) 3.13 – 3.04 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 1.65 – 1.29 (m, 4H) 1.28 – 1.05 (m, 4H). (UPLC-MS) t_R 0.73 min; ESI-MS 402.3 [M+H]⁺; ESI-MS 400.2 [M-H]⁻.

Ejemplo 92: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-(1,1-dioxidotietan-3-il)bencenosulfonamida



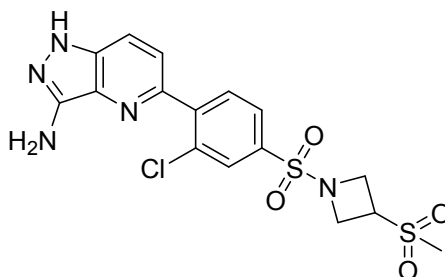
15

El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-(1,1-dioxidotietan-3-il)bencenosulfonamida
 20 (Intermediario 92b). Luego de la elaboración de extracción, el compuesto en bruto se sometió a purificación por cromatografía en columna en fase inversa (5% a 95% ACN en agua (+0.1% TFA)). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y la mezcla resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se
 25 lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se

concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.86 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, 3H), 7.59 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.04 (d, 3H). (UPLC-MS) t_R 0.66 min; ESI-MS 428.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-MS 426.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

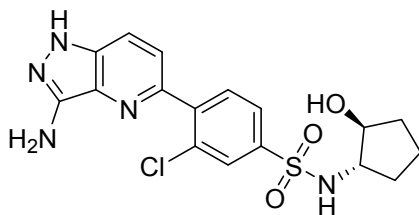
5

Ejemplo 93: 5-(2-cloro-4-((3-(metilsulfonil)azetidin-1-il)sulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-amina



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando 6-(2-cloro-4-((3-(metilsulfonil)azetidin-1-il)sulfonil)fenil)-3-fluoropicolinonitrilo (Intermediario 93b). La purificación por cromatografía en columna con gel de sílice se repitió para eliminar las impurezas del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.87 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 7.95 – 7.89 (m, 2 H) 7.85 (d, 1 H) 7.57 (d, 1 H) 5.47 (s, 2 H) 4.34 – 4.24 (m, 1 H) 4.14 (t, 2 H) 4.09 – 4.02 (m, 2 H) 2.96 (s, 3 H). (UPLC-MS) t_R 0.68 min; ESI-MS 442.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ESI-MS 440.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 94: 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1S,2S)-2-hidroxyciclopentil)bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga a 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-3-cloro-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)bencenosulfonamida (Ejemplo 1) usando 3-cloro-4-(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)-N-((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)bencenosulfonamida (Intermediario 94b). Luego de la elaboración de extracción, el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método 1, 5% a 95% ACN en agua (+0.1% TFA)). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, se agregó una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y la mezcla resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.83 (br s, 1 H) 7.96 (d, 1 H) 7.89 – 7.85 (m, 1 H) 7.85 – 7.77 (m, 3 H) 7.56 (d, 1 H) 5.45 (s, 2 H) 4.73 (d, 1 H) 3.84 – 3.78 (m, 1 H) 3.28 – 3.21 (m, 1 H) 1.82 – 1.69 (m, 2 H) 1.59 – 1.50 (m, 2 H) 1.43 – 1.22 (m, 2 H). (UPLC-MS) *t*_R 0.67 min; ESI-MS 408.2 [M+H]⁺; ESI-MS 406.1 [M-H]⁻.

Ejemplo 95 – Ensayos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*

Ensayo *in vitro* SCX-LUC

Escleraxis (Scx) es un factor de transcripción específico de células de tendón. Sobre la base de la literatura, Scx parece actuar temprano en la vía de diferenciación de las células del tendón. Se clonó un trecho de 1.5 kb de secuencia genómica corriente arriba de la región codificante de Scx en el constructo reportero lentiviral pGreenFire1. Este constructo se usó para construir una línea estable en células inmortalizadas TT-D6 que expresa luciferasa tras la activación transcripcional de Scx.

