



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 331 119**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03778283 .6**
96 Fecha de presentación : **12.09.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1539753**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.06.2005**

54 Título: **Compuestos de pirazolo[3,4-b]piridina, y su uso como inhibidores de fosfodiesterasa.**

30 Prioridad: **16.09.2002 GB 0221455**
23.12.2002 GB 0230045
21.03.2003 GB 0306595
07.04.2003 GB 0308017
21.08.2003 GB 0319708
09.09.2003 GB 0321074

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.12.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.12.2009

73 Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

72 Inventor/es: **Allen, David, George;**
Coe, Diane, Mary;
Cook, Caroline, Mary;
Dowle, Michael, Dennis;
Edlin, Christopher, David;
Hamblin, Julie, Nicole;
Johnson, Martin, Redpath;
Jones, Paul, Spencer;
Knowles, Richard, Graham;
Lindvall, Mika, Kristian;
Mitchell, Charlotte, Jane;
Redgrave, Alison, Judith y
Ward, Peter

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 331 119 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirazolo[3,4-b]piridina, y su uso como inhibidores de fosfodiesterasa.

5 La presente invención se refiere a compuestos de pirazolopiridina, procedimientos para su preparación, intermedios utilizables en estos procedimientos, y composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos. La invención también se refiere al uso de los compuestos de pirazolopiridina en terapia, por ejemplo como inhibidores de fosfodiesterasas y/o para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias y/alérgicas tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (abreviadamente COPD), asma o rinitis alérgica.

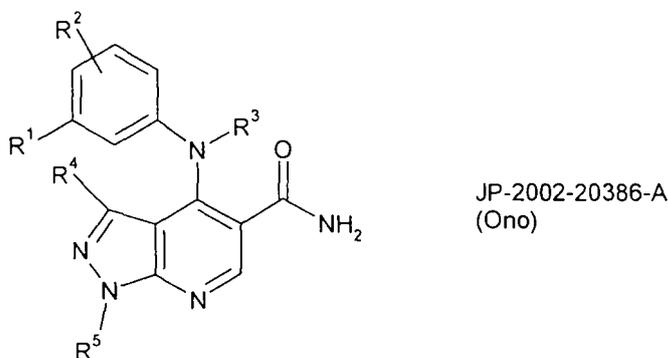
10 Los documentos US 3.979.399, US 3.840.546, y US 3.966.746 (E.R. Squibb y Sons) describen derivados 4-amino de pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamidas en las que el grupo 4-amino NR₃R₄ puede ser un grupo amino acíclico en el que R₃ y R₄ puede ser cada uno hidrógeno, alquilo inferior (por ejemplo, butilo), fenilo, etc.; NR₃R₄ puede ser alternativamente un grupo heterocíclico de 3-6-miembros tal como pirrolidino, piperidino y piperazino. Los compuestos se describen como depresores del sistema nervioso central útiles como agentes atarácicos, analgésicos e hipotensores.

Los documentos US 3,925,388, US 3,856,799, US 3,833,594 y US 3,755,340 (E.R. Squibb y Sons) describen los derivados 4-amino de ácidos pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico y ésteres. El grupo 4-amino NR₃R₄ puede ser un grupo amino acíclico en el que R₃ y R₄ puede ser cada uno hidrógeno, alquilo inferior (por ejemplo, butilo), fenilo, etc.; NR₃R₄ puede ser alternativamente un grupo heterocíclico de 5-6 miembros en el que está presente un nitrógeno adicional tal como pirrolidino, piperidino, pirazolilo, pirimidinilo, piridazinilo o piperazinilo. Los compuestos, se menciona, que son depresores del sistema nervioso central útiles como agentes atarácicos o tranquilizantes, que tienen propiedades antiinflamatorias y analgésicas. Los compuestos se dice que incrementan la concentración intracelular de monofosfato cíclico de 3',5'-adenosina y alivian los síntomas de asma.

25 H. Hoehn y col., *J. Heterocycl. Chem.*, 1972, 9 (2), 235-253 describen una serie de derivados del ácido 1H-pirazolo [3,4-b]piridina-5-carboxílico con 4-hidroxi, 4-cloro, 4-alcoxi, 4-hidrazino, y sustituyentes 4-amino.

Los documentos CA 1003419, CH 553 799 y T. Denzel, *Archiv der Pharmazie*, 1974, 307(3), 177-186 describen 1H-pirazolo[3,4-b]piridinas 4,5-disustituidas no sustituidas en la posición 1.

La solicitud de patente japonesa expuesta al público JP-2002-20386-A (Ono Yakuhin Kogyo KK) publicada el 23 de junio de 2002 describe compuestos de pirazolopiridina de la siguiente fórmula:



50 en la que R¹ significa 1) un grupo -OR⁶, 2) un grupo -SR⁷, 3) un grupo alquinilo(C₂-C₈), 4) un grupo nitro, 5) un grupo ciano, 6) grupo alquilo(C₁-C₈) sustituido por un grupo hidroxilo o grupo alcoxi(C₁-C₈), 7) un grupo fenilo, 8) un grupo -C(O)R⁸, 9) un grupo -SO₂NR⁹R¹⁰, 10) un grupo -NR¹¹SO₂R¹², 11) un grupo -NR¹³C(O)R¹⁴ ó 12) un grupo -CH=NR¹⁵. R⁶ y R⁷ significan i) un átomo de hidrógeno, ii) un grupo alquilo(C₁-C₈), iii) un grupo alquilo(C₁-C₈) sustituido por un grupo alcoxi(C₁-C₈), iv) un grupo trihalometilo, v) un grupo cicloalquilo(C₃-C₇), vi) un grupo alquilo (C₁-C₈) sustituido por un grupo fenilo o vii) un heteroanillo de 3-15 miembros, mono-, di- o tricíclico que contiene 1-4 átomos de nitrógeno, 1-3 átomos de oxígeno y/o 1-3 átomos de azufre. R² significa 1) un átomo de hidrógeno 2) un grupo alcoxi(C₁-C₈). R³ significa 1) un átomo de hidrógeno o 2) un grupo alquilo(C₁-C₈). R⁴ significa 1) un átomo de hidrógeno, 2) un grupo alquilo(C₁-C₈), 3) un grupo cicloalquilo(C₃-C₇), 4) un grupo alquilo(C₁-C₈) sustituido por un grupo cicloalquilo(C₃-C₇), 5) un grupo fenilo que se puede sustituir por 1-3 átomos de halógeno o 6) un heteroanillo de 3-15 miembros mono-, di o tricíclico que contiene 1-4 átomos de nitrógeno, 1-3 átomos de oxígeno y/o 1-3 átomos de azufre. R⁵ significa 1) un átomo de hidrógeno, 2) un grupo alquilo(C₁-C₈), 3) un grupo cicloalquilo(C₃-C₇), 4) un grupo alquilo(C₁-C₈) sustituido por un grupo cicloalquilo(C₃-C₇) o 5) un grupo fenilo que se puede sustituir por 1-3 sustituyentes. En el grupo R³, se prefiere un átomo de hidrógeno. En el grupo R⁴, se prefieren metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. Se establece que dos compuestos de JP-2002-20386-A tienen una actividad inhibitoria de PDE4 y son útiles en la prevención y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias y muchas otras enfermedades.

ES 2 331 119 T3

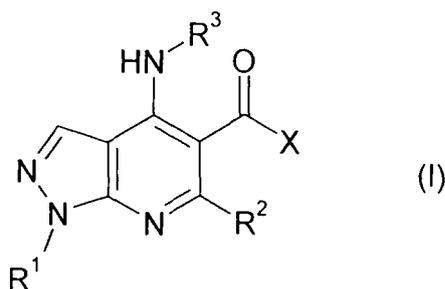
El documento EP 0 076 035 A1 (ICI Americas) describe derivados de pirazolo[3,4-b]piridina como depresores del sistema nervioso central útiles como agentes tranquilizantes o atarácicos para el remedio de estados de ansiedad y tensión.

5 Se conoce el compuesto cartazolato, 4-(n-butilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]-piridina-5-carboxilato de etilo. J.W. Daly y col., *Med. Chem. Res.*, 1994, 4, 293-306 y D. Shi y col., *Drug Development Research*, 1997, 42, 41-56 describen una serie de derivados del ácido 4-(amino)sustituido 1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico, incluyendo 4-ciclopentilamino-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo, y sus actividades afines y antagonistas en receptores A₁- y A_{2A}-adenosina, y el último artículo describe sus afinidades en varios sitios de unión del canal receptor GABA_A. S. Schenone y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, 11, 2529-2531 y F. Bondavalli y col., *J. Med. Chem.*, 2002, vol. 45 (publicado el 22, 24 de octubre 2002, publicado según se dice en Web 09/24/2002), pp. 4875-4887 describen una serie de ésteres etílicos del ácido 4-amino-1-(2-cloro-2-feniletíl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico como ligandos del receptor A₁-adenosina.

15 El documento WO 02/060900 A2 parece describir, como antagonistas MCP-1 para el tratamiento de trastornos o enfermedades alérgicas, inflamatorias o autoinmunes, una serie de compuestos heterocíclicos bicíclicos con un sustituyente, -C(O)-NR⁴-C(O)-NR⁵R⁶, incluyendo isoxazolo[5,4-b]piridinas y 1H-pirazolo[3,4-b]piridinas (denominadas pirazolo[5,4-b]piridinas) con el grupo -C(O)-NR⁴-C(O)-NR⁵R⁶ como el sustituyente 5- y opcionalmente sustituido en las posiciones 1-, 3-, 4-, y/o 6-. Los compuestos heterocíclicos bicíclicos con un sustituyente -C(O)NH₂ en lugar del sustituyente -C(O)-NR⁴-C(O)-NR⁵R⁶ se supone que se describen en el documento WO 02/060900 como intermedios en la síntesis de los compuestos sustituidos -C(O)-NR⁴-C(O)-NR⁵R⁶.

Es deseable encontrar nuevos compuestos que se unan a, y preferiblemente inhiban el tipo IV de fosfodiesterasas (abreviadamente PDE4).

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo (en particular, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo):

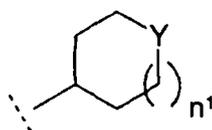


40 en la que:

R¹ es etilo;

45 R² es un átomo de hidrógeno (H);

R³ es un grupo heterocíclico de subfórmula (bb);



(bb)

60 en la que n¹ es 1; y en la que Y es O, S, SO₂, o NR¹⁰; en la que R¹⁰ es un átomo de hidrógeno (H), C(O)NH₂, C(O)-alquilo(C₁-C₂) o C(O)-fluoroalquiloC₁,

y X es NR⁴R⁵, en el que:

65 R⁴ es un átomo de hidrógeno (H); y

R⁵ es (4-alquilC₁₋₃-fenil)metilo; (4-fluoroalquilC₁-fenil)metilo; (4-alcoxilfenilC₁₋₂)metilo; (4-fluoroalcoxiC₁-fenil)metilo; (3,4-dimetil-fenil)metilo; (2,4-dimetil-fenil)metilo; (3,5-dimetil-fenil)metilo; (2,3-dimetilfenil)metilo; (2,5-dimetil-fenil)metilo; (4-metil-3-cloro-fenil)metilo; (3-metil-4-cloro-fenil)metilo; (2-metil-4-cloro-fenil)metilo; (2-clo-

ES 2 331 119 T3

ro-4-fluorofenil)metilo; (2,4-difluoro-fenil)metil, (4-bromo-2-fluorofenil)metilo; (4-cloro-2-fluorofenil)metilo; (3,4-diclorofenil)metilo; (2,4-dicloro-fenil)metilo; (2,6-dicloro-fenil)metilo; (2,3-dicloro-fenil)metilo; (2,4-dicloro-6-metil-fenil)metilo; o [2,3-dicloro-6-(hidroximetil)-fenil]metilo.

5 En compuestos, por ejemplo en los compuestos de fórmula (I) un grupo o resto “alquilo” puede ser de cadena lineal o ramificada. Grupos alquilo, por ejemplo, alquilo(C₁-C₈) o alquilo(C₁-C₆) o alquilo(C₁-C₄) o alquilo(C₁-C₃) o alquilo(C₁-C₂), que se pueden emplear incluyen alquilo(C₁-C₆) o alquilo(C₁-C₄) o alquilo(C₁-C₃) o alquilo(C₁-C₂) tales como metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo o n-hexilo o cualquier isómero ramificado de los mismos tales como isopropilo, *t*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, 3-metilbutan-2-ilo, 2-etilbutan-1-ilo o los similares.

10 Un significado correspondiente se intenta para “alcoxi” y los términos similares derivados de alquilo. Por ejemplo, “alcoxi” tal como alcoxi(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₄) o alcoxi(C₁-C₂) incluye metoxi, etoxi, propiloxi y derivados oxo de los alquilos enumerados anteriormente.

15 “Cicloalquilo”, por ejemplo cicloalquilo(C₃-C₈), incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y los similares. Preferiblemente, un grupo cicloalquilo(C₃-C₈) es cicloalquilo(C₃-C₆) o cicloalquilo(C₅-C₆) que contiene un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o 5-6 miembros.

20 “Fluoroalquilo” incluye grupos alquilo con uno, dos, tres, cuatro, cinco o más sustituyentes fluoro, por ejemplo fluoroalquilo(C₁-C₄) o fluoroalquilo(C₁-C₃) o fluoroalquilo(C₁-C₂) tal como monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil (CF₃CH₂-), 2,2-difluoroetil (CHF₂CH₂-), 2-fluoroetil (CH₂FCH₂-), etc. “Fluoroalcoxi” incluye fluoroalcoxi(C₁-C₄) o fluoroalcoxi(C₁-C₂) tal como trifluorometoxi, pentafluoroetoxi, monofluorometoxi, difluorometoxi, etc.

25 Un átomo halógeno (“halo”) presente en los compuestos, por ejemplo en los compuestos de fórmula (I), pueden ser un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo (“fluoro”, “cloro”, “bromo” o “yodo”).

30 Cuando la memoria descriptiva establece que el átomo o resto A se “enlaza” o “une” al átomo o resto B, significa que el átomo/resto A se enlaza directamente al átomo/resto B usualmente mediante uno o más enlaces covalentes, y excluye A estando indirectamente unido a B mediante uno o más átomos/restos de intermedios. (por ejemplo, excluye A-B-C); al menos, está claro, que se intente otro significado del contexto.

35 Y es preferiblemente O, S, SO₂ NH o N-C(O)metilo, más preferiblemente O, NH o N-C(O)metilo, todavía más preferiblemente O o N-C(O)metilo, más preferiblemente O. (Cuando Y es NH o N-C(O)metilo, entonces R¹⁰ es H o C(O)metilo).

Y es O, S, SO₂ o NR¹⁰, en el que R¹⁰ es H, C(O)NH₂, C(O)-alquilo C₁₋₂ o C(O)-fluoroalquiloC₁, o más preferiblemente R¹⁰ es H o C(O)Me. Más preferiblemente, Y es O o NR¹⁰.

40 Más preferiblemente, R³ es tetrahidro-2H-piran-4-ilo.

En una realización especialmente preferida, NR⁴R⁵ es el grupo NR⁴R⁵ como se ha definido en cualquiera de: los ejemplos (excluyendo los ejemplos de Referencia) 21-98, 100-182, 187-188, 191-200, 201-203, 210-353, 355-651, 653-658, 660-664 y 665-686.

45 Alternativamente, se prefiere particularmente que el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo sea uno de los ejemplos 204 a 664 o uno de los ejemplos 665 a 686 (excluyendo los ejemplos de Referencia), como un compuesto o una sal de los mismos, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las estructuras de estos compuestos específicos se proporcionan en los ejemplos y ejemplos de referencia 204 a 664 y 665 a 686 en esta memoria descriptiva, y sus nombres se proporcionan en la sección de ejemplos.

50 En una realización, incluso se prefiere más que el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo sea un compuesto de Ejemplo (excluyendo los ejemplos de Referencia) 260, 261, 263, 266, 431, 493, 494, 518, 528, 584, 626, 643, 653, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685 ó 686 (más preferiblemente Ejemplo (excluyendo los ejemplos de Referencia) 260, 518, 653, 679, 680, 681 ó 684), como se ha definido por las estructuras y/o nombres descritos en el presente documento, o sus sales, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las estructuras y nombres de estos Ejemplos se describen en la sección de ejemplos. Estos ejemplos se cree que son adecuados para la administración inhalada.

60 *Sales, solvatos, isómeros, formas tautómeras, pesos moleculares, etc*

Debido a su potencial uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) son preferiblemente farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de adición de ácido o de base. Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable se puede formar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I) con un ácido adecuado inorgánico u orgánico (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, acético, fumárico, gátrico, tartárico, benzoico, *p*-toluensulfónico, metansulfónico o naftalensulfónico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para proporcionar la sal que se aísla usualmente, por ejemplo, mediante cristalización y filtración. Una sal de adición de ácido de un com-

ES 2 331 119 T3

puesto de fórmula (I) farmacéuticamente aceptable puede ser por ejemplo una sal bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, acetato, fumarato, citrato, tartrato, benzoato, *p*-toluensulfonato, metansulfonato o naftalensulfonato. Una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable se puede formar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I) con una base inorgánica u orgánica adecuada, opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para proporcionar la sal de adición de base que se aísla usualmente, por ejemplo, mediante cristalización y filtración. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales metálicas farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sales de metales alcalinos o alcalinotérreos farmacéuticamente aceptables tales como sales de sodio, potasio, calcio o magnesio; en particular sales metálicas farmacéuticamente aceptables de uno o más restos carboxílicos que pueden estar presentes en el compuesto de fórmula (I).