Para determinar la activación transcripcional del gen escleraxis (Scx) luego del tratamiento con los compuestos de la invención, una línea celular de TT-D6

Scx–luciferasa (ScxL) inmortalizada de ratón se sembró primero en una placa de 384 cavidades blanca, de fondo sólido (Greiner, cat. # 789163–G) en 50 ul de medio (Alpha MEM, 10% FBS, 1% pen–strep; Gibco, cat. # 12571048 y 15140122) suplementado con 1 ng/ml TGFβ1 (PeproTech, cat. # 100–21) a una densidad de 6 000 células/cavidad. Las células luego se trataron con una dilución en serie (1:3) de los compuestos de la invención o DMSO solo durante 4 días a 37 °C. Luego del período de incubación, se retiró el medio y se agregó 20 ul de reactivo Bright–Glo (Promega, cat. # E2620) a las cavidades. Inmediatamente, se leyó la luminiscencia de luciferasa en un lector de placas SpectraMax M5E con 50 ms de integración.

Los resultados se muestran en la tabla a continuación.

Ensayos ex vivo

La diferenciación tenogénica se midió *ex vivo* observando los niveles de ARNm para genes de matriz tanto tenogénica como extracelular. Los genes escleraxis (Scx) y tenomodulina (Tnmd) han demostrado estar enriquecidos en células de tendones y se asocian con tenogénesis, mientras que un aumento en el colágeno tipo 1 de los tendones (Col1a2) es secundario a la diferenciación tenogénica y necesario para la adecuada curación.

Para determinar los cambios en la expresión génica *ex vivo* luego de la estimulación con compuestos de la invención, primero se removieron los fascículos de los tendones de la cola de ratas Sprague Dawley machos de aproximadamente 2–3 meses de vida. Los fascículos de tendones se lavaron con solución salina equilibrada de Hank (HBSS, Hyclone, GE cat. # SH30268.01) antes de cortarlos en piezas de 2.5 cm de longitud. Luego, se colocaron dos piezas de fascículo de tendón por cavidad en una placa de cultivo tisular de 48 cavidades que contenía 1 ml de medio de crecimiento de células madre mesenquimales (MSCGM, Lonza, cat. # PT–3001) con diluciones en serie (1:2) de los compuestos o DMSO solo. Los

fascículos de tendones luego se estimularon a 37 °C durante 4 días en una incubadora de cultivo celular. El ARN se aisló luego del período de incubación a partir de los fascículos de tendones usando el kit RNeasy 96 (Qiagen, cat. # 74181). Luego se sintetizó el ADNc a partir del ARN usando Quanta's qScript Supermix (VWR, cat. # 101414–106) y el protocolo del termociclador: 25 °C durante 5 minutos, 42 °C durante 45 minutos, 85 °C durante 5 minutos, suspensión a 4 °C. Usando verde SYBR (Roche, cat. # 04707516001), las reacciones de qPCR se llevaron a cabo en un Roche Lightcycler 480 II (software versión: 1.5.0 SP3, Roche cat. # 05015243001) usando el siguiente protocolo de ciclación: preincubación durante 10 minutos a 95 °C seguida de 45 ciclos de amplificación de 10 segundos a 95 °C, 10 segundos a 60 °C y 20 segundos a 72 °C. Por último, los datos de expresión génica se calcularon usando el método delta–delta Ct usando el promedio de 3 genes de limpieza (*housekeeping*) (Gadph, B–actina y 36b4).

15 Secuencias de cebadores

Nombre del gen	Cebador directo	Cebador inverso
Gadph	ATC ACC ATC TTC CAG GAG CGA (SEQ ID NO: 1)	AGC CTT CTC CAT GGT GGT GAA (SEQ ID NO: 7)
36b4	GAT GCC CAG GGA AGA CAG (SEQ ID NO: 2)	CAC AAT GAA GCA TTT TGG GTA G (SEQ ID NO: 8)
Beta–actina	GCT CCT CCT GAG CGC AAG (SEQ ID NO: 3)	CAT CTG CTG GAA GGT GGA CA (SEQ ID NO: 9)
Escleraxis	CCC AAA CAG ATC TGC ACC TT (SEQ ID NO: 4)	TCT GTC ACG GTC TTT GCT CA (SEQ ID NO: 10)

Tenomodulina	TGG ATC AAT CCC ACT CTA ATA GC (SEQ ID NO: 5)	TCG CTG GTA GGA AAG TGA AGA (SEQ ID NO: 11)
Colágeno tipo 1 (Col1a2)	CCT GGC TCT CGA GGT GAA C (SEQ ID NO: 6)	CAA TGC CCA GAG GAC CAG (SEQ ID NO: 12)

Los resultados se presentan en la tabla a continuación y muestran los compuestos de la invención.