Se pueden utilizar otras sales aceptables no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, oxalatos, en el aislamiento de compuestos de la invención y se incluyen dentro del alcance de esta invención.

La invención incluye dentro de su ámbito todas las formas posibles estequiométricas y no estequiométricas de las sales de los compuestos de fórmula (I).

También se incluyen dentro del ámbito de de la invención todos los solvatos, hidratos y complejos de compuestos y sales de la invención.

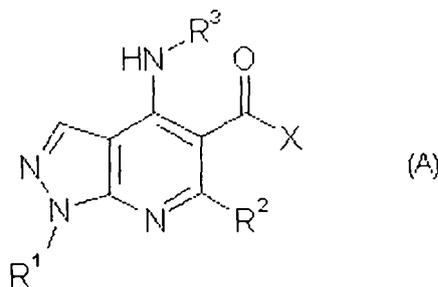
Ciertos grupos, sustituyentes, compuestos o sales incluidos en la presente invención pueden estar presentes en forma de isómeros. La presente invención incluye dentro de su alcance todos estos isómeros, incluyendo racematos, enantiómeros y mezclas de los mismos.

Ciertos de los grupos, por ejemplo, sistemas de anillos heteroaromáticos, incluidos en los compuestos de fórmula (I) o sus sales pueden existir en una o más formas tautómeras. La presente invención incluye dentro de su alcance todas estas formas tautómeras, incluyendo mezclas.

Especialmente cuando se intenta para uso medicinal oral, el compuesto de fórmula (I) puede tener un peso molecular opcional de 1000 o menos, por ejemplo 800 o menos, en particular 650 o menos o 600 o menos. El peso molecular aquí se refiere al del compuesto no solvatado "exento de base" que excluye cualquier peso molecular aportado por cualquiera de las sales de adición, moléculas de disolvente (por ejemplo, agua), etc.

Vías de procedimientos sintéticos

Los siguientes procedimientos se pueden utilizar para fabricar los compuestos de la invención:

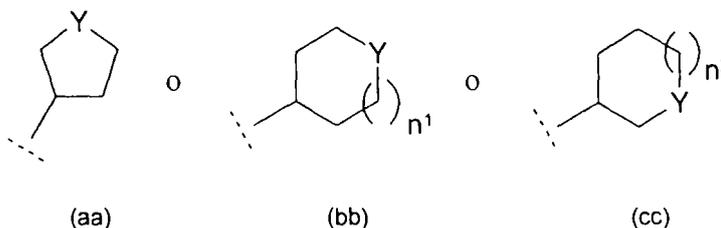


en la que:

R¹ es alquilo(C₁-C₄), fluoroalquilo(C₁-C₃), -CH₂CH₂OH o -CH₂CH₂CO₂alquilo(C₁-C₂);

R² es un átomo de hidrógeno (H), metilo o fluoroalquiloC₁;

R³ es cicloalquilo(C₃-C₈) sustituido opcionalmente o cicloalqueno C₅₋₇ mono insaturado sustituido opcionalmente o un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente de subfórmula (aa), (bb) o (cc);



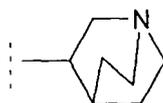
ES 2 331 119 T3

en la que n^1 y n^2 son independientemente 1 ó 2; y en que Y es O, S, SO_2 , o NR^{10} ; donde R^{10} es un átomo de hidrógeno (H), alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), fluoroalquilo($\text{C}_1\text{-C}_2$), $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_2)$, $\text{C}(\text{O})\text{-fluoroalquilo}\text{C}_1$ o $\text{-C}(\text{O})\text{-CH}_2\text{O-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_2)$;

5 y en la que en R^3 el cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_8$) o el grupo heterocíclico de la subfórmula (aa), (bb) o (cc) se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes independientemente siendo oxo ($=\text{O}$); OH; alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_2$); fluoroalcoxi($\text{C}_1\text{-C}_2$); NHR^{21} en el que R^{21} es un átomo de hidrógeno (H) o alquilo de cadena lineal($\text{C}_1\text{-C}_3$) (por ejemplo, alquilo de cadena lineal($\text{C}_1\text{-C}_4$)); alquilo($\text{C}_1\text{-C}_2$); fluoroalquilo($\text{C}_1\text{-C}_2$) (por ejemplo, fluoroalquilo C_1 tal como $\text{-CH}_2\text{F}$ o -CHF_2); $\text{-CH}_2\text{OH}$; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $\text{-CH}_2\text{NHR}^{22}$ en el que R^{22} es H o alquilo($\text{C}_1\text{-C}_2$); $\text{-C}(\text{O})\text{OR}^{23}$ en el que R^{23} es H o alquilo($\text{C}_1\text{-C}_2$); $\text{-C}(\text{O})\text{NHR}^{24}$ en el que R^{24} es H o alquilo($\text{C}_1\text{-C}_2$); $\text{-C}(\text{O})\text{R}^{25}$ en la que R^{25} es alquilo($\text{C}_1\text{-C}_2$); fluoro; hidroxiimino ($=\text{N-OH}$); o alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$)imino ($=\text{N-OR}^{26}$ donde R^{26} es alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$)); y en el que cualquier sustituyente OH, alcoxi, fluoroalcoxi o NHR^{21} no se sustituye en el carbono del anillo R^3 unido (enlazado) al grupo -NH- de fórmula (I) y no se sustituye en cualquier carbono del anillo R^3 unido al grupo Y del grupo heterocíclico (aa), (bb) o (cc);

15 y en la que, cuando R^3 es cicloalqueno($\text{C}_5\text{-C}_7$) monoinsaturado sustituido opcionalmente, entonces el cicloalqueno se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes siendo fluoro o alquilo($\text{C}_1\text{-C}_2$) con tal que si hay dos sustituyentes entonces no son ambos alquilo C_2 y el carbono del anillo R^3 unido al grupo -NH- de fórmula (I) no participa en el doble enlace de cicloalqueno;

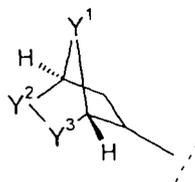
20 o R^3 es un grupo bicíclico de subfórmula (dd)



(dd)

30

o de subfórmula (ee):



(ee)

45 en la que Y^1 , Y^2 e Y^3 son independientemente CH_2 u oxígeno (O) con tal que no más de uno de Y^1 , Y^2 e Y^3 sea oxígeno (O);

y X es NR^4R^5 u OR^{5a} , en los que:

50 R^4 es un átomo de hidrógeno (H); alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$); fluoroalquilo($\text{C}_1\text{-C}_3$); o alquilo($\text{C}_2\text{-C}_6$) sustituido por un sustituyente R^{11} ; y

55 R^5 es un átomo de hidrógeno (H); alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$); fluoroalquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$); cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_8$) sustituido opcionalmente por un grupo alquilo($\text{C}_1\text{-C}_2$); o $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-cicloalquilo}(\text{C}_3\text{-C}_8)$ sustituido opcionalmente en el resto $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$ o en el resto cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_8$), por un grupo alquilo($\text{C}_1\text{-C}_2$), en el que n^4 es 1, 2 ó 3;

o R^5 es alquilo($\text{C}_2\text{-C}_6$) sustituido por uno o dos sustituyentes independientes R^{11} ;

60 en el que cada sustituyente R^{11} , independientemente de cualquier otro sustituyente R^{11} presente, es: hidroxilo (OH); alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_6$); feniloxi, benciloxi; $\text{-NR}^{12}\text{R}^{13}$; $\text{-NR}^{15}\text{-C}(\text{O})\text{R}^{16}$; $\text{-NR}^{15}\text{-C}(\text{O})\text{-O-R}^{16}$; $\text{-NR}^{15}\text{-C}(\text{O})\text{-NH-R}^{15}$; o $\text{-NR}^{15}\text{-SO}_2\text{R}^{16}$; y en el que cualquier sustituyente R^{11} que sea OH, alcoxi o $\text{-NR}^{12}\text{R}^{13}$ no se sustituye en cualquier átomo de carbono, de cualquier R^4 o R^5 alquilo sustituido, que se une al nitrógeno de NR^4R^5 ;

65 o R^5 es $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-C}(\text{O})\text{R}^{16}$; $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$; $\text{-CHR}^{19}\text{-C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$; $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-C}(\text{O})\text{OR}^{16}$; $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-C}(\text{O})\text{OH}$; $\text{-CHR}^{19}\text{-C}(\text{O})\text{OR}^{16}$; $\text{-CHR}^{19}\text{-C}(\text{O})\text{OH}$; $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{-NR}^{12}\text{R}^{13}$; $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-SO}_2\text{R}^{16}$; o $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-CN}$; en el que n^{11} es 0, 1, 2, 3 ó 4 y n^{12} es 1, 2, 3 ó 4;

ES 2 331 119 T3

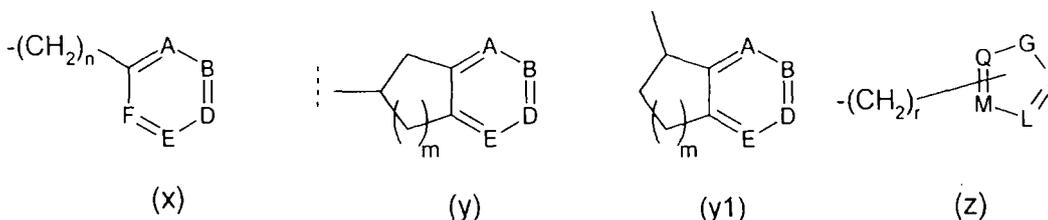
o R⁵ es -(CH₂)_n¹³-Het en el que n¹³ es 0, 1, 2, 3 ó 4 y Het es un anillo heterocíclico de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros saturado o parcialmente saturado que contiene uno ó dos heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de O, S, y N; en el que cualquiera de los heteroátomos del anillo presentes no se une al resto -(CH₂)_n¹³- cuando n¹³ es 1 no se unen al nitrógeno de NR⁴R⁵ cuando n¹³ es 0; en el que cualquiera de los nitrógenos del anillo que están presentes y que no están insaturados (es decir, no participan en el doble enlace) están presentes como NR¹⁷ donde R¹⁷ es como se define en esta memoria descriptiva; y en el que uno o dos de los átomos de carbono del anillo independientemente se sustituyen opcionalmente por alquilo(C₁-C₂);

o R⁵ es fenilo sustituido opcionalmente con, independientemente, uno, dos o tres de: un átomo de halógeno; alquilo (C₁-C₆); fluoroalquilo(C₁-C₂); alcoxi(C₁-C₄); fluoroalcoxi(C₁-C₂); cicloalquilo(C₃-C₆); -C(O)R^{16a}; -C(O)OR³⁰; -S(O)₂-R^{16a} (por ejemplo, alquil(C₁-C₂)sulfonilo o alquil(C₁-C₂)-SO₂-); R^{16a}-S(O)₂-NR^{15a}- (por ejemplo, alquil(C₁-C₂)-SO₂-NH-); R⁷R⁸N-S(O)₂-; alquil(C₁-C₂)-C(O)-R^{15a}N-S(O)₂-; alquil(C₁-C₄)-S(O)-, Ph-S(O)-, R⁷R⁸N-CO-; -NR¹⁵-C(O)R¹⁶; R⁷R⁸N; OH; alcoxi(C₁-C₄)metilo; alcoxi(C₁-C₄)etilo; alquil(C₁-C₂)-S(O)₂-CH₂-; R⁷R⁸N-S(O)₂-CH₂-; alquil(C₁-C₂)-S(O)₂-NR^{15a}-CH₂-; -CH₂-OH; -CH₂CH₂-OH; -CH₂-NR⁷R⁸; -CH₂-CH₂-NR⁷R⁸; -CH₂-C(O)OR³⁰; -CH₂-C(O)-NR⁷R⁸; -CH₂-NR^{15a}-C(O)- alquilo(C₁-C₃); -(CH₂)_n¹⁴-Het¹ donde n¹⁴ es 0 ó 1; ciano (CN); Ar^{5a}; o fenilo, piridinilo o pirimidinilo en el que fenilo, piridinilo o pirimidinilo independientemente se sustituyen opcionalmente por uno o dos de fluoro, cloro, alquilo(C₁-C₂), fluoroalquiloC₁, alcoxi(C₁-C₂) o fluoroalcoxiC₁;

o donde dos sustituyentes adyacentes tomados conjuntamente son -O-(CMe₂)-O- o -O-(CH₂)_n¹⁴-O- donde n¹⁴ es 1 ó 2;

en el que R⁷ y R⁸ son independientemente un átomo de hidrógeno (H); alquilo(C₁-C₄); cicloalquilo(C₃-C₆); o fenilo sustituido opcionalmente por uno o dos de: fluoro, cloro, alquilo(C₁-C₂), fluoroalquiloC₁, alcoxi(C₁-C₂) o fluoroalcoxiC₁; o R⁷ y R⁸ son conjuntamente -(CH₂)_n⁶- o -C(O)-(CH₂)_n⁷- o -C(O)-(CH₂)_n⁷-C(O)- o -(CH₂)_n⁸-X⁷- (CH₂)_n⁹- o -C(O)-X⁷-(CH₂)_n¹⁰- en los que: n⁶ es 3, 4, 5 ó 6, n⁷ es 2, 3, 4, ó 5, n⁸ y n⁹ y n¹⁰ son independientemente 2 ó 3, y X⁷ es O o NR¹⁴ en el que R¹⁴ es H, alquilo(C₁-C₂) o C(O)Me;

o R⁵ tiene la subfórmula (x), (y), (y1) o (z):



en la que en la subfórmula (x), n = 0, 1 ó 2; en la subfórmula (y) e (y1), m = 1 ó 2; y en la subfórmula (z), r = 0, 1 ó 2;

en la que en la subfórmula (x) e (y) e (y1), ninguno, uno o dos de A, B, D, E y F son independientemente nitrógeno u óxido de nitrógeno (N⁺-O⁻) con tal que no más de uno de A, B, D, E y F sea óxido de nitrógeno; y el resto de A, B, D, E y F son independientemente CH o CR⁶;

a condición de que cuando n es 0 en la subfórmula (x) entonces uno o dos de A, B, D, E y F son independientemente nitrógeno u óxido de nitrógeno (N⁺-O⁻) y no más de uno de A, B, D, E y F es óxido de nitrógeno;

en el que, cada uno de R⁶, independientemente de cualquier otro R⁶ presente, es: un átomo de halógeno; alquilo(C₁-C₆); fluoroalquilo(C₁-C₄); alcoxi(C₁-C₄); fluoroalcoxi(C₁-C₂); cicloalquilo(C₃-C₆); -C(O)R^{16a}; -C(O)OR³⁰; -S(O)₂-R^{16a}; R^{16a}-S(O)₂-NR^{15a}-; R⁷R⁸N-S(O)₂-; alquil(C₁-C₂)-C(O)-R^{15a}N-S(O)₂-; alquil(C₁-C₄)-S(O)-, Ph-S(O)-, R⁷R⁸N-CO-; -NR¹⁵-C(O)R¹⁶; R⁷R⁸N; OH; alcoxi(C₁-C₄)metilo; alcoxi(C₁-C₄)etilo; alquil(C₁-C₂)-S(O)₂-CH₂-; R⁷R⁸N-S(O)₂-CH₂-; alquil(C₁-C₂)-S(O)₂-NR^{15a}-CH₂-; -CH₂-OH; -CH₂CH₂-OH; -CH₂-NR⁷R⁸; -CH₂-CH₂-NR⁷R⁸; -CH₂-C(O)OR³⁰; -CH₂-C(O)-NR⁷R⁸; -CH₂-NR^{15a}-C(O)-alquilo(C₁-C₃); -(CH₂)_n¹⁴-Het¹ donde n¹⁴ es 0 ó 1; ciano (CN); Ar^{5b}; o fenilo, piridinilo o pirimidinilo en el que fenilo, piridinilo o pirimidinilo independientemente se sustituyen opcionalmente por uno o dos de fluoro, cloro, alquilo(C₁-C₂), fluoroalquiloC₁, alcoxi(C₁-C₂) o fluoroalcoxiC₁;

o donde dos R⁶ adyacentes tomados conjuntamente son -O-(CMe₂)-O- u -O-(CH₂)_n¹⁴-O- donde n¹⁴ es 1 ó 2;

en la que R⁷ y R⁸ son como se ha definido anteriormente;

en el que la subfórmula (y) e (y1), independientemente, se sustituyen opcionalmente por oxo (=O) en un carbono del anillo adyacente al anillo aromático de 6 miembros

ES 2 331 119 T3

en el que en la subfórmula (z), G es O o S o NR⁹ en el que R⁹ es un átomo de hidrógeno (H), alquilo(C₁-C₄) o fluoroalquilo(C₁-C₄); ninguno, uno, dos o tres de J, L, M y Q son nitrógeno; y el resto de J, L, M y Q son independientemente CH o CR⁶ donde R⁶, independientemente de cualquier otro R⁶ presente, es como se ha definido en esta memoria descriptiva;