Para el ensayo de Scx–Luc, los valores de EC₅₀ se obtuvieron con una lectura de luminiscencia de luciferasa en un lector de placas SpectraMax M5E.

Para los ensayos *ex vivo*, los cálculos de EC₅₀ se realizaron usando valores de delta–delta Ct para cada gen calculados usando el promedio de 3 genes de limpieza.

Ejemplo	Scx–Luc (EC ₅₀ μM)	<i>Ex vivo</i> Scx (EC ₅₀ μM)	<i>Ex vivo</i> Tnmd (EC ₅₀ μM)	<i>Ex vivo</i> Col1a2 (EC ₅₀ μM)
1	0.183	2.108	0.804	1.586
2	0.376	n.d.	n.d.	n.d.
3	0.801	>10	1.153	3.079
4	0.444	n.d.	n.d.	n.d.
5	0.909	n.d.	n.d.	n.d.
6	0.580	n.d.	n.d.	n.d.
7	0.305	1.602	1.681	2.062
8	0.346	0.110	0.261	1.292
9	0.460	2.271	2.141	0.577
10	0.640	n.d.	n.d.	n.d.
11	0.801	3.048	0.841	2.458
12	0.765	5.793	5.387	4.623
13	1.343	n.d.	n.d.	n.d.
14	1.119	n.d.	n.d.	n.d.

15	0.874	n.d.	n.d.	n.d.
16	0.610	3.864	2.807	4.646
17	1.840	n.d.	n.d.	n.d.
18	0.764	1.767	0.750	1.827
19	1.698	n.d.	n.d.	n.d.
20	0.797	n.d.	n.d.	n.d.
21	0.598	4.927	3.508	3.709
22	0.035	n.d.	n.d.	n.d.
23	2.278	n.d.	n.d.	n.d.
24	1.592	n.d.	n.d.	n.d.
25	0.611	n.d.	n.d.	n.d.
26	0.811	n.d.	n.d.	n.d.
27	1.083	n.d.	n.d.	n.d.
28	2.500	n.d.	n.d.	n.d.
29	1.909	n.d.	n.d.	n.d.
30	2.067	n.d.	n.d.	n.d.
31	0.411	2.314	2.762	2.634
32	1.937	n.d.	n.d.	n.d.
33	1.025	n.d.	n.d.	n.d.
34	5.021	n.d.	n.d.	n.d.
35	2.729	n.d.	n.d.	n.d.
36	0.414	n.d.	n.d.	n.d.
37	0.593	n.d.	n.d.	n.d.
38	0.610	0.188	1.892	0.396
39	0.473	n.d.	n.d.	n.d.
40	0.416	n.d.	n.d.	n.d.
41	2.250	n.d.	n.d.	n.d.
42	2.001	n.d.	n.d.	n.d.
43	3.309	n.d.	n.d.	n.d.
44	4.122	n.d.	n.d.	n.d.

45	4.725	n.d.	n.d.	n.d.
46	0.010	n.d.	n.d.	n.d.
47	5.341	n.d.	n.d.	n.d.
48	2.025	n.d.	n.d.	n.d.
49	0.870	n.d.	n.d.	n.d.
50	>10	2.325	6.301	6.372
51	2.391	n.d.	n.d.	n.d.
52	1.104	n.d.	n.d.	n.d.
53	2.737	n.d.	n.d.	n.d.
54	1.127	n.d.	n.d.	n.d.
55	6.157	n.d.	n.d.	n.d.
56	1.638	n.d.	n.d.	n.d.
57	0.633	n.d.	n.d.	n.d.
58	1.514	n.d.	n.d.	n.d.
59	4.319	>10	4.614	5.706
60	3.040	n.d.	n.d.	n.d.
61	1.540	n.d.	n.d.	n.d.
62	1.300	n.d.	n.d.	n.d.
63	1.239	2.125	4.602	3.344
64	0.162	n.d.	n.d.	n.d.
65	0.122	n.d.	n.d.	n.d.
66	0.794	0.890	0.719	0.921
67	2.317	n.d.	n.d.	n.d.
68	0.354	n.d.	n.d.	n.d.
69	0.912	n.d.	n.d.	n.d.
70	0.762	n.d.	n.d.	n.d.
71	3.532	n.d.	n.d.	n.d.
72	4.091	3.937	3.421	3.283
73	3.533	n.d.	n.d.	n.d.
74	2.033	n.d.	n.d.	n.d.

75	1.523	n.d.	n.d.	n.d.
76	0.003	n.d.	n.d.	n.d.
77	0.777	n.d.	n.d.	n.d.
78	2.435	n.d.	n.d.	n.d.
79	0.061	n.d.	n.d.	n.d.
80	0.225	n.d.	n.d.	n.d.
81	0.203	n.d.	n.d.	n.d.
82	2.609	>10	4.874	7.274
83	5.328	n.d.	n.d.	n.d.
84	0.045	n.d.	n.d.	n.d.
85	1.754	n.d.	n.d.	n.d.
86	5.387	>10	4.864	>10
87	0.830	n.d.	n.d.	n.d.
88	2.430	n.d.	n.d.	n.d.
89	2.186	4.444	5.007	7.273
90	2.542	n.d.	n.d.	n.d.
91	1.815	n.d.	n.d.	n.d.
92	0.968	4.889	6.281	1.352
93	5.740	2.951	3.524	1.759
94	0.026	n.d.	n.d.	n.d.

Los compuestos (S)–(1–((4–(3–amino–1H–pirazolo[4,3–b]piridin–5–il)–3–clorofenil)sulfonyl)pirrolidin–2–il)metanol y 4–(3–amino–1H–pirazolo[4,3–b]piridin–5–il)–3–cloro–N–((1R,4R)–4–hidroxi–4–(trifluorometil)ciclohexil)bencenosulfonamida exhiben eficacia en el ensayo de Scx–

- 5 Luc descrito antes, con un $EC_{50} > 10 \mu M$.

Los datos presentados en la tabla anterior muestra que los compuestos de la invención tienen actividad como inductores de escleraxis, tenomodulina y colágeno tipo I, lo que sugiere que los compuestos son útiles en el tratamiento de las lesiones de tendones.

Ensayo *in vivo*

Los animales son tratados 3 días después de la cirugía con 1 mg de compuesto en 10 µl de vehículo administrado por inyección subcutánea en la región peritendinosa. Los tendones se cosechan 25 días después del tratamiento. Se usa una fuerte tinción con azul alciano para detectar la formación de tejido endocondral que se osifica más con el tiempo. Se puede realizar una comparación entre animales tratados con el vehículo y animales tratados con un compuesto de la invención. Se espera que el tratamiento con un compuesto de la invención pueda contrarrestar algo de la curación impropia causada por la diferenciación aberrante hacia los linajes condrogénicos y osteogénicos. Se puede usar el software Definiens Tissue Studio para el análisis cuantitativo de imágenes del área positiva para azul alciano. Para la cuantificación se usan secciones de pasos en serie que comprenden 2 mm de la lesión.

15

Ejemplo 96: Ensayo de fascículos *ex vivo*:

Preparación de muestras

La cola de ratas de esqueleto maduro (Sprague Dawley, hembras, de 30–50 semanas de vida) se remueve y se mantiene en hielo. Se corta un segmento de aproximadamente 40 mm de longitud de la porción media de la cola. Los fascículos de cola de rata (n=12) se extraen cuidadosamente del segmento. Los fascículos luego se seleccionan al azar en tres grupos: frescos (n=4), tratados con vehículo (n=4) y tratados con 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (**en lo sucesivo, Compuesto de Ensayo A**) (n=4). Las propiedades biomecánicas se miden inmediatamente luego de la extracción para el grupo fresco. Las muestras de los grupos del vehículo y el Compuesto de Ensayo A se colocan en placas de 6

25

cavidades (2 fascículos/cavidad) en 2 ml/cavidad de medio de cultivo tisular libre de suero que consiste en DMEM/F12 (Gibco®, catálogo número: 31331093), suplemento N2 (concentración 1X, Gibco®, catálogo número: 17502048), ácido ascórbico (300 ug/ml, Wako catálogo número: 013–10641) y Pen–strep (1%,
 5 Gibco®, catálogo número: 15140122). Para el grupo del Compuesto de Ensayo, se agrega 1 uM de Compuesto de Ensayo A a las cavidades. Se agrega una cantidad igual de DMSO al grupo del vehículo. Ambos grupos se incuban a 37 °C durante 4 semanas. Los medios se renuevan una vez por semana.