5 o R⁴ y R⁵ tomados conjuntamente son -(CH₂)_p¹- o -C(O)-(CH₂)_p²- o -(CH₂)_p³-X⁵-(CH₂)_p⁴- o -C(O)-X⁵-(CH₂)_p⁵-, en los que: p¹ = 3, 4, 5 ó 6, p² es 2, 3, 4, ó 5, y p³ y p⁴ y p⁵ son independientemente 2 ó 3 y X⁵ es O o NR¹⁷; y en los que, cuando R⁴ y R⁵ se toman conjuntamente son -(CH₂)_p¹- o -C(O)-(CH₂)_p²-, el heterociclo NR⁴R⁵ se sustituye opcionalmente por un sustituyente R¹⁸ en el que R¹⁸ es: alquilo(C₁-C₄); fluoroalquilo(C₁-C₂); cicloalquilo(C₃-C₆);
10 alcoxi(C₁-C₂) (no sustituido en un carbono del anillo unido al nitrógeno del anillo NR⁴R⁵); fluoroalcoxiC₁ (no sustituido en un carbono del anillo unido al nitrógeno del anillo NR⁴R⁵); OH (no sustituido en un carbono del anillo unido al nitrógeno del anillo NR⁴R⁵); -(CH₂)_p⁷-C(O)R¹⁶ en el que p⁷ es 0, 1, 2 ó 3; -(CH₂)_p⁷-C(O)OR¹⁶; -(CH₂)_p⁷-OC(O)R¹⁶; -(CH₂)_p⁷-C(O)NR¹²R¹³; -(CH₂)_p⁷-NR¹⁵C(O)R¹⁶; -(CH₂)_p⁷-NR¹⁵C(O)NR¹²R¹³; -(CH₂)_p⁷-NR¹⁵C(O)OR¹⁶; -(CH₂)_p⁷-SO₂R¹⁶; -(CH₂)_p⁷-SO₂NR¹²R¹³; -(CH₂)_p⁷-NR¹⁵SO₂R¹⁶; -(CH₂)_p⁷-OH; -(CH₂)_p⁷-OR¹⁶; o fenilo, sustituidos opcionalmente por uno o dos de: un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₂), fluoroalquiloC₁, alcoxi(C₁-C₂) o fluoroalcoxiC₁;

o R⁴ y R⁵ tomados conjuntamente son -(CH₂)_p¹- o -C(O)-(CH₂)_p²- o -(CH₂)_p³-X⁵-(CH₂)_p⁴- o -C(O)-X⁵-(CH₂)_p⁵-, como se han definido en esta memoria descriptiva, y en los que el heterociclo NR⁴R⁵ se condensa con un anillo fenilo sustituido opcionalmente en el fenilo por uno o dos de: un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₂), fluoroalquiloC₁, alcoxi
20 (C₁-C₂) o fluoroalcoxiC₁; y

R^{5a} es alquilo(C₁-C₈); fluoroalquilo(C₁-C₈); cicloalquilo(C₃-C₈); -(CH₂)_n^{4a}-cicloalquilo(C₃-C₆) en el que n^{4a} es 1 ó 2; fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos de: un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₂), trifluorometilo, alcoxi(C₁-C₂) o trifluorometoxi; o R^{5a} tiene la subfórmula (x), (y), (y1) o (z) como se ha definido en esta memoria descriptiva

25 y en el que:

R¹² y R¹³ son independientemente H; alquilo(C₁-C₅); cicloalquilo(C₃-C₆); o fenilo sustituido opcionalmente por uno o dos de: un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₂), fluoroalquiloC₁, alcoxi(C₁-C₂) o fluoroalcoxiC₁;

30 o R¹² y R¹³ conjuntamente son -(CH₂)_n⁶- o -C(O)-(CH₂)_n⁷- o -C(O)-(CH₂)_n⁷-C(O)- o -(CH₂)_n⁸-X¹²-(CH₂)_n⁹- o -C(O)-X¹²-(CH₂)_n¹⁰- en los que: n⁶ es 3, 4, 5 ó 6, n⁷ es 2, 3, 4, ó 5, n⁸ y n⁹ y n¹⁰ son independientemente 2 ó 3 y X¹² es O o NR^{14a} en los que R^{14a} es H, alquilo(C₁-C₂) o C(O)Me;

35 R¹⁵ es un átomo de hidrógeno (H); alquilo(C₁-C₄); cicloalquilo(C₃-C₆); o fenilo sustituido opcionalmente por uno o dos de: un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₂), fluoroalquiloC₁, alcoxi(C₁-C₂) o fluoroalcoxiC₁;

R^{15a}, independientemente de otro R^{15a}, es un átomo de hidrógeno (H) o alquilo(C₁-C₄);

40 R¹⁶ y R^{16a} son independientemente:

alquilo(C₁-C₆);

45 cicloalquilo(C₃-C₆) sustituido opcionalmente por un sustituyente oxo (=O), OH o alquilo(C₁-C₂);

cicloalquil(C₃-C₆)-CH₂-;

piridinilo sustituido opcionalmente en un carbono del anillo por uno de: un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₂), fluoroalquiloC₁, alcoxi(C₁-C₂) o fluoroalcoxiC₁;

50 Ar^{5c};

fenilo sustituido opcionalmente por uno o dos de: un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₂), fluoroalquiloC₁, alcoxi (C₁-C₂) o fluoroalcoxiC₁;

55 bencilo sustituido opcionalmente en un átomo de carbono aromático por uno o dos de: un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₂), fluoroalquiloC₁, alcoxi(C₁-C₂) o fluoroalcoxiC₁; o

60 un anillo heterocíclico saturado de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros conectado a un carbono del anillo y que contiene uno o dos heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de O, S, y N; en el que cualquiera de los nitrógenos del anillo que están presentes se presentan como NR²⁷ donde R²⁷ es H, alquilo(C₁-C₂) o -C(O)Me; y en el que el anillo se sustituye opcionalmente en el carbono por un sustituyente alquilo(C₁-C₂) u oxo (=O), con tal que cualquier sustituyente oxo (=O) se sustituya en un átomo de carbono del anillo unido a un nitrógeno del anillo;

65 en el que Ar^{5a}, Ar^{5b} y Ar^{5c} es/son independientemente un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros que contiene un O, S o NR^{15a} en el anillo de 5 miembros, en el que el anillo de 5 miembros adicionalmente puede contener opcionalmente uno o dos átomos de N, y en el que el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente en un átomo de carbono del anillo por uno de: un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₂), fluoroalquiloC₁, -CH₂OH, -CH₂-O-alquilo(C₁-

ES 2 331 119 T3

C₂), OH (incluyendo el tautómero ceto del mismo) o -CH₂-NR²⁸R²⁹ en el que R²⁸ y R²⁹ son independientemente H o metilo;

5 y R¹⁷ es un átomo de hidrógeno (H); alquilo(C₁-C₄) (por ejemplo alquilo(C₁-C₂); fluoroalquilo(C₁-C₂); cicloalquilo (C₃-C₆); -(CH₂)_p-C(O)R¹⁶ en el que p⁶ es 0, 1, 2 ó 3 (preferiblemente p⁶ es 0); -(CH₂)_p-C(O)NR¹²R¹³; -(CH₂)_p-C(O)OR¹⁶; -(CH₂)_p-C(O)OH; -SO₂R¹⁶; -C(O)-CH₂-NR¹²R¹³; -C(O)-CH₂-NR^{15a}-C(O)-alquilo(C₁-C₃); -C(O)-CH₂-O-alquilo(C₁-C₃); o fenilo o bencilo en el que el fenilo o bencilo se sustituye opcionalmente en un átomo de carbono aromático por uno o dos de: un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₂), fluoroalquiloC₁, alcoxi(C₁-C₂) o fluoroalcoxiC₁;

10 R¹⁹ es alquilo(C₁-C₄); -(CH₂)_n-OR²⁰ en el que n²⁰ es 1, 2, 3 ó 4 y R²⁰ es un átomo de hidrógeno (H) o alquilo(C₁-C₄); -CH(Me)-OH; -CH₂-SH; -CH₂-CH₂-S-Me; bencilo; o (4-hidroxifenil)metilo (es decir. 4-hidroxibencilo); y

R³⁰, independientemente de otro R³⁰, es un átomo de hidrógeno (H), alquilo(C₁-C₄) o cicloalquilo(C₃-C₆); y

15 Het¹, independientemente de otro Het¹, es un anillo heterocíclico saturado de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros conectado a un carbono del anillo y que contiene uno o dos heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de O, S, y N; en el que cualquiera de los nitrógenos del anillo que están presente se presentan como NR³¹ donde R³¹ es H, alquilo (C₁-C₂) o -C(O)Me; y en el que el anillo se sustituye opcionalmente en el carbono por un sustituyente alquilo(C₁-C₂) u oxo (=O), con tal que cualquier sustituyente oxo (=O) se sustituya en un átomo de carbono del anillo unido a un nitrógeno del anillo;

a condición de que:

25 cuando R³ es el grupo heterocíclico de subfórmula (bb), n¹ es 1, e Y es NR¹⁰, entonces: o (a) R¹⁰ no es alquilo(C₁-C₄) o fluoroalquilo(C₁-C₂) o CH₂C(O)NH₂;

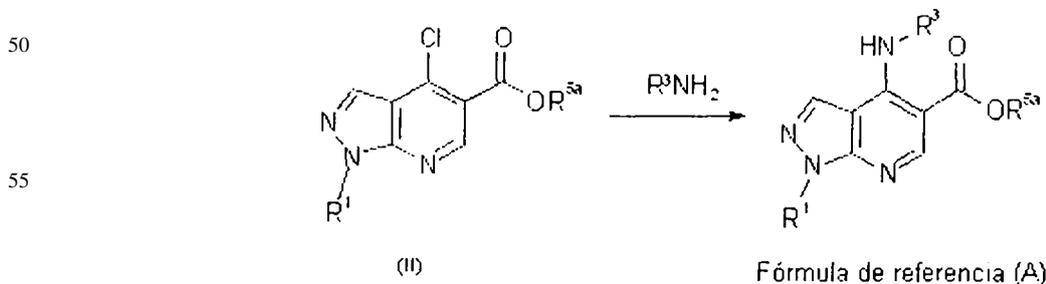
o (b) R¹⁰ es metilo y el compuesto es: 1-etil-N-(2-etilbutil)-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida o 1-etil-N-(4-fluorofenil)-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida;

30 y a condición del que cuando X es OR^{5a}, el compuesto es diferente del compuesto en el que R¹ es metilo, X es OEt, y R³ es ciclopentilo.

35 La mayoría de los siguientes procedimientos sintéticos que siguen se ejemplifican mediante compuestos de fórmula (A) en los que R² es un átomo de hidrógeno (H). Sin embargo, alguno o todos de estos procedimientos también se pueden utilizar con una modificación adecuada, por ejemplo, de materiales de partida y reactivos, para preparar compuestos de la fórmula de referencia (A) en los que R² es diferente a H.

40 Procedimiento A

Los compuestos de fórmula (I) cuando X = OR^{5a}, se pueden preparar según el procedimiento descrito por Yu y col., en *J. Med Chem.*, 2001, 44, 1025-1027, mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II) con una amina de fórmula R³NH₂. Preferiblemente la reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, y/o en un disolvente orgánico tal como etanol, dioxano o acetonitrilo. La reacción puede requerir calentamiento, por ejemplo, hasta aproximadamente 60-100°C, por ejemplo aproximadamente 80-90°C:



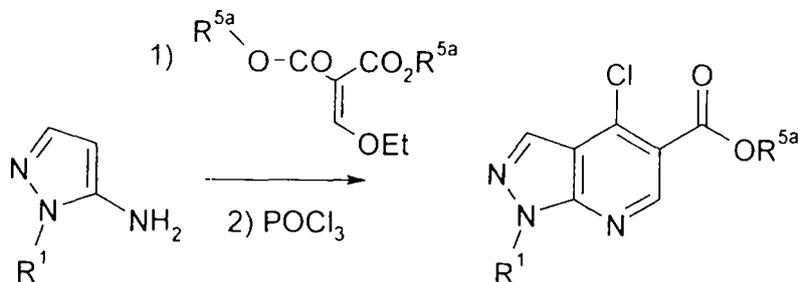
ES 2 331 119 T3

Los compuestos de fórmula (II) también se describen en la referencia anterior y se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (III) con, por ejemplo, malonato de dietiletoximetileno (donde $R^{5a} = Et$) con calentamiento, seguido de reacción con oxiclورو de fósforo, otra vez con calentamiento:

5

10

15



Fórmula III

Fórmula II

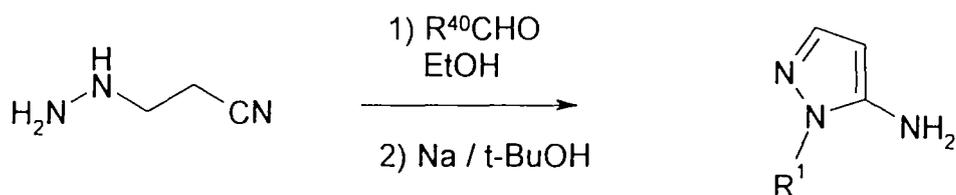
20

25

Quando el aminopirazolo deseado de fórmula (III) no está comercialmente disponible (por ejemplo, $R^1 = CH_2Ph$), la preparación se puede llevar a cabo mediante procedimientos descritos por Dorgan y col., en *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (4), 938-42; 1980, mediante la reacción de cianoetilhidrazina con un aldehído adecuado de fórmula $R^{40}CHO$ en un disolvente tal como etanol, con calentamiento, seguido de reducción con, por ejemplo, sodio en un disolvente tal como *t*-butanol. R^{40} se debe elegir de manera que contenga un átomo de carbono menos que R^1 , por ejemplo $R^{40} = metilo$ proporcionará $R^1 = etilo$.

30

35



Fórmula III

40

45

En una realización alternativa del procedimiento A, el sustituyente 4-cloro en el compuesto de fórmula (II) se puede reemplazar por un átomo de halógeno, tal como un átomo de bromo o preferiblemente un átomo de cloro, en un compuesto de fórmula (IIA) como se define más adelante. En esta realización del Procedimiento A, el compuesto de fórmula (IIA) se hace reaccionar con la amina de fórmula R^3NH_2 .

Procedimiento B

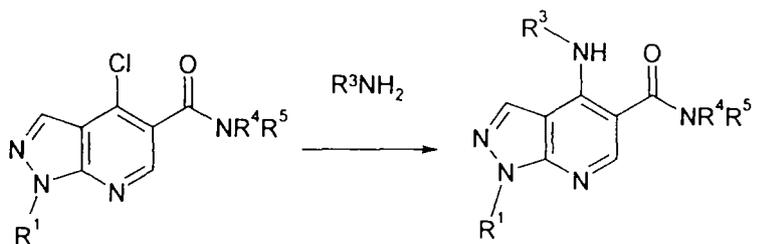
50

55

Los compuestos de fórmula de referencia (A) cuando $X = NR^4R^5$, se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IV) con una amina de fórmula R^3NH_2 . Preferiblemente la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, y/o en un disolvente orgánico tal como etanol, THF, dioxano o acetonitrilo. La reacción puede requerir calentamiento, por ejemplo, hasta aproximadamente. 60-100°C o aproximadamente 80-90°C, por ejemplo durante 8-48 ó 12-24 horas:

60

65

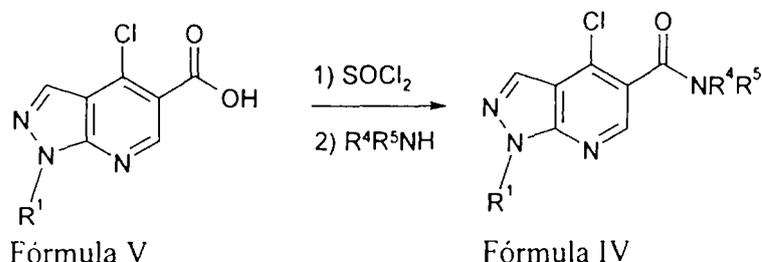


Fórmula IV

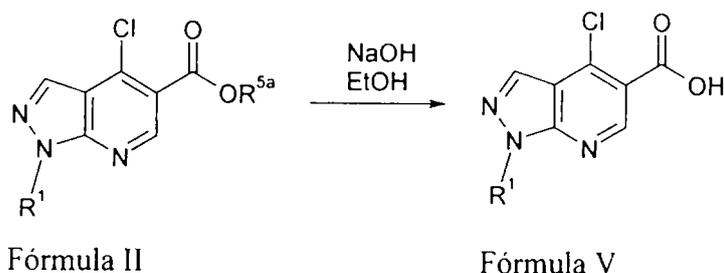
Fórmula de referencia A

ES 2 331 119 T3

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar en un procedimiento de dos etapas según lo describen Bare y col., en *J. Med. Chem.* 1989, 32, 2561-2573. Este procedimiento implica, primero, la reacción de un compuesto de fórmula (V) con cloruro de tionilo (u otro agente adecuado para formar un cloruro de ácido a partir de un ácido carboxílico), bien en un disolvente orgánico tal como cloroformo o THF, en forma de una solución pura. Esta reacción puede requerir calentamiento y el intermedio así formado se puede o no aislar. La etapa dos implica la reacción con una amina de fórmula R^4R^5NH , en un disolvente orgánico tal como THF o cloroformo y también puede implicar el uso de una base tal como trietilamina o diisopropilamina:



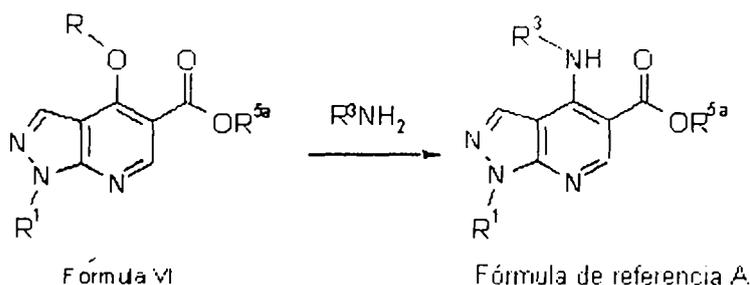
Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar mediante hidrólisis de un éster de fórmula (II) según el procedimiento descrito por Yu y col., en *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 1025-1027. Preferiblemente este procedimiento implica la reacción con una base tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico en un disolvente tal como etanol acuoso o dioxano acuoso:



En una realización alternativa del procedimiento B, el sustituyente 4-cloro en el compuesto de fórmula (IV) se puede reemplazar por un átomo de halógeno, tal como un átomo de bromo o preferiblemente un átomo de cloro, en un compuesto de fórmula (IVA) como se define más adelante. En esta realización del Procedimiento B, el compuesto de fórmula (IVA) se hace reaccionar con la amina de fórmula R^3NH_2 .

45 Procedimiento C

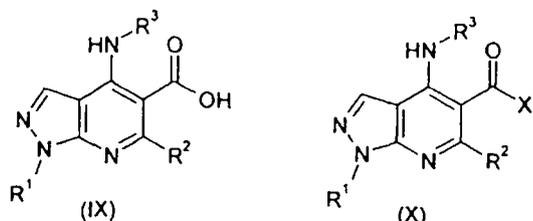
Los compuestos de fórmula de referencia (A) también se pueden preparar según el procedimiento descrito por Bare y col., en *J. Med. Chem.* 1989, 32, 2561-2573, que implica la reacción de un compuesto de fórmula (VI), en que $-OR^{35}$ es un grupo saliente que se puede desplazar por una amina, con una amina de fórmula R^3NH_2 . El grupo saliente $-OR^{35}$ puede ser $-O$ -alquilo (C_1 - C_4), (en particular $-O$ -Et), o - O - $S(O)_2$ - R^{37} , en la que R^{37} es alquilo C_{1-8} (por ejemplo alquilo (C_1 - C_4) o alquilo (C_1 - C_2) tal como metilo), fluoroalquilo (C_1 - C_6) (por ejemplo fluoroalquilo (C_1 - C_4) o fluoroalquilo (C_1 - C_2) tal como CF_3 o C_4F_9), o fenilo en la que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o dos de independientemente alquilo (C_1 - C_2), halógeno o alcoxi (C_1 - C_2), (tal como fenilo 4-metil-fenilo). La reacción se puede llevar a cabo con o sin disolvente y puede requerir calentamiento:



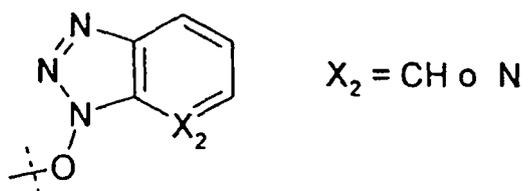
ES 2 331 119 T3

Procedimiento D

Para formar un compuesto de fórmula de referencia (A) en la que $X = NR^4R^5$, un compuesto de fórmula de referencia (A) pero en la que $X = OH$ (un ácido carboxílico) se pueda convertir en un compuesto activado de fórmula de referencia (A) pero en el que $X =$ un grupo saliente X^1 sustituible por una amina (un compuesto de fórmula (x) como se define más adelante, en la que X^1 es un grupo saliente; y posteriormente el compuesto activado se puede hacer reaccionar con una amina de fórmula R^4R^5NH .



Por ejemplo, el compuesto activado (el compuesto de fórmula (X)) puede ser el cloruro de ácido, es decir, un compuesto activado de fórmula de referencia (A) pero en la que el grupo saliente $X^1 = Cl$. Esto se puede formar a partir de un ácido carboxílico ($X = OH$, el compuesto de fórmula (IX)), por ejemplo, mediante reacción con cloruro de tionilo, o bien en un disolvente orgánico tal como cloroformo o sin disolvente. Véase por ejemplo los ejemplos 81-85. Alternativamente, el compuesto activado (el compuesto de fórmula (X)) puede ser un éster activado en el que el grupo saliente X^1 es



El último compuesto activado de fórmula (X) se puede formar a partir del ácido carboxílico ($X = OH$, el compuesto de fórmula (IX))

o bien

(a) mediante la reacción del ácido carboxílico con una carbodiimida tal como EDC, que es 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida y es también 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, o una sal del mismo por ejemplo, sal clorhidrato, preferiblemente seguido de la reacción del producto resultante con 1-hidroxibenzotriazol (abreviadamente HOBt); reacción (a) que usualmente se lleva a cabo en presencia de un disolvente (preferiblemente anhidro) tal como formamida de dimetilo (abreviadamente DMF) o acetonitrilo y/o preferiblemente en condiciones anhidras y/o usualmente a temperatura ambiente (por ejemplo, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 25°C); o (b) mediante la reacción con tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (abreviadamente TBTU) o hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (abreviadamente HATU), en presencia de una base tal como diisopropiletilamina ($iPr_2Net = DIPEA$), y usualmente en presencia de un disolvente tal como formamida de dimetilo (abreviadamente DMF) o acetonitrilo y/o preferiblemente en condiciones anhidras y/o usualmente a temperatura ambiente (por ejemplo, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 25°C).

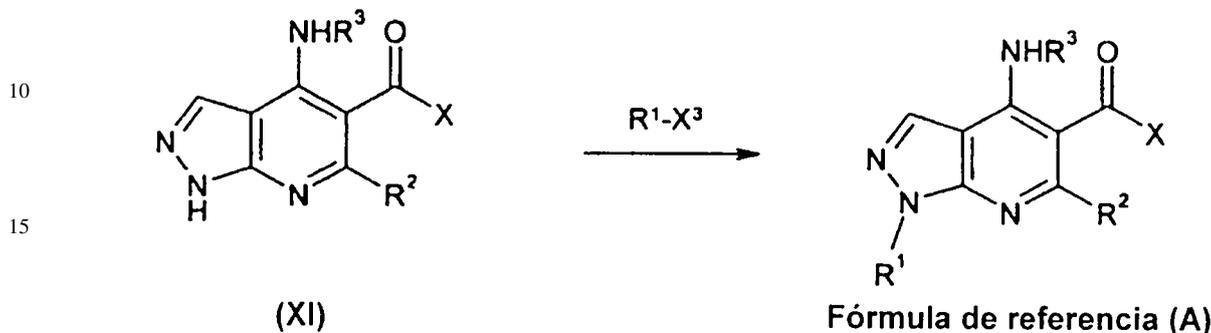
El ácido carboxílico en el que $X = OH$ (el compuesto de fórmula (IX) más adelante) usualmente se prepara mediante hidrólisis del éster correspondiente de fórmula (I) en la que X es OR^{5a} . Este éster se puede preparar él mismo mediante cualquiera de los procedimientos A, C, E o F como se ha descrito en esta memoria descriptiva.

Procedimiento D1

Éste es el mismo que el Procedimiento D, pero implica la reacción del compuesto activado de fórmula (X), en la que $X^1 =$ un grupo saliente sustituible por una amina (por ejemplo un grupo saliente como se ha definido en esta memoria descriptiva), con una amina de fórmula R^4R^5NH .

Procedimiento E

Los compuestos de Fórmula de referencia (A) se pueden preparar mediante reacción de un compuesto de fórmula (XI) con un agente alquilante de fórmula R^1X^3 , en la que X^3 es un grupo saliente desplazable por el átomo de nitrógeno de pirazolopiridina en la posición 1 del compuesto de fórmula (XI):



20

Se puede usar un agente alquilante adecuado de fórmula R^1X^3 . Por ejemplo, X^3 puede ser un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o más preferiblemente un átomo de bromo o yodo, o X^3 puede ser $-O-S(O)_2-R^{36}$ en el que R^{36} es alquilo C_{1-8} (por ejemplo, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-2} tal como metilo), fluoroalquilo C_{1-6} (por ejemplo, fluoroalquilo C_{1-4} o fluoroalquilo C_{1-2} tal como CF_3 o C_4F_9), o fenilo en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o dos de independientemente alquilo C_{1-2} , halógeno o alcoxi C_{1-2} (tal como fenilo o 4-metil-fenilo). Preferiblemente la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base; la base puede por ejemplo comprender o ser carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, o una ersina básica o polímero tal como 2-terc-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina unido a polímero. Preferiblemente la reacción se lleva a cabo en la presencia de un disolvente, por ejemplo, un disolvente orgánico tal como DMF; el disolvente es preferiblemente anhidro.

25

30

Los ejemplos del Procedimiento E de alquilación incluyen los Ejemplos de referencia 183, 185, 186 y 354.

35

Para los procedimientos preferibles de preparación de los compuestos de fórmula (XI), véanse por ejemplo los ejemplos de referencia 19-20, y los intermedios 48 y 54A.

Procedimiento F

40

Conversión de un compuesto de Fórmula de referencia (A) o sal del mismo en otro compuesto de la fórmula de referencia (A) o sal del mismo

45

F1. Un procedimiento de oxidación. Por ejemplo, el procedimiento de oxidación puede comprender o ser oxidación de un alcohol a una cetona (por ejemplo, usando reactivo de Jones, por ejemplo, véase el Ejemplo de referencia 205) u oxidación de un alcohol o una cetona a ácido carboxílico. El procedimiento de oxidación puede por ejemplo, comprender o ser conversión de un compuesto que contiene nitrógeno de fórmula (I) o su sal al N-óxido correspondiente (por ejemplo, usando ácido meta-cloroperoxibenzoico), por ejemplo conversión de un compuesto que contiene piridina en el N-óxido de piridina correspondiente (por ejemplo, los Ejemplos de Referencia 210-212).

50

F2. Un procedimiento de reducción, por ejemplo reducción de una cetona o ácido carboxílico en un alcohol.

F3. Acilación, por ejemplo acilación de una amina (por ejemplo, los ejemplos de referencia 329-349, Ejemplo de referencia 353) o grupo hidroxilo.

55

F4. Alquilación, por ejemplo alquilación de una amina o de un grupo hidroxilo.

F5. Hidrólisis, por ejemplo, hidrólisis de un éster al ácido carboxílico correspondiente o su sal (por ejemplo, los Ejemplos de referencia 351, 488, 489, 650, 651).

60

F6. Desprotección, por ejemplo, desprotección (por ejemplo, desacilación o retirada de t-butiloxicarbonilo (BOC)) de un grupo amina (por ejemplo, los ejemplos de referencia 320, (321), y (352)).

F7. Formación de un éster o amida, por ejemplo del ácido carboxílico correspondiente.

65

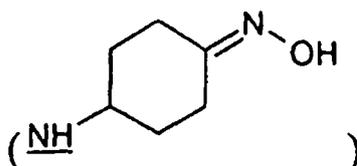
F8. Convención de una cetona en la oxima correspondiente (por ejemplo, los ejemplos de referencia 652, 653, 654 y 680-686).

ES 2 331 119 T3

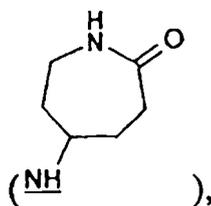
F9. Sulfonilación, por ejemplo, formación de sulfonamida mediante reacción de una amina con un haluro de sulfonilo por ejemplo, un cloruro de sulfonilo (por ejemplo, los ejemplos de referencia 322-328).

y/o

5 F10. Transposición de Beckmann de un compuesto de Fórmula de referencia (A) en otro compuesto de fórmula de referencia (A), preferiblemente usando cloruro cianúrico (2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina) conjuntamente con una formamida tal como DMF, por ejemplo, a temperatura ambiente (véase L.D. Luca, J. Org. Chem., 2002, 67, 6272-6274). La transposición de Beckmann puede por ejemplo comprender la conversión de un compuesto de fórmula (I) en la que NHR³ es de sub-fórmula (02)

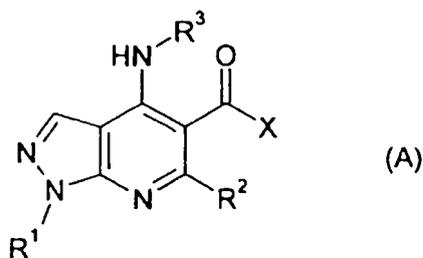


20 en un compuesto de fórmula (I) en la que NHR³ es de sub-formula (m3)



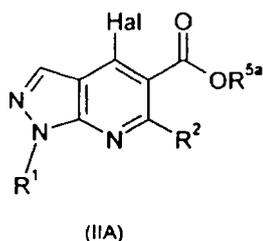
30 por ejemplo, como se ilustra en los ejemplos de referencia 658 y 659.

35 Por lo tanto la presente invención también proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula de referencia (A) o su sal:



45 en la que R¹, R², R³ y X con como se ha definido en esta memoria descriptiva, comprendiendo el procedimiento:

50 (a) para un compuesto de Fórmula de referencia (A) en la que X = OR^{5a}, reacción de un compuesto de fórmula (IIA):



60

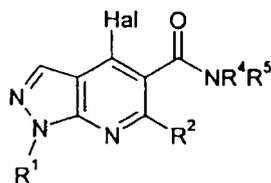
65 en la que Hal es un átomo de halógeno (tal como un átomo de bromo o preferiblemente un átomo de cloro), con una amina de fórmula R³NH², o

ES 2 331 119 T3

(b) para un compuesto de Fórmula de referencia (A) en la que $X = NR^4R^5$, reacción de un compuesto de fórmula (IVA):

5

10



(IVA)

15

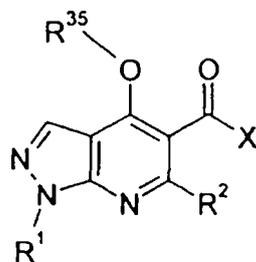
en la que Hal es un átomo de halógeno (tal como un átomo de bromo o preferiblemente un átomo de cloro), con una amina de fórmula R^3NH^2 , o

20

(c) reacción de un compuesto de fórmula (VIA):

25

30



(VIA)

35

en la que $-OR^{35}$ es un grupo saliente desplazable por una amina (tal como $-O$ -alquilo C_{1-4} u $-O-S(O)_2-R^{37}$), con una amina de fórmula R^3NH^2 ; o

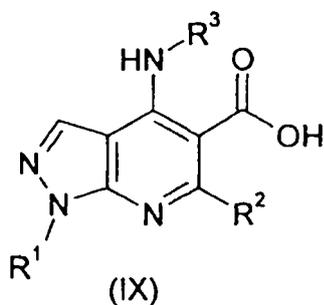
40

(c) formando un compuesto de Fórmula de referencia (A) en la que $X = NR^4R^5$, conversión de un compuesto de fórmula (IX) en un compuesto activado de fórmula (X) en la que $X^1 =$ un grupo saliente sustituible por una amina:

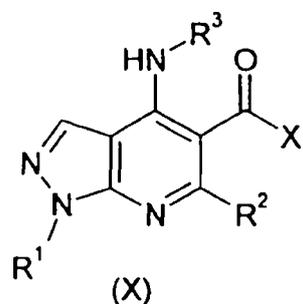
45

50

55



(IX)



(X)

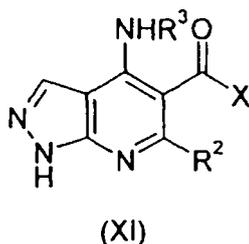
60

y posterior reacción del compuesto activado de fórmula (X) con una amina de fórmula R^4R^5NH ; o

(d1) formando un compuesto de Fórmula de referencia (A) en la que $X = NR^4R^5$ reacción de un compuesto activado de fórmula (X) como se ha definido anteriormente con una amina de fórmula R^4R^5NH ; o

65

(e) reacción de un compuesto de fórmula (XI):

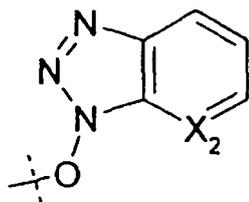


15 con un agente alquilante de fórmula R^1-X^2 , donde X^2 es un grupo saliente desplazable por el átomo de nitrógeno de pirazolopiridina en la posición 1 del compuesto de fórmula (XI); o

(f) conversión de un compuesto de Fórmula de referencia (A) o su sal en otro compuesto de fórmula de referencia (A) o su sal;

20 y opcionalmente convertir el compuesto de Fórmula de referencia (A) en una sal del mismo por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En los procedimientos (d) y/o (d1), el compuesto activado de fórmula (X) en la que X^1 = un grupo saliente sustituible por una amina puede ser el cloruro de ácido es decir, un compuesto activado de fórmula (X) en la que X^1 = Cl. Como alternativa, el compuesto activado de fórmula (X) puede ser un éster activado en el que el grupo saliente X^1 es



40 Las características preferidas de los procedimientos (a), (b), (c), (d), (d1) y (e), independientemente entre sí, son como se han descrito anteriormente para los procedimientos A, B, C, D, D1 y E, realizándose todos los cambios necesarios.