10 Pruebas mecánicas

Las muestras se ajustan para las pruebas mecánicas usando una máquina de prueba material uniaxial estándar (ElectroPlus E3000, 50N load–cell, Instron, EE. UU.) en una cámara de prueba ambiental a medida llenada con PBS. Las muestras se precargan hasta una posición en la que el tope (ondulación
 15 macroscópica de fascículo) desaparece y se registra la longitud inicial (L0) sobre la base de la distancia de agarre–a–agarre. Las imágenes de los fascículos se toman desde perspectivas ortogonales usando dos lentes telecéntricas (FABRIMEX T80 1.0L, Fabrimex AG, Suiza) para caracterizar el área transversal elipsoidal de cada muestra. Las muestras se incrementan hasta la falla a una velocidad de tensión
 20 constante de 0.025% L0/s. Las longitudes de las muestras y las correspondientes fuerzas se registran para calcular el estrés de ingeniería y la tensión. Se calculan los módulos de Young desde la región lineal de las curvas de estrés–tensión. El estrés de falla se obtiene en el punto en el que se alcanza el estrés máximo.

25 En condición descargada, la degeneración de tendones puede observarse así *in vitro*, mostrada por los cambios morfológicos en la estructura de los tendones y la disminución de las propiedades biomecánicas (estrés de falla y módulo de Young).

Ejemplo 97: Formulación de micropartículas para inyección con 4-(3-amino-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-5-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-3-metilbencenosulfonamida (Compuesto de Ensayo A)

5

En la presente invención, la formulación de micropartículas contiene un copolímero de DL-lactida y glicolida en una proporción molar de 50:50, con un grupo final éster más el Compuesto de Ensayo A. La cantidad total de Compuesto de Ensayo A incorporado en las micropartículas varía de 2% a 10% (p/p). Las micropartículas se
 10 formulan para que la masa media esté en el rango de 5 a 25 micrones. La población de micropartículas se formula para administrarse a través de agujas de calibre 22 o mayor (véase la Tabla A más abajo). Los solventes orgánicos usados para la preparación de micropartículas fueron diclorometano (DCM) y acetato de etilo (EA) ya sea solo o en combinación con metanol (MeOH) y/o sulfóxido de dimetilo
 15 (DMSO), por ejemplo en una proporción de MeOH/DMSO de 5–15% en DCM o EA como solvente primario. Se pueden agregar excipientes adicionales, tales como, entre otros, carboximetilcelulosa sódica, manitol y poloxámero, para alcanzar la isotonicidad y promover el uso de jeringa.

20 El Compuesto de Ensayo A incorporado en las micropartículas proporciona una liberación inicial (estallido) de aproximadamente 5–10 % de fármaco en un período de 1 a 2 días, seguido por una liberación en estado estacionario del fármaco durante un período de 21 días (Figura 1). *In vivo*, las micropartículas podrían extender la liberación del Compuesto de Ensayo A durante 4 semanas en un modelo de rata.

25

La formulación detallada se presenta a continuación (véase también la Tabla A):

Materiales y métodos:

Formulación A: Usando DCM como solvente primario:

1. Disolver 180 mg de PLGA en 2 ml de cloruro de metileno (DCM) usando un vial
5 de 4 ml. Preparar dos viales.
2. Agregar 20 mg del Compuesto de Ensayo A a cada vial. Etiquetarlos como vial
1 y vial 2.
3. En el vial 1, agregar 300 uL de MeOH para obtener una solución transparente /
amarilla.
- 10 4. En el vial 2, agregar 120 uL de DMSO para obtener una solución transparente /
amarilla.
5. Preparar dos vasos de 250 ml con 240 ml de solución de PVA al 0.1% y
etiquetarlos vaso 1 y vaso 2. Agregar una barra de agitación y agitar a temperatura
ambiente con agitación moderada (~250 rpm).
- 15 6. Preparar dos viales de 20 ml con 8 ml de solución de PVA al 2%. Etiquetarlos
vial 1 y vial 2.
7. Pipetear lentamente el vial 1 al respectivo vial de solución de PVA al 2% para
formar una solución de fármaco–polímero usando un homogeneizador (velocidad
aproximada de 5000 rpm).
- 20 8. Luego de pipetear, dejar que el homogeneizador continúe con la emulsificación
del sistema binario durante aproximadamente 10 segundos.
9. Transferir el sistema binario al respectivo vaso de 250 ml (como se preparó en el
Paso 5).
10. Repetir los pasos 7 – 9 para el vial 2.
- 25 11. Dejar las mezclas en agitación hasta el día siguiente.
12. Etiquetar cuatro tubos de centrifuga capilar de 50 ml como “1”.