45 La presente descripción también proporciona: (g) un procedimiento de preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula de referencia (A) que comprende la conversión del compuesto de Fórmula de referencia (A) o una sal del mismo en la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. (Véase por ejemplo los Ejemplos y los ejemplos de referencia 490, 491, 518A, 593).

La presente descripción también proporciona un compuesto de Fórmula de referencia (A) o una sal del mismo, preparado mediante un procedimiento como se ha definido en esta memoria descriptiva.

50 *Usos médicos*

55 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como una sustancia terapéutica activa en un mamífero tal como un ser humano. El compuesto o sal puede ser para uso en el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera de las enfermedades/afecciones descritas en esta memoria descriptiva (por ejemplo, para uso en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad y/o alérgica en un mamífero) y/o para uso como un inhibidor de fosfodiesterasas por ejemplo, para uso como un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (abreviadamente PDE4). "Terapia" puede incluir tratamiento y/o profilaxis.

60 También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento (por ejemplo una composición farmacéutica) para el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera de las enfermedades/afecciones descritas en esta memoria descriptiva en un mamífero tal como un ser humano, por ejemplo para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad inflamatoria y/o alérgica en un mamífero tal como un ser humano.

65 Los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 se cree que son útiles en el tratamiento y/o profilaxis de una diversidad de enfermedades 7 afecciones, especialmente enfermedades inflamatorias y/o alérgicas, en mamíferos tales como seres humanos, por ejemplo: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (por ejemplo, bronquitis crónica y/o

enfisema), dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, granuloma eosinófilo, soriasis, artritis reumatoide, choque séptico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lesión por reperfusión del miocardio y cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, esclerosis múltiple, alteración cognitiva (por ejemplo en un trastorno neurológico tal como enfermedad de Alzheimer) depresión o dolor, colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn a menudo son colectivamente denominadas como enfermedad inflamatoria del intestino.

En el tratamiento y/o profilaxis, la enfermedad inflamatoria y/o alérgica es preferiblemente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (abreviadamente COPD), asma, o rinitis alérgica en un mamífero (por ejemplo, un ser humano). Más preferiblemente, el tratamiento y/o profilaxis es de COPD o asma en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

Los inhibidores de PDE4 se cree que son eficaces en el tratamiento de asma (por ejemplo, véase M.A. Giembycz, *Drugs*, Feb. 2000, 59 (2), 193-212; Z. Huang y col., *Current Opinion in Chemical Biology*, 2001, 5: 432-438; H.J. Dyke *et al.*, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, January 2002, 11 (1), 1-13; C. Bumouf *et al.*, *Current Pharmaceutical Design*, 2002, 8 (14), 1255-1296; A.M. Doherty, *Current Opinion Chem. Biol.*, 1999,3(4), 466-473; y referencias citadas en ellas).

Los inhibidores de PDE4 se cree que son eficaces en el tratamiento de COPD (por ejemplo, véase S.L. Wolda, *Emerging Drugs*, 2000, 5(3), 309-319; Z. Huang *et al.*, *Current Opinion in Chemical Biology*, 2001, 5: 432-438; H.J. Dyke *et al.*, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, enero 2002, 11 (1), 1-13; C. Burnouf *et al.*, *Current Pharmaceutical Design*, 2002, 8(14), 1255-1296; A.M. Doherty, *Current Opinion Chem. Biol.*, 1999, 3(4), 466-473; y referencias citadas en ellas). COPO a menudo se caracteriza por la presencia de obstrucción de las vías aéreas debido a bronquitis crónica y/o enfisema (S. L. Wolda, *Emerging 15 Drugs*, 2000, 5 (3), 309-319).

Los inhibidores de PDE4 se cree que son eficaces en el tratamiento de rinitis alérgica (por ejemplo, véase B.M. Schmidt *et al.*, *J. Allergy & Clinical Immunology*, 108 (4), 2001,530-536).

Los inhibidores de PDE4 se cree que son eficaces en el tratamiento de artritis reumatoide y esclerosis múltiple (por ejemplo, véase H.J. Dyke *et al.*, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, enero 2002, 11 (1), 1-13; C. Burnouf *et al.*, *Current Pharmaceutical Design*, 2002, 8 (14), 1255-1296; y A.M. Doherty, *Current Opinion Chem. Biol.*, 1999,3 (4), 466-473; y las referencias citadas en ellas). Véase por ejemplo, A.M. Doherty, *Current Opinion Chem. Biol.*, 1999, 3 (4), 466-473 y las referencias citadas en ellas para uso en dermatitis atópica.

Los inhibidores de PDE4 se han sugerido por tener propiedades analgésicas y de este modo siendo eficaces en el tratamiento de dolor (A. Kumar *et al.*, *Indian J. Exp. Biol.*, 2000, 38 (1), 26-30).

En la invención, el tratamiento y/o profilaxis puede ser de alteración cognitiva por ejemplo alteración cognitiva en un trastorno neuronal tal como un trastorno neurológico tal como enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, el tratamiento y/o profilaxis puede comprender la potenciación cognitiva por ejemplo en un trastorno neurológico. Véase por ejemplo: H.T. Zhang *et al.* in: *Psychopharmacology*, junio 2000, 150(3), 311-316 y *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23 (2), 198-204; y T. Egawa *et al.*, *Japanese J. Pharmacol.*, 1997,75 (3), 275-81.

Los inhibidores de PDE4 tal como rolipram se han sugerido por tener propiedades antidepresivas (por ejemplo, J. Zhu *et al.*, *CNS Drug Reviews*, 2001,7 (4), 387-398; O'Donnell, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2000, 9 (3), 621-625; y H.T. Zhang *et al.*, *Neuropsychopharmacology*, octubre 2002, 27 (4), 587-595).

Composiciones y dosificación farmacéutica

Para uso en medicina, los compuestos de la presente invención se administran usualmente en forma de una composición farmacéutica. Por lo tanto, la presente invención proporciona en un aspecto adicional una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéutica puede ser para uso en el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera de las afecciones descritas en esta memoria descriptiva.

La invención también proporciona un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1), como se ha definido en esta memoria descriptiva o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, comprendiendo el procedimiento la mezcla del compuesto o sal con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona una composición farmacéutica preparada mediante dicho procedimiento.

Los compuestos de fórmula (I) y/o la composición farmacéutica se puede administrar, por ejemplo, mediante administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, o intramuscular) inhalada o nasal. Por consiguiente, la composición farmacéutica es preferiblemente adecuada para administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, o intramuscular) inhalada o nasal. Más preferiblemente, la composición farmacéutica es adecuada para

ES 2 331 119 T3

inhalación o administración, por ejemplo a un mamífero tal como un ser humano. La administración inhalada implica la administración tópica al pulmón, por ejemplo, mediante un aerosol o composición de polvo seco. La administración oral a un ser humano es la más preferida.

5 Una composición farmacéutica adecuada para administración oral puede ser un líquido o un sólido; por ejemplo puede ser un jarabe, suspensión o emulsión, un comprimido, una cápsula o una pastilla.

Una formulación líquida generalmente consistirá en una suspensión o solución del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable en un (unos) vehículo (s) farmacéuticamente aceptable adecuado, por ejemplo un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina, o un disolvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación también puede contener un agente de suspensión, agente conservante, aromatizante y/o colorante.

Una composición farmacéutica adecuada para administración oral que es un comprimido comprende uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para preparar formulaciones de comprimidos. Los ejemplos de tales vehículos incluyen lactosa y celulosa. El comprimido puede también o en lugar contener uno o más excipientes farmacéuticamente aceptable, por ejemplo agentes aglutinantes, lubricantes tales como estearato de magnesio, y/o disgregantes de comprimidos.

Una composición farmacéutica adecuada para administración oral que es una cápsula se puede preparar utilizando procedimientos de encapsulación. Por ejemplo, gránulos que contienen el ingrediente activo se pueden preparar usando un vehículo farmacéuticamente aceptable y después llenarse en una cápsula dura de gelatina. Como alternativa, una dispersión o suspensión se puede preparar utilizando cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una goma acuosa o un aceite y después la dispersión o suspensión se llena en una cápsula blanda de gelatina.

25 Preferiblemente la composición en una forma de dosificación unitaria tal como un comprimido o cápsula para administración oral, por ejemplo, para administración oral a un ser humano.

Una composición parenteral puede comprender una solución o suspensión del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo acuoso estéril o aceite parenteralmente aceptable. Como alternativa, la solución se puede liofilizar; la composición farmacéutica parenteral liofilizada se puede reconstruir con un disolvente adecuado justo antes de la administración.

Las composiciones para administración nasal o inhalada se pueden formular convenientemente en forma de aerosoles, gotas, geles o polvos secos.

35 Las formulaciones de aerosoles, por ejemplo, para administración inhalada, pueden comprender una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones de aerosol se pueden presentar en cantidades de dosis únicas o múltiples en forma estéril en un recipiente cerrado herméticamente, que puede tomar la forma de un cartucho o recarga para uso con un dispositivo atomizador o inhalador. Como alternativa, el contenedor cerrado herméticamente puede ser un dispositivo de dispensación unitario tal como un inhalador nasal de dosis unitaria o un dispensador aerosol unido a una válvula reguladora (inhalador de dosis regulada) que se intenta que se deseche una vez que el contenido del recipiente se ha agotado.

45 Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, preferiblemente contiene un propulsor a presión adecuado tal como aire comprimido, dióxido de carbono, o un propulsor orgánico tal como clorofluorocarbono (abreviadamente CFC) o hidrofluorocarbono (abreviadamente HFC). Los propulsores CFC adecuados incluyen diclorodifluorometano, triclorofluorometano y diclorotetrafluoroetano. Los propulsores de HFC adecuados incluyen 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Las formas de dosificación de aerosoles también pueden tomar la forma de un atomizador de bomba.

50 Para composiciones farmacéuticas adecuadas y/o adaptadas para administración inhalada, se prefiere que el compuesto o sal de fórmula (I) sea de una forma de tamaño de partícula reducido y más preferiblemente la forma de tamaño reducido se obtiene o es obtenible mediante micronización. La micronización usualmente implica el sometimiento del compuesto/sal a fuerzas de colisión y de abrasión en una corriente de aire de vía circular de flujo rápido o en forma de espiral/vórtice que a menudo incluye un ciclón. El tamaño de partícula preferible (por ejemplo, valor de D50) del compuesto de tamaño reducido (por ejemplo, micronizado) o sal está entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 micrómetros, por ejemplo, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 micras (por ejemplo, medido usando la difracción por láser). Por ejemplo, se prefiere para el compuesto o sal de fórmula (I) que tenga un tamaño de partícula definido por: un D10 entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 3 micras (por ejemplo, aproximadamente 1 micra), y/o un D50 entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 micras (por ejemplo, aproximadamente 2-5 micras o aproximadamente 2-3 micras), y/o un D90 entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20 micras o entre aproximadamente 3 y aproximadamente 10 micras (por ejemplo, entre aproximadamente 5-8 micras o aproximadamente 5-6 micras); por ejemplo como se mide utilizando difracción por láser. La medición de difracción por láser puede usar un procedimiento seco (suspensión de compuesto/sal en un flujo de aire que atraviesa el rayo láser) o un procedimiento húmedo [suspensión de compuesto/sal en un medio de dispersión líquido, tal como isoctano o (por ejemplo si el compuesto es soluble en isoctano) 0,1% de Tween 80 en agua, cruza el rayo láser]. Con la difracción por láser, el tamaño de partícula se calcula preferiblemente usando el cálculo de Fraunhofer; y/o preferiblemente se usa para medición un aparato Malvern Mastersizer o Sympatec.

ES 2 331 119 T3

Un ejemplo ilustrativo no limitante del procedimiento de micronización preferido se proporciona a continuación:

Ejemplo de micronización: micronización de ejemplo 510 ó 518A

- Propósito: micronizar aproximadamente 600-1000 mg del ejemplo 518 ó 518A (descrito posteriormente en esta memoria descriptiva) utilizando un micronizador Jetpharma MC1.
- Los materiales precursores (no micronizados) y los micronizados se analizan para tamaño de partícula mediante difracción por láser y cristalinidad mediante PXRD.

Equipo/material	Descripción y especificación
Micronizador Jetpharma MC1	Suministrto de nitrógeno: Tanque de aire con tubería a 275 psi (1896,6 kPa)
Balanza analítica	Sartorius de análisis
Balanza de carga superior	Mettler PM400
Calibre digital	Calibre VWR Electronic
Espátula vibracional	Dispensador Auto-spat
Materiales a micronizar	Ejemplo 518 ó 518A

El Micronizador Jetpharma MC1 comprende un alojamiento de molienda en forma de disco horizontal que tiene: una entrada de compuesto tubular (por ejemplo en ángulo de aproximadamente 30 grados con la horizontal) para la entrada de una suspensión de compuesto no micronizado de fórmula (1) o sal en un flujo de gas, una entrada de gas separada para que entren los gases, una salida de gas para la salida de gases, y un recipiente de recogida para el material micronizado recogido. El alojamiento de molienda tiene dos cámaras: una cámara anular exterior en conexión gaseosa con la entrada de gas siendo la cámara para recibir el gas presurizado (por ejemplo, aire o nitrógeno), una cámara de molienda interna en forma de disco dentro y coaxial con la cámara externa para micronizar en compuesto/sal de entrada, estando las dos cámaras separadas por una pared anular. La pared anular (anillo R) tiene una pluralidad de agujeros taladrados estrechos que conectan las cámaras interna y externa y separados de manera circunferencial alrededor de la pared anular. Los agujeros abiertos en la cámara interna dirigida en ángulo (dirigida de forma parcial entre radialmente y tangencialmente), y cuando se usa actúan como boquillas que dirigen el gas presurizado a una alta velocidad desde la cámara externa al interior de la cámara interna y en una ruta en espiral interiormente (vórtice) alrededor de la cámara interna (ciclón). La entrada del compuesto está en comunicación gaseosa con la cámara interna mediante una boquilla dirigida tangencialmente a la cámara interna, dentro y cerca de la pared anular. La salida superior e inferior de diámetro amplio descarga en el eje central de la cámara de molienda interna que conecta a (a) (salida inferior) el recipiente de recogida que no tiene salida de aire, y (b) (salida superior) la salida de gas que conduce al saco de recogida, filtro y desprendimiento de gas. En interior de la entrada tubular del compuesto y que se puede mover de manera longitudinal dentro de él se posiciona una entrada venturi (V) para la entrada de gases. La entrada del compuesto también tiene una bifurcación también tiene una bifurcación que se conecta a un puerto de entrada de material dirigido de manera ascendente para la entrada de material.

Cuando se usa, el cabezal estrecho de la entrada venturi (V) se posiciona preferiblemente debajo y ligeramente por delante del puerto de entrada del material de manera que cuando el venturi distribuye el gas presurizado (por ejemplo aire o nitrógeno) el material de alimentación se succiona por la corriente de gas a través de la entrada del compuesto y se acelera en la cámara de molienda interna de manera tangencial a una velocidad subsónica. Dentro de la cámara de molienda el material se acelera además hasta una velocidad supersónica mediante el sistema agujero/boquilla alrededor del anillo (R) (pared anular) de la cámara de molienda. Las boquillas están ligeramente anguladas de manera que el patrón de aceleración del material esté en la forma de un vórtice o ciclón dirigido de manera ascendente. El material dentro de la cámara de molienda circula rápidamente y se produce colisión de partículas durante el procedimiento, provocando que las partículas más grandes se fracturen en más pequeñas. La aceleración "centrífuga" en el vórtice provoca que las partículas mayores permanezcan en la periferia de la cámara interna mientras de manera progresiva las partículas más pequeñas se mueven cerca del centro hasta que salen de la cámara de molienda, en general a través de la salida inferior, a baja presión y baja velocidad. Las partículas que salen de la cámara de molienda son más pesadas que el aire y sedimentan de manera descendente a través de la salida inferior en el recipiente de recogida, mientras que el gas que se desprende sube (conjuntamente con una minoría de material micronizado) y se escapa a la atmósfera a baja presión y baja velocidad.

ES 2 331 119 T3

Procedimiento

Se ensambla el micronizador. La distancia de protrusión venturi del puerto de entrada se ajusta hasta 1,0 cm respectivamente (por ejemplo de manera que el cabezal estrecho de la entrada del venturi se posicione por debajo y ligeramente por delante del puerto de entrada del material) y se mide con un microcalibre para asegurar que ase inserta correctamente. Las presiones del anillo (R) y venturi (V) se ajustan según los valores especificados en el diseño experimental (referidos en la sección experimental más adelante) ajustando las válvulas en los manómetros de presión en el micronizador. Se comprueba la puesta en marcha para pérdidas y se observa si hay alguna fluctuación en la lectura de los manómetros de presión.

Hay que considerar que la presión venturi (V) se mantiene al menos 2 bares (200 kPa) (mayor que la presión del anillo (R) para evitar la regurgitación de material.

El funcionamiento de la balanza se comprueba con pesos de calibración. La cantidad especificada del material precursor (véase la sección en desarrollo experimental) se pesa en un recipiente de peso de plástico. Después el material se introduce en el micronizador utilizando una espátula vibracional a una velocidad de alimentación específica. El tiempo de alimentación de material y presiones del equipo se controlan durante el procedimiento de micronización.

Después de llevar a cabo la micronización, se cierra el suministro de nitrógeno y se tapa la bolsa de recogida para permitir que las partículas se posen en el recipiente de recogida en el fondo del micronizador. Se retira la bolsa de recogida y se coloca a un lado. Se recogen separadamente el polvo micronizado en el recipiente de recogida y en el ciclón (anterior al recipiente de recogida) en diferentes viales de recogida pesados y etiquetados. Se registra el peso del material micronizado. Se desensambla el micronizador y se aclara el compuesto residual de PDE4 en la superficie interna micronizador con 70/30 de alcohol isopropílico/agua y se recoge en un matraz. Después el micronizador se lava completamente mediante aclarado y enjuagado con un disolvente adecuado y se seca antes de que se realicen posteriores procesamientos.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 331 119 T3

Parámetros experimentales preferidos

Material precursor (no micronizado) (Procedimiento 1): Ejemplo 518 ó 518A

5 Material precursor (no micronizado) (Procedimiento 2): Ejemplo 518

Balanza(s) usada(s): Sartorius de análisis

Profundidad de inserción de la salida venturi: 10,0 mm

10

Nº de Procedimiento	Cantidad de entrada de material (g)	Presión veturi (V) / anillo (R) (bar) (kPa)	Velocidad de alimentación pretendida (mg/min)	Tiempo necesario para introducir el material (min + seg)	Velocidad real de alimentación (g/min)
1	0,8795 g	V = 10 bar (1000 kPa) R = 6 bar (600 kPa)	200 mg/min	4 min 51 seg	181 mg/min
2	0,9075 g	V = 10 bar (1000 kPa) R = 6 bar (600 kPa)	200 mg/min	4 min 43 seg	192 mg/min

30

35

40

45

Los parámetros anteriores se pueden variar usando el conocimiento de los expertos en la técnica.

50

Resultados y/o observaciones

$\% \text{ de rendimiento} = [(\text{material del recipiente} + \text{material del ciclón}) / \text{cantidad de entrada de material}] \times 100.$

55

En general, se logran rendimientos de muy aproximadamente 50-75% usando este procedimiento. El procedimiento 1 no se ha completado. En el procedimiento 2, se obtuvo un rendimiento de 70,8% (0,6427 g) del material micronizado del ejemplo 518, incluyendo material del recipiente de recogida y material de las paredes internas del ciclón. El análisis del tamaño de particular del material micronizado del ejemplo 518 del procedimiento 2, usando medición de difracción por láser con la versión de lecho largo Malvern Mastersizer, medio de dispersión 0,1% de Tween 80 en agua, velocidad de agitación 1500 rpm, 3 mins de sonicación antes de la dispersión y análisis final, lentes 300 RF (Reverse Fourier), cálculo de Fraunhofer con el software Malvern:

60

- material del recipiente de recogida: D10 = 0,97 micras, D50 = 3,86 micras, D90 = 12,64 micras.

65

- material de las paredes del interior del ciclón: D10 = 0,95 micras, D50 = 3,42 micras, D90 = 9,42 micras.

ES 2 331 119 T3

Realización alternativa: los ejemplos de los compuestos/sales de la invención diferentes de los ejemplos 518-518A se pueden micronizar.

5 Para composiciones farmacéuticas adecuadas y/o adaptadas para administración inhalada, se prefiere que la composición farmacéutica sea una composición inhalable de polvo seco. Dicha composición puede comprender una base de polvo tal como lactosa o almidón, el compuesto de fórmula (I) o sal del mismo (preferiblemente en forma de tamaño de partícula reducido, por ejemplo en forma micronizada) y opcionalmente un modificador de comportamiento tal como L-leucina, manitol, trehalosa y/o estearato de magnesio. Preferiblemente, la composición inhalable de polvo seco comprende una mezcla de polvo seco de lactosa y el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. La lactosa es preferiblemente hidrato de lactosa por ejemplo, monohidrato de lactosa y/o es preferiblemente de grado inhalación y/o lactosa de calidad fina. Preferiblemente, el tamaño de partícula de la lactosa se define por 90% o más (en peso o en volumen) de las partículas de lactosa que son inferiores a 1000 micras (por ejemplo, 10-1000 micras, por ejemplo, 30-1000 micras) de diámetro, y/o 50% o más de las partículas de lactosa que son inferiores a 500 micras (por ejemplo, 10-500 micras) de diámetro. Más preferiblemente, el tamaño de partícula de la lactosa se define por 90% o más de las partículas de lactosa que son inferiores a 300 micras (por ejemplo, 10-300 micras, por ejemplo, 50-300 micras) de diámetro, y/o 50% o más de las partículas de lactosa que son inferiores a 100 micras de diámetro. Opcionalmente, el tamaño de partícula de la lactosa se define por 90% o más de las partículas de lactosa que son inferiores a 100-200 micras de diámetro, y/o 50% o más de las partículas de lactosa que son inferiores a 40-70 micras de diámetro. Más importante, se prefiere que aproximadamente entre 3 y aproximadamente 30% (por ejemplo aproximadamente 10%) (en peso o en volumen) de las partículas sea inferior a 50 micras o menos de 20 micras de diámetro. Por ejemplo, sin limitación, una cantidad adecuada de lactosa de calidad inhalación es lactosa E9334 (10% de finos) (Borculo Domo Ingredients, Hanzeplein 25, 8017 JD Zwolle, Holanda).

25 En la composición inhalable de polvo seco, preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) o sal del mismo está presente entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 70% (por ejemplo, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 50%, por ejemplo, entre aproximadamente 5% y aproximadamente 40%, por ejemplo, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30%) en peso de la composición.

30 Un ejemplo ilustrativo no limitante de una composición inhalable de polvo seco es como sigue:

Ejemplo de formulación de polvo seco - Preparación de mezcla de lactosa de polvo seco

35 Utilizando una forma de tamaño reducido, por ejemplo, micronizada del compuesto de fórmula (I) o sal del mismo (por ejemplo preparada en el ejemplo de micronización anterior), la mezcla de polvo seco se prepara mediante la mezcla de la cantidad requerida del compuesto/sal (por ejemplo, 10 mg, 1% p/p) con lactosa de calidad inhalación que contiene 10% de finos (por ejemplo 990 mg, 99% p/p) en un recipiente de Teflon™ (politetrafluoroeteno) en un molino de bolas desmembrador Mikro (pero sin cojinetes de bolas) a $\frac{3}{4}$ de velocidad (aproximadamente 2000-2500 rpm) durante aproximadamente 4 horas en cada concentración de mezcla. El molino de bolas desmembrador Mikro (sin la bola) (disponible de B. Braun Biotech International, Schwarzenberger Weg 73-79, D-34212 Melsungen, Alemania; www.bbraunbiotech.com) comprende una base con un brazo de proyección con protección superior y vibratorio con protección lateral y al que se ajusta el recipiente de Teflon™. La vibración del brazo lleva a cabo la mezcla.

45 Otras mezclas: 10% p/p de compuesto/sal (50 mg) + 90% p/p de lactosa (450 mg, lactosa de calidad inhalación que contiene 10% de finos).

La dilución en serie de la mezcla 1% p/p de mezcla puede lograr mezclas de 0,1% y 0,3% p/p.

50 Opcionalmente, en particular para composiciones inhalables de polvo seco, una composición farmacéutica para la administración inhalada se puede incorporar en una pluralidad de recipientes de dosis cerrados herméticamente (por ejemplo, conteniendo la composición de polvo seco) montados longitudinalmente en una cinta o banda en el interior de un dispositivo de inhalación adecuado. El recipiente se puede romper o abrir por exfoliación según la demanda y la dosis, por ejemplo, la composición de polvo seco, se puede administrar por inhalación mediante el dispositivo tal como el dispositivo DISKUS™, comercializado por GlaxoSmithKline. El dispositivo de inhalación DISKUS™ es normalmente y sustancialmente como se describe en el documento GB 2.242.134 A. En tal dispositivo al menos un recipiente para la composición farmacéutica en forma de polvo (preferiblemente al menos un recipiente que es una pluralidad de recipientes de dosis cerrados herméticamente montado longitudinalmente en una cinta o banda) se determina entre dos miembros exfoliables asegurados uno a otro; el dispositivo comprende: medios que determinan una estación de apertura para dicho al menos un contenedor; medios de exfoliación de los miembros separados de la estación de apertura para abrir el recipiente; y una salida, que comunica con el recipiente abierto, a través de la que un usuario puede inhalar desde el recipiente abierto la composición farmacéutica en forma de polvo.

65 En la composición farmacéutica, una o cada dosificación unitaria para administración oral o parenteral preferiblemente contiene entre 0,01 y 3000 mg, más preferiblemente entre 0,5 y 1000 mg de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre. Una o cada dosificación unitaria para administración nasal o inhalada preferiblemente contiene entre 0,001 y 50 mg, más preferiblemente entre 0,01 y 5 mg de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculada como base libre.

ES 2 331 119 T3

Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la invención se administra preferiblemente a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) en una dosis diaria oral o parenteral entre 0,001 mg y 50 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día), por ejemplo entre 0,01 y 20 mg/kg/día o entre 0,03 y 10 mg/kg/día o entre 0,1 y 2 mg/kg (día del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculada como base libre.

Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la invención se administra preferiblemente a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) en una dosis diaria oral o parenteral entre: 0,0001 y 5 mg/kg/día por ejemplo entre 0,001 y 1 mg/kg/día o entre 0,005 y 0,3 mg/kg/día, del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculada como base libre.

Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de la invención se administran preferiblemente en una dosis diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral o parenteral entre 0,01 mg y 3000 mg por día o entre 0,5 y 1000 mg por día, por ejemplo, entre 2 y 500 mg por día, o a una dosis nasal o inhalada entre 0,001 y 300 mg por día o entre 0,001 y 50 mg por día o entre 0,01 y 30 mg por día o entre 0,01 y 5 mg por día, del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculada como base libre.

Combinaciones

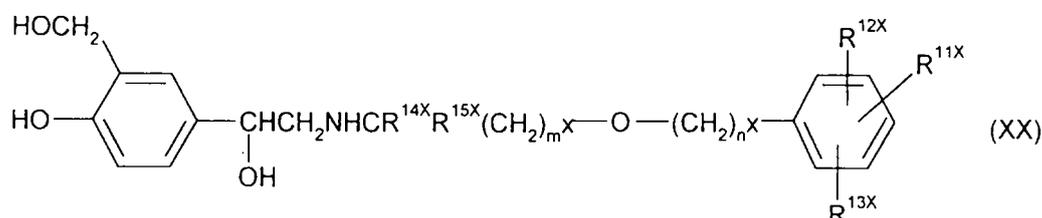
Los compuestos, sales y/o composiciones farmacéuticas según la invención se pueden usar también en combinación con otro agente terapéuticamente activo, por ejemplo, un agonista del adreno-receptor β_2 , un antihistamínico, un antialérgico o un agente antiinflamatorio.

De este modo, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con otro agente terapéuticamente activo, por ejemplo un agonista del adreno-receptor β_2 , un antihistamínico, un antialérgico, un agente antihistamínico, o un agente antiinfeccioso.

Preferiblemente el agonista de los adreno-receptores β_2 es salmeterol (por ejemplo, en forma de racemato o un solo enantiómero tal como el enantiómero R), salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol o terbutalina o una sal de los mismos, (por ejemplo la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), por ejemplo la sal xinafoato de salmeterol, la sal sulfato o base libre de salbutamol o la sal fumarato de formoterol. Se prefieren los agonistas de los adreno-receptores β_2 de acción prolongada, especialmente los que tienen un efecto terapéutica durante un período de 12-24 horas tales como salmeterol o formoterol. Preferiblemente el agonista de los adreno-receptores β_2 es para administración inhalada, y más preferiblemente el agonista de los adreno-receptores β_2 está en forma de tamaño reducido por ejemplo, como se ha definido en esta memoria descriptiva. Preferiblemente la combinación de agonista de los adreno-receptores β_2 es para el tratamiento y/o profilaxis de COPD o asma. Salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo xinafoato de salmeterol, se administra preferiblemente a seres humanos a una dosis inhalada de 25 a 50 microgramos dos veces al día (medida como la base libre). La combinación con un agonista de los adreno-receptores β_2 puede ser como se describe en el documento WO 00/12078.

Los agonistas preferidos de los adreno-receptores β_2 de acción prolongada incluyen los descritos en los documentos WO 02/066422A, WO 03/024439, WO 02/070490 y WO 02/076933.

Los agonistas de los adreno-receptores β_2 de acción prolongada especialmente preferidos incluyen compuestos de fórmula (XX) (descritos en el documento WO 02/066422):



o una sal o solvato del mismo, en el que en la fórmula (XX):

m^x es un número entero entre 2 y 8;

n^x es un número entero entre 3 y 11,

con la condición que $m^x + n^x$ está entre 5 y 19,

R^{11X} es $-XSO_2NR^{16X}R^{17X}$ en el que X es $-(CH_2)_p-$ o alquileo (C_2-C_6);

ES 2 331 119 T3

R^{16X} y R^{17X} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_7), $C(O)NR^{18X}$ R^{19X} , fenilo y fenil alquil(C_1-C_4)-,

o R^{16X} y R^{17X} , conjuntamente con el nitrógeno al que se unen forman un anillo de 5-, 6-, ó 7- miembros que contiene nitrógeno, y R^{16X} y R^{17X} están cada uno sustituidos opcionalmente por uno o dos grupos seleccionados de halo, alquilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6) hidroxil sustituido, $-CO_2R^{18X}$, $-SO_2NR^{18X}R^{19X}$, $-CONR^{18X}R^{19X}$, $-NR^{18X}C(O)R^{19X}$, o un anillo heterocíclico de 5-, 6- ó 7-miembros;

R^{18X} y R^{19X} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6), fenilo, y fenil alquil(C_1-C_4)-; y

p^x es un número entero entre 0 y 6, preferiblemente entre 0 y 4;

R^{12X} y R^{13X} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo, fenilo y haloalquilo(C_1-C_6); y

R^{14X} y R^{15X} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(C_1-C_4) con la condición de que el número total de átomos de carbono en R^{14X} y R^{15X} no sean más de 4.

Los agonistas de adreno-receptores β_2 preferidos se describen en el documento en WO 02/066422 incluyen:

3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil} amino)hexil]oxi}-butil)bencenosulfonamida y

3-(3-{[7-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-hidroximetil]fenil]etil} amino)heptil]-oxi}propil)bencenosulfonamida.

Un agonista preferido de los adreno-receptores β_2 descrito en el documento WO 03/024439 es:

4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol.

Una combinación de un compuesto de fórmula (I) o sal conjuntamente con un antihistamínico es preferiblemente para la administración oral (por ejemplo, en forma de una composición combinada tal como un comprimido combinado), y puede ser para tratamiento y/o profilaxis de rinitis alérgica. Los ejemplos de antihistamínicos incluyen metapirileno, o antagonistas de H1 tales como cetirizina, loratadina (por ejemplo, ClaritinTM), desloratadina (por ejemplo, ClarinexTM) o fexofenadina (por ejemplo, AllegraTM).

La invención también proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo conjuntamente con un compuesto anticolinérgico, por ejemplo, un antagonista del receptor muscarínico (M) en particular un antagonista del receptor M1, M2, M1/M2, o M3, más preferiblemente un antagonista del receptor M3, todavía más preferiblemente un antagonista del receptor M3 que selectivamente antagoniza (por ejemplo, antagoniza 10 veces o más fuertemente) el receptor M3 sobre el receptor M1 y/o receptor M2. Para las combinaciones de compuestos anticolinérgicos/antagonistas de receptores muscarínicos (M) con inhibidores de PDE4, véase, por ejemplo, el documento WO 03/011274 A2 y los documentos WO 02/069945 A2/US 2002/0193393 A1 y US 2002/052312 A1, y algunas o todas estas publicaciones proporcionan ejemplos de compuestos anticolinérgicos/antagonistas de receptores muscarínicos (M) que se pueden usar con los compuestos de fórmula (I) o sales, y/o composiciones farmacéuticamente adecuadas. Por ejemplo, el antagonista de receptores muscarínicos puede comprender o ser una sal de ipratropio (por ejemplo, bromuro de ipratropio), una sal de oxitropio (por ejemplo, bromuro de oxitropio), o más preferiblemente una sal de tiotropio (por ejemplo, bromuro de tiotropio); véase por ejemplo, el documento EP 418 716 A1 para tiotropio.