13. Transferir los contenidos del Vaso 1 a los cuatro (o más) tubos de 50 ml y llenar hasta 50 ml con agua si es necesario.
14. Repetir los pasos 12 y 13 para la muestra 2.
15. Asegurar que todos los tubos tengan igual peso. Centrifugar todos los tubos a 4000 rpm durante 4 minutos.
16. Decantar el sobrenadante de todos los viales, dejar los pelets como están.
17. Consolidar todos los pelets de los tubos de muestra 1 en un tubo. Enjuagar cada tubo vacío con agua y recolectar. Completar el tubo final hasta 50 ml. Someter a vórtex.
18. Repetir el paso 17 para la muestra 2.
19. Repetir los pasos 15 a 18 para centrifugar, decantar, rellenar con agua y someter a vórtex por un total de 3 ciclos de lavado.
20. Transferir las soluciones del producto final a viales de vidrio de 4 ml (etiquetados 1 y 2, respectivamente).
21. Sumergir en nitrógeno líquido durante aproximadamente 45 segundos.
22. Cubrir la parte superior de los viales con KimWipe (plegado en un cuadrado, con cuatro capas de grosor), fijar con cinta adhesiva alrededor del vial para asegurar, y etiquetar la cinta como 1 y 2 para la respectiva muestra.
23. Almacenar las muestras al vacío durante 24 horas.
24. Crear una curva de calibración usando el Compuesto de Ensayo A en ACN:H₂O 1:1, 1 mg/ml de solución de trabajo, tres estándares [0.1 mg/ml], [0.01 mg/ml], [0.001 mg/ml].

Las partículas secas se analizan en cuanto a eficiencia de encapsulación usando UPLC de la siguiente manera:

25. Se disuelve 0.97 mg de (1) partículas de PLGA en 250 uL de acetonitrilo. Se agrega 750 uL de metanol para precipitar el PLGA (el Compuesto de Ensayo A se disuelve en metanol).

26. Se disuelve 1.01 mg de (2) partículas de PLGA en 250 uL de acetonitrilo. Se
5 agrega 750 uL de metanol para precipitar el PLGA (el Compuesto de Ensayo A se disuelve en metanol).

27. La suspensión se somete a vórtex y se centrifuga a 15000 rpm usando un tubo de centrifuga Eppendorf con filtro de 0.22 um.

28. La solución transparente se analiza usando UPLC para la carga de fármaco.

10

Formulación B: Usando EA como solvente primario:

El procedimiento empleado es exactamente igual al de la Formulación A. La única diferencia es que en el paso 3, la cantidad de MeOH agregada es de 120 uL y en el paso 4 la cantidad de DMSO agregada es de 50 uL.

15

Tabla A. Formulación del Compuesto de Ensayo A (“fármaco”) en micropartículas de PLGA con diferente carga de fármaco y composición de PLGA

Formulación	PLGA 50:50	Mw (kDa) éster limitado	Carga de fármaco % (p/p)	
1	Lineal	7–17	2.15	
2	Lineal	7–17	2.09	
3	Lineal	7–17	9.12	
4	Lineal	7–17	8.52	

El Compuesto de Ensayo A incorporado en las micropartículas proporciona una liberación inicial (estallido) de aproximadamente 5–10 % de fármaco durante un período de 1 a 2 días, seguido por una liberación en estado estacionario de fármaco
5 durante un período de 21 días (Figura 1). *In vivo*, las micropartículas podrían extender la liberación del Compuesto de Ensayo A durante 4 semanas en un modelo de rata.

En lugar del Compuesto de Ensayo A, se puede formular cualquier otro de los
10 compuestos ejemplificados usando el mismo procedimiento del presente ejemplo. Las micropartículas también se pueden producir usando acetato de etilo como solvente primario para aumentar la carga de fármaco y lograr una liberación controlada del material encapsulado.