El compuesto anticolinérgico o antagonista del receptor muscarínico (M), por ejemplo, antagonista del receptor M3, es preferiblemente para la administración inhalada, más preferiblemente en forma de tamaño reducido por ejemplo, como se ha definido en esta memoria descriptiva. Más preferiblemente, tanto el antagonista del receptor muscarínico (M) receptor y el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo son para la administración inhalada. Preferiblemente, el compuesto anticolinérgico o antagonista del receptor muscarínico y el compuesto de fórmula (I) o sal son para la administración simultánea. La combinación del antagonista del receptor muscarínico es preferiblemente para tratamiento y/o profilaxis de COPO.

Otras combinaciones adecuadas incluyen, por ejemplo, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo conjuntamente con otro agente anti-inflamatorio tal como un corticosteroide anti-inflamatorio; o un fármaco anti-inflamatorio no esteroide (NSAID) tal como un antagonista de leukotrieno (por ejemplo, montelukast), un inhibidor de iNOS, un inhibidor de triptasa, un inhibidor de elastasa, un antagonista de integrina beta-2, un agonista de adenosina 2a, un antagonista de CCR³, o un inhibidor de 5-lipoxigenasa); o un agente antiinfeccioso (por ejemplo, un antibiótico o antiviral). Un inhibidor de iNOS es preferiblemente para la administración oral. Los inhibidores de iNOS adecuados (inhibidores de la óxido nítrico sintasa inducibles) incluyen los descritos en los documentos WO 93/13055, WO 98/30537, WO 02/50021, WO 95/34534 y WO 99/62875. Los inhibidores de CCR³ adecuados incluyen los descritos en el documento WO 02/26722.

ES 2 331 119 T3

En una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo conjuntamente con un corticosteroide anti-inflamatorio (que es preferiblemente para el tratamiento y/o profilaxis de asma, COPD o rinitis alérgica), después preferiblemente el corticoide anti-inflamatorio es fluticasona, propionato de fluticasona (por ejemplo, véase la patente de Estados Unidos 4.335.121), beclometasona, beclometasona 17-propionato éster, beclometasona 17,21-dipropionato éster, dexametasona o un éster de la misma, mometasona o un éster de la misma, ciclesonida, budesonida, flunisolida, o un compuesto como se describe en el documento WO 02/12266 A1 (por ejemplo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 en ese documento), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. Si el corticoide anti-inflamatorio en un compuesto como se describe en el documento WO 02/12266 A1, entonces preferiblemente es el Ejemplo 1 en ese documento {que es ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonyl)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxoandrostano-1,4-dieno- 17β -carbotoico S-fluorometil éster} o ejemplo 41 en esa referencia {que es ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonyl)oxi]-3-oxo-androstano-1,4-dieno- 17α -carbotoico S-fluorometil éster}, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. El corticoide anti-inflamatorio es preferiblemente para la administración intranasal o inhalada. Se prefiere fluticasona propionato y es preferiblemente para la administración inhalada a un ser humano o bien (a) a una dosis de 250 microgramos una vez al día o (b) a una dosis de 50 a 250 microgramos dos veces al día.

También se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo conjuntamente con un agonista del -adrenoreceptor β_2 y un corticoide anti-inflamatorio, por ejemplo como se describe en el documento WO 03/030939 A1. Preferiblemente esta combinación es para tratamiento y/o profilaxis de asma, COPO o rinitis alérgica. El agonista del adrenoreceptor β_2 y/o el corticoide anti-inflamatorio puede ser como se ha descrito anteriormente y/o como se describe en el documento WO 03/030939 A1. Lo más preferiblemente, en esta combinación "triple", el agonista del adrenoreceptor β_2 es salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, xinafoato de salmeterol) y el corticoide anti-inflamatorio es propionato de fluticasona.

La combinación mencionada anteriormente se puede presentar de manera conveniente para uso en la forma de una composición farmacéutica y de este modo una composición farmacéutica que comprende una combinación como se ha definido anteriormente conjuntamente con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables representan un aspecto adicional de la invención.

Los compuestos individuales de tales combinaciones se pueden administrar o bien secuencialmente o simultáneamente en una composición farmacéutica separada o combinada.

En una realización, la combinación como se ha definido en esta memoria descriptiva puede ser para administración simultánea inhalada y se dispone en un dispositivo de inhalación de combinación. Tal como un dispositivo de inhalación de combinación es otro aspecto de la invención. Tal dispositivo de inhalación de combinación puede comprender una composición farmacéutica combinada para la administración inhalada simultánea (por ejemplo, composición de polvo seco), comprendiendo la composición todos los compuestos individuales de la combinación, e incorporándose la composición en una pluralidad de recipientes de dosis sellados montados longitudinalmente en una tira o banda en el interior del dispositivo de inhalación, los recipientes se pueden romper o abrir por exfoliación bajo demanda; por ejemplo tal dispositivo de inhalación puede ser sustancialmente como se describe en el documento GB 2,242,134 A (DISKUS T^M) y/o como se ha descrito anteriormente. Como alternativa, el dispositivo de inhalación de combinación puede ser tal que los compuestos individuales de la combinación se pueden administrar de manera simultánea pero se almacenan de manera separada (o completamente o parcialmente almacenarse para las combinaciones triples), por ejemplo, en composiciones farmacéuticas separadas, por ejemplo como se describe en el documento PCT/EP03/00598 presentada el 22 de enero de 2003 (por ejemplo como se describe en las reivindicaciones del mismo por ejemplo, reivindicación 1).

La invención también proporciona un procedimiento de preparación de una combinación como se ha definido en esta memoria descriptiva, comprendiendo el procedimiento o bien:

- (a) preparar una composición farmacéutica separada para la administración de los compuestos individuales de la combinación o bien de manera secuencial o simultánea, o
- (b) preparar una composición farmacéutica combinada para la administración de los compuestos individuales de la combinación de manera simultánea,

en la que la composición farmacéutica comprende la combinación conjuntamente con con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona una combinación como se ha definido en esta memoria descriptiva, preparada mediante un procedimiento como se ha definido en esta memoria descriptiva.

Procedimientos de ensayos biológicos*Procedimientos de ensayos primarios de PDE 3, PDE 4B, PDE 4D, PDE 5, PDE 6*

5 La actividad de los compuestos se puede medir en los procedimientos de ensayos mostrados más adelante. Los compuestos preferidos de la invención son inhibidores selectivos de PDE4, es decir inhiben la PDE4 (por ejemplo, PDE4B y/o PDE4D, preferiblemente PDE4B) más fuertemente que inhiben PDE3 y/o más fuertemente que inhiben PDE5 y/o más fuertemente que inhiben PDE6.

10

Fuentes de enzimas PDE y referencias bibliográficas

PDE4B de recombinante humano, en particular la variante de ajuste 2B del mismo (HSPDE4B2B), se describe en el documento WO 94/20079 y también M.M. McLaughlin y col., "A low *K_m*, rolipram-sensitive, cAMP-specific phosphodiesterase from human brain: cloning and expression of cDNA, biochemical characterisation of recombinant protein, and tissue distribution of mRNA", *J. Biol. Chem.*, 1993, **268**, 6470-6476. Por ejemplo, en el ejemplo 1 del documento WO 94/20079, PDE4B de recombinante humano se describe por expresarse en la cepa GL62 de *Saccharomyces cerevisiae* de levadura, por ejemplo después de la inducción mediante la adición de 150 μ M de CuSO_4 y las fracciones de sobrenadante a 100,000 x g de lisados de células de levaduras se describen para uso en la recogida de la enzima PDE4B.

PDE4D de recombinante humano (HSPDE4D3A) se describe en el documento de P. A. Baecker y col., "Isolation of a cDNA encoding a human rolipram-sensitive cyclic AMP phosphodiesterase (PDE IVD)", *Gene*, 1994, **138**, 253-256.

25

PDE5 de recombinante humano se describe en el documento de K. Loughney y col., "Isolation and characterisation of cDNAs encoding PDE5A, a human cGMP-binding, cGMP-specific 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase", *Gene*, 1998, **216**, 139-147.

30 PDE3 se purificó a partir de aorta bovina como se describe en el documento de H. Coste y P. Grondin, "Characterisation of a novel potent and specific inhibitor of type V phosphodiesterase", *Biochem. Pharmacol.*, 1995, **50**, 1577-1585.

35 PDE6 se purificó a partir de retina bovina como describen: P. Catty y P. Deterre, "Activation and solubilization of the retinal cGMP-specific phosphodiesterase by limited proteolysis", *Eur. J. Biochem.*, 1991, **199**, 263-269; A. Tar y col., "Purification of bovine retinal cGMP phosphodiesterase", *Methods in Enzymology*, 1994, **238**, 3-12; y/o D. Srivastava y col., "Effects of magnesium on cyclic GMP hydrolysis by the bovine retinal rod cyclic GMP phosphodiesterase", *Biochem. J.*, 1995, **308**, 653-658.

40

Inhibición de actividad de PDE 3, PDE 4B, PDE 4D, PDE 5 o PDE 6: Ensayo de Proximidad de Centelleo radiactivo (SPA)

45 La capacidad de los compuestos para inhibir la actividad catalítica en PDE4B o 4D (recombinante humano), PDE3 (de aorta bovina), PDE5 (recombinante humano) o PDE6 (de retina bovina) se determinó mediante ensayo de centelleo por proximidad (abreviadamente SPA) en formato de 96 pocillos. Los compuestos de ensayos (preferiblemente en forma de una solución en DMSO, por ejemplo volumen de 0,5 a 1 microlitro (ul) se preincubaron a temperatura ambiente (por ejemplo 19-23°C) en Wallac Isoplates (código 1450-514) con enzima PDE en tampón Tris-HCl 50 mM pH 7,5, MgCl_2 8,3 mM, EGTA 1,7 mM, 0,05% (p/v) de albúmina sérica bovina durante 10-30 minutos (usualmente 30 minutos). La concentración de enzima se ajustó de manera que no fuera más de 20% de hidrólisis del sustrato definido más abajo se produjo en los pocillos control, sin compuesto, durante la incubación. Para los ensayos PDE3, PDE4B PDE4D, se añadió fosfato cíclico de 3',5'-[5',8- ^3H]adenosina (Amersham Pharmacia Biotech, código TRK.559; o Aersham Biosciences UK Ltd, Polar Wood, Chalfont St Giles, Buckinghamshire HP8 4SP, UK) para proporcionar 0,05 uCi por pocillo y a ~10 nM de concentración final. Para los ensayos de PDE5 y PDE6, se añadió fosfato cíclico de 3',5'-[8- ^3H]guanosina (Amersham Pharmacia Biotech, código TRK.392) para proporcionar 0,05 uCi por pocillo y ~36 nM de concentración final. Se mezclaron las placas, por ejemplo que contenían aproximadamente 100 ul de volumen de mezcla de ensayo, en un agitador orbital durante 5 minutos y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron perlas de SPA de fosfodiesterasa (Amersham Pharmacia Biotech, código RPNQ 0150) (~1 mg por pocillo) para terminar el ensayo. Se sellaron las placas y se agitaron y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante entre 35 minutos y 1 hora (preferiblemente 35 minutos) para dejar que las perlas se posaran. El producto radiactivo unido se midió utilizando un contador de centelleo WALLAC TRILUX 1450 Microbeta. Para curvas de inhibición, se ensayaron 10 concentraciones (1,5 nM-30 μ M) de cada compuesto. Se analizaron las curvas utilizando ActivityBase y XLfit (ID Business Solutions Limited., 2 Ocean Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 70B, Reino Unido) Los resultados se expresan como valores pCI_{50} .

65

En una alternativa al ensayo de SPA radiactivo anterior, la inhibición de PDE4B o PDE4D se puede medir en el ensayo de Polarización de Fluorescencia (FP) siguiente.

ES 2 331 119 T3

Inhibición de la actividad de PDE4B o PDE4D: Ensayo de polarización por fluorescencia (FP)

La capacidad de los compuestos de inhibir la actividad catalítica a PDE4B (recombinante humano) o PDE40 (recombinante humano) se determinó mediante ensayo de IMAP Polarización de Fluorescencia (FP) (kit IMAP Explorer, disponible de Molecular Devices Corporation, Sunnydale, CA, Estados Unidos; Molecular Devices código: R8062) en formato de 384 pocillos. El ensayo IMAP FP es capaz de medir la actividad de PDE en un formato de ensayo homogéneo, no radiactivo. El ensayo FP usa la capacidad de inmovilizar cationes metálicos trivalentes, revestidos sobre nanopartículas (perlas pequeñas), para unir el grupo fosfato de FI-AMP que se produce tras la hidrólisis de monofosfato de adenosina cíclico (FI-cAMP) marcado con fluoresceína (FI) a la forma FI-AMP no cíclica. FI-cAMP no se une. La unión del producto de FI-AMP a las perlas (recubiertas con los cationes trivalentes inmovilizados) ralentiza la rotación del FI-AMP unido y conduce a un incremento en la relación de polarización de fluorescencia de luz paralela a perpendicular. La inhibición de la PDE reduce/inhibe este incremento de señal.

Los compuestos de ensayo (volumen pequeño, por ejemplo 0,5 a 1 ul, de solución en DMSO) se preincubaron a temperatura ambiente (temperatura ambiente, por ejemplo, 19-23°C) en placas de microvaloración de 384 pocillos (proveedor: NUNC, código 262260) con enzima PDE en tampón 10 mM Tris-HCl pH 7,2, 10 mM MgCl₂, 0,1% (p/v) de albúmina sérica bovina, y 0,05% de NaN₃ durante 10-30 minutos. El nivel de enzima se estableció mediante experimentación de manera que la reacción era lineal a lo largo de la incubación. de 3',5'-monofosfato de adenosina cíclica marcada con Fluoresceína (de Molecular Devices Corporation, Molecular Devices código: R7091) se añadió para proporcionar aproximadamente 40 nM de concentración final (volumen de ensayo final usualmente aproximadamente 25-40 ul). Se mezclaron las placas en un agitador orbital durante 10 minutos y se incubaron a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió el reactivo de unión de IMAP (como se ha descrito anteriormente, de Molecular Devices Corporation, Molecular Devices código: R7207) (60 ul de una dilución 1 en 400 en tampón de unión de la solución madre de kit) para terminar el ensayo. Se dejaron reposar las placas a temperatura ambiente durante 1 hora. La relación de Polarización de Fluorescencia (FP) de luz paralela a perpendicular se midió usando un lector de placas Analyst'M (de Molecular Devices Corporation). Para las curvas de inhibición, se ensayaron 10 concentraciones (1,5 nM-30 uM) de cada compuesto. Se analizaron las curvas usando ActivityBase y XLfit (ID Business Solutions Limited, 2 Ocean Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 70B, Reino Unido). Los resultados se expresaron como valores de pCI₅₀.

En el ensayo de FP, todos los reactivos se dispensaron usando Multidrop™ (disponible de Thermo Labsystems Oy, Ratatie 2, PO Box 100, Vantaa 01620, Finlandia).

Para un inhibidor de PDE4 dado, los valores de inhibición de PDE4B (o PDE40) medidos usando los ensayos SPA y FP pueden diferir ligeramente. Sin embargo, en un análisis de regresión de 100 compuestos de ensayo, los valores de inhibición de pCI₅₀ medidos usando los ensayos SPA y FP se han encontrado en general que coinciden entre 0,5 de unidad logarítmica para PDE4B y PDE40 (coeficiente de regresión lineal) 0,966 para PDE4B y 0,971 para PDE40; David R. Mobbs *et al.*, "Comparison of the IMAP Fluorescent Polarisation Assay with the Scintillation Proximity Assay for Phosphodiesterase Activity", poster to be presented at 2003 Molecular Devices UK & Europe User Meeting, 2 de octubre de 2003, Oown Hall, Harlow, Essex, Reino Unido).

Los datos biológicos obtenidos de alguno de los ejemplos y ejemplos de referencia (actividad inhibitoria PDE4B, bien como una lectura o como media de aproximadamente 2-6 lecturas) son como sigue, en base a las mediciones actuales. En cada uno de los ensayos de SPA y FP, no es posible una exactitud absoluta de las mediciones, y las lecturas proporcionadas son exactas solamente hasta aproximadamente $\pm 0,5$ de unidad logarítmica, dependiendo del número de lecturas realizadas y promediadas:

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 331 119 T3

Ejemplo / Referencia	PDE4B pCI ₅₀ (± aproximadamente 0,5)
2	8,0
3	7,8
6	6,6
11	7,4
21	8,5
22	7,9
32	7,7
40	8,3
63	6,9
1, 36, 39, 41, 42, 43, 44, 47, 48, 63, 83, 109, 178, 187 y 600	7,0 a 7,9
100, 155, 165, 167, 201, 260, 261, 263, 265, 266, 267, 271, 493, 494, 495, 498, 518, 518A, 551, 575, 581, 584, 619, 622, 624-626, 628, 630, 636, 638, 643-645 y 653	8,2 a 10,0
196	7,9
198	8,5

Los ejemplos y ejemplos de referencia, excluyendo los ejemplos de referencia 1-201, reensayan en general para evaluar la inhibición de PDE4B usando el ensayo de SPA radiactivo. De los ejemplos y ejemplos de referencia 207-665, y 677-686 todos o casi todos (excepto quizás para los Ejemplos y Ejemplos de referencia 451, 631-632, 635, 652) se ensayaron para evaluar la inhibición de PDE4B; y algunos de éstos se ensayaron mediante el ensayo de SPA radiactivo, algunos se ensayaron mediante el ensayo FP. Los ejemplos y ejemplos de referencia 1-201, 207-450, 452-630, 633-634, 636-651, 653-665, y 677-686, pero excluyendo los Ejemplos de Referencia 19-20, tienen actividad inhibitoria de PDE4B en el intervalo de pCI₅₀ = aproximadamente 6 (± aproximadamente 0,5) a aproximadamente 10,0 (±aproximadamente 0,5). Los ejemplos de Referencia 666-676 se predice que tienen actividades inhibitoras de PDE4B en el intervalo de pCI₅₀ = aproximadamente 6 (± aproximadamente 0,5) a aproximadamente 10,0 (± aproximadamente 0,5).

Los Ejemplos y Ejemplos de Referencia en los que R³ = ciclohexilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo (NHR³ = grupo (h)), 4-oxociclohexilo, u otros ciertos tipos de ciclohexilo sustituido o ciertos heterociclos, usualmente o a menudo (especialmente con R¹ = etilo) tienen un nivel mayor de selectividad para PDE4B por encima de PDE5, según las mediciones de los ensayos anteriores de inhibición de enzimas, comparadas con las selectividades de ejemplos de referencia en los que R³ = ciclopropilo. Por ejemplo, basándose solamente en las mediciones actuales, y sometidos a inexactitudes de ensayos acumulados:

- Los ejemplos de referencia 21, 40, 90, 198 y 201 (tienen selectividades para PDE4B por encima de PDE5 en el intervalo de aproximadamente 3 a 20 o más veces mayor que la selectividad lograda para el ejemplo de referencia equivalente 39 en el que R³ = ciclopropilo;

- El ejemplo de referencia 43 y ejemplo de referencia 44 (en los que NHR³ = subfórmula (h)) tienen selectividades para PDE4B por encima de PDE5 en el intervalo de aproximadamente 4 a 8 o más veces mayor que la selectividad lograda para el ejemplo de referencia equivalente 42 en el que R³ = ciclopropilo;

- El ejemplo de referencia 22 (en el que NHR³ = subfórmula (h)) y el ejemplo de referencia 48 tienen selectividades para PDE4B por encima de PDE5 en el intervalo de aproximadamente 2,5 a 10 o más veces mayor que la selectividad lograda para el ejemplo de referencia equivalente 47 en el que R³ = ciclopropilo; y

ES 2 331 119 T3

- El ejemplo de referencia 2 y ejemplo de referencia 3 (en los que NHR^3 = subfórmula (h)) tienen selectividades para PDE4B por encima PDE5 en el intervalo de aproximadamente 2 a 5 o más veces mayor que la selectividad lograda para el ejemplo de referencia equivalente 1 en el que R^3 = ciclorpilo.

5 *Emesis*: Algunos inhibidores conocidos de PDE4 pueden ocasionar emesis y/o náuseas en mayor o menor grado (por ejemplo, véase Z. Huang y col., *Current Opinion in Chemical Biology*, 2001, 5: 432-438, véanse especialmente las páginas 433-434 y referencias citadas en ese documento). Por lo tanto, sería preferible, pero no esencial, si un compuesto o sal de la invención inhibitoria de PDE4 ocasionara solamente efectos secundarios eméticos limitados o controlables. Por ejemplo, los efectos secundarios eméticos se pueden medir mediante el potencial emetogénico
10 del compuesto o sal cuando se administra a hurones; por ejemplo, se puede medir el tiempo de comienzo, magnitud, frecuencia y/o duración de vómito, arcadas y/o retorsiones en hurones después de administración oral o parenteral del compuesto o sal. Véase, por ejemplo, el documento de A. Robichaud y col., "Emesis induced by inhibitors of [PDE IV] in the ferret", *Neuropharmacology*, 1999, 38, 289-297, errata *Neuropharmacology*, 2001, 40, 465-465. Sin embargo, opcionalmente, los efectos eméticos secundarios e índice terapéutico (TI) en ratas se puede medir convenientemente
15 vigilando la conducta pica en la alimentación de ratas después de administración del compuesto o sal de la invención (véase el ensayo *in vivo* 2 más adelante).

Otros efectos secundarios: Algunos inhibidores conocidos de PDE4 pueden ocasionar otros efectos secundarios tales como cefaleas y otros efectos secundarios mediados por el sistema nervioso central (abreviadamente CNS); y/o trastornos del tracto gastrointestinal (abreviadamente GI). Por lo tanto, sería preferible pero no esencial si un particular compuesto o sal inhibitoria de PDE4 de la invención ocasionaran solamente efectos secundarios limitados o controlables en una o más de estas categorías de efectos secundarios.

25 *Ensayos biológicos In Vivo*

El ensayo *in vitro* de inhibición enzimática de PDE4B descrito anteriormente se debe considerar como el ensayo principal de actividad biológica. Sin embargo, ensayos biológicos adicionales *in vivo*, que son opcionales y que no son una medida esencial de la eficacia de los efectos secundarios, se describen más adelante.

30

Ensayo *In Vivo* 1

Neutrofilia pulmonar en ratas inducida por LPS: efecto de inhibidores de PDE4 administrados oralmente

35

Se ha mostrado que el flujo de neutrófilos pulmonares es un componente significativo de la familia de las enfermedades pulmonares como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (abreviadamente COPD) que puede implicar bronquitis crónica y/o enfisema (G.F. Filley, *Chest*. 2000; 117(5); 251s-260s). El propósito de este modelo de neutrofilia es estudiar los efectos potenciales antiinflamatorios *in vivo* de inhibidores de PDE4 administrados oralmente sobre la neutrofilia inducida por la inhalación de lipopolisacárido (abreviadamente LPS) en aerosoles, modelando el(los) componente(s) inflamatorio(s) neutrófilos de COPD. Véase la sección de bibliografía más adelante para antecedentes científicos.

40

Machos de ratas de Lewis (Charles River, Raleigh, NC, ESTADOS UNIDOS) pesando aproximadamente 300-400
45 gramos se pretrataron bien con (a) compuesto de ensayo suspendido en 0,5% de metilcelulosa (obtenible de Sigma-Aldrich, St Louis, MO, Estados Unidos) en agua o (b) solamente vehículo, administrado oralmente en un volumen de dosis de 10 ml/kg. En general, las curvas dosis-respuesta se generan usando la siguientes dosis de inhibidores de PDE4: 10,0, 2,0, 0,4, 0,08 y 0,016 mg/kg. Treinta minutos después del tratamiento, se expusieron las ratas a LPS en aerosol (*E. Coli* serotipo 026:B6 preparado mediante extracción con ácido tricloroacético, obtenible de Sigma-Aldrich, St Louis, MO, Estados Unidos), generados a partir de un nebulizador que contenía un 100 µg/ml de solución
50 LPS. Las ratas se expusieron al aerosol de LPS a una velocidad 4 l/min durante 20 minutos. La exposición de LPS se llevó a cabo en una cámara cerrada con unas dimensiones internas de 45 cm de longitud x 24 cm de anchura x 20 cm de altura. El nebulizador y cámara de exposición están contenidos en una campana de aspiración cualificada. A las 4 horas después de la exposición de LPS las ratas se sacrifican mediante una sobredosis con pentobarbital a 90 mg/kg, administrado intraperitonealmente. El lavado broncoalveolar (abreviadamente BAL) se realiza a través de una aguja de extremo romo de calibre 14 en la tráquea expuesta. Se realizan cinco lavados de 5 ml para recoger un total de 25 ml de fluido BAL. Se realizan los recuentos de células totales y diferenciales de leucocitos en fluido BAL con el fin de calcular el flujo de los neutrófilos en el pulmón. Se calcula el porcentaje de inhibición de neutrófilos en cada dosis (cf. vehículo) y se genera una pendiente variable, en la curva dosis-respuesta sigmoidal, usualmente usando Prism Graph-Pad. La curva dosis-respuesta se utiliza para calcular un valor de DE50 (en mg por kg de peso corporal) para inhibición por el inhibidor de PDE4 de la neutrofilia inducida por LPs.
55

60

Resultados: basado en mediciones actuales, los compuestos de los ejemplos 22, 83 y 155, administrados oralmente en el procedimiento anterior, mostraron unos valores de DE50 de inhibición de neutrofilia en el intervalo entre
65 aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 2 mg/kg.

Procedimiento alternativo y resultados: en una realización alternativa del procedimiento, se administraron a las ratas dosis orales únicas de 10 mg/kg o 1,0 mg/kg del inhibidor de PDE4 (o vehículo) y se calcula el porcentaje de

inhibición de neutrófilos y se indica para cada dosis específica. En esta realización, a base de mediciones actuales, los compuestos de los ejemplos 21, 100, 109, 167, 172 y 600, administrados oralmente en el procedimiento anterior a una dosis única de 1,0 mg/kg mostraron una inhibición de porcentaje de neutrofilia en el intervalo entre aproximadamente 19% y aproximadamente 69% (o en el intervalo entre aproximadamente 32% y aproximadamente 69% para los ejemplos 21, 100, 109, 167 y 600).

Bibliografía:

Filley G.F. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. *Chest*. 2000; 117(5) 251s-260s.

Howell RE, Jenkins LP, Fielding LE, y Grimes D. Inhibition of antigen-induced pulmonary eosinophilia and neutrophilia by selective inhibitors of phosphodiesterase types 3 and 4 in brown Norway rats. *Pulmonary Pharmacology*. 1995; 8: 83-89. **Spond J, Chapman R, Fine J, Jones H, Kreutner W, Kung TT, Minnicozzi M.** Comparison of PDE 4 inhibitors, Rolipram and SB 207499 (Ariflo™), in a rat model of pulmonary neutrophilia. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. 2001; 14: 157-164.

Underwood DC, Osborn RR, Bochnowicz S, Webb EF, Rieman DJ, Lee JC, Romanic AM, Adams JL, Hay DWP, y Griswold DE. SB 239063, a p38 MAPK inhibitor, reduces neutrophilia, inflammatory cytokines, MMP-9, and fibrosis in lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000; 279: L895-L902.

Ensayo 2 *In Vivo*

Modelo pica en ratas de emesis

Antecedentes: Se ha mostrado que los inhibidores selectivos de PDE4 inhiben la inflamación en diversos modelos *in vitro* e *in vivo* incrementando los niveles intracelulares de cAMP de muchas células inmunes (por ejemplo, linfocitos, monocitos). Sin embargo, un efecto secundario de algunos inhibidores PDE4 en muchas especies es la emesis. Debido a que muchos modelos de ratas de inflamación están bien caracterizados, se han utilizado en procedimientos (véase, por ejemplo, el ensayo 1 *in vivo* anterior) para mostrar los efectos antiinflamatorios beneficiosos de los inhibidores de PDE4. Sin embargo, las ratas no tienen respuesta emética (no tienen reflejo vomitivo), de manera que la relación entre los efectos beneficiosos antiinflamatorios de los inhibidores de PDE 4 y la emesis es difícil de estudiar en ratas.

Sin embargo, en 1991, Takeda y *col.*, (véase la sección de bibliografía más adelante) demostró que la respuesta de alimentación pica es análoga a la emesis en ratas. La alimentación pica es una respuesta conductual a una enfermedad en ratas en la que las ratas comen sustancia no nutritivas tales como tierra o en particular arcilla (por ejemplo, caolín) que puede ayudar a absorber toxinas. La alimentación se puede inducir por movimiento y productos químicos (especialmente productos químicos que son eméticos en seres humanos), y se pueden inhibir farmacológicamente con fármacos que inhiben la emesis en seres humanos. El modelo de pica en ratas, ensayo 2 *in vivo*, puede determinar el nivel de repuesta pica de ratas a la inhibición de PDE4 a dosis farmacológicamente relevantes en paralelo al los ensayos antiinflamatorios *in vivo* en (un conjunto separado de) ratas (por ejemplo, ensayo 1 anterior *in vivo*). Los ensayos antiinflamatorios y pica juntos en la misma especie pueden probar datos sobre el "índice terapéutico" (TI) en la rata de los compuestos/sales de la invención. El TI de ratas se puede calcular, por ejemplo, como la relación de a) la dosis DE50 de respuesta pica potencialmente emética del ensayo 2 b) la dosis DE50 antiinflamatoria en ratas (por ejemplo, medida mediante la inhibición de neutrofilia en ratas en por ejemplo, en el ensayo 1 *in vivo*), con relaciones mayores de TI posiblemente indicando emesis inferior a muchas dosis antiinflamatorias. Esto puede permitir una elección de una dosis farmacéutica no emética o mínimamente emética de los compuestos o sales de la invención que tiene un efecto antiinflamatorio. Sin embargo, se reconoce que no es esencial el logro de un compuesto inhibitorio de PDE4 de reducción de emesis.

Procedimiento: El primer día del experimento, las ratas se introducen individualmente en jaulas sin lechos o "enriquecimiento". Se mantienen las ratas fuera del piso de la jaula mediante una rejilla de alambre. Se sitúan en la jaula copas de alimento prepesado que contienen pienso de ratas estándar y gránulos de arcilla. Los gránulos de arcilla, obtenibles de Languna Clay Co, City of Industry, CA, Estados Unidos, son del mismo tamaño y forma que los gránulos de alimento. Las ratas se aclimatan a la arcilla durante 72 horas, durante ese tiempo las copas y desechos de alimento y arcilla de la jaula se pesan diariamente en una balanza electrónica capaz de medir lo más próximo a 0,1 gramos. Al final del período de aclimatación de 72 horas las ratas generalmente no muestran interés por los gránulos de arcilla.

Al final de las 72 horas las ratas se sitúan en jaulas limpias y las copas de alimentos se pesan. Las ratas que todavía consumen regularmente arcilla se retiran del estudio. Inmediatamente antes del ciclo de oscuridad (el tiempo cuando los animales son activos y deben comer) los animales se dividen en grupos de tratamiento y se les administra oralmente una dosis del compuesto/sal de la invención (dosis diferentes para grupos de tratamiento diferentes) o con vehículo solo, a un volumen de dosis de 2 mg/kg. En esta dosificación oral, el compuesto/sal está en la forma de una suspensión en 0,5% de metilcelulosa (obtenible de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Estados Unidos) en agua. Las copas de alimento y arcilla y los desechos de las jaulas se pesan el siguiente día y se calcula la arcilla y alimento total consumido esa noche por cada animal individual.

ES 2 331 119 T3

Se calcula una dosis respuesta convirtiendo primero los datos en respuesta cuantitativa, donde los animales son tanto positivos como negativos a la respuesta pica. Una rata es "pica positiva" si consume más o igual que 0,3 gramos de arcilla sobre la media de lo que usualmente se calcula usando regresión logística realizada por el paquete de estadística del software Statistica. Después se puede calcular un valor DE50 de respuesta pica en mg por kg de peso corporal.

Resultados: Usando el procedimiento anterior, y según las mediciones actuales, los compuestos de los ejemplos 22, 83 y 155 mostraron un DE50 de respuesta Pica en el intervalo entre aproximadamente 4,8 mg/kg hasta mayor o igual que aproximadamente 40 mg/kg. Se puede ver que los dosis DE50 de respuesta Pica son más altas que los valores de DE50 de inhibición de neutrofilia para estos tres ejemplos (véase ensayo 1 anterior *in vivo*), de este modo parece que se ve que se logra primero un índice terapéutico (TI) en ratas > 2, medido en los ensayos 1 + 2 y según las mediciones actuales, parece a simple vista haber sido logrado por estos tres Ejemplos.

El índice terapéutico (TI) calculado de este modo, es a menudo considerablemente diferente, y a menudo mayor que el TI calculado en el hurón (véase ensayo 4 posterior *in vivo*).

Bibliografía:

Beavo JA, Contini, M., Heaslip, R.J. Multiple cyclic nucleotide phosphodiesterases. *Mol Pharmacol.* 1994; 46:399-405.

Spond J, Chapman R, Fine J, Jones H, Kreutner W, Kung TT, Minnicozzi M. Comparison of PDE 4 inhibitors, Rolipram and SB 207499 (Ariflo™), in a rat model of pulmonary neutrophilia. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics.* 2001; 14:157-164.

Takeda N, Hasegawa S, Morita M, y Matsunaga T. Pica in rats is analogous to emesis: an animal model in emesis research. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior.* 1991; 45:817-821.

Takeda N, Hasegawa S, Morita M, Horii A, Uno A, Yamatodani A y Matsunaga T. Neuropharmacological mechanisms of emesis. I . Effects of antiemetic drugs on motion- and apomorphine-induced pica in rats. *Meth Find Exp Clin Pharmacol.* 1995; 17(9) 589-596.

Takeda N, Hasegawa S, Morita M, Horii A, Uno A, Yamatodani A y Matsunaga T. Neuropharmacological mechanisms of emesis. II . Effects of antiemetic drugs on cisplatin-induced pica in rats. *Meth Find Exp Clin Pharmacol.* 1995; 17(9) 647-652.

Ensayo 3 *In Vivo*

Neutrofilia pulmonar en ratas inducida por LPS: efecto de inhibidores de PDE4 administrados intratráquealmente

Este ensayo es un modelo animal de inflamación en el pulmón-neutrofilia inducida específicamente por lipopolisacárido (abreviadamente LPS) - y permite el estudio de de inhibición putativa de dicha neutrofilia (efecto antiinflamatorio) mediante inhibidores de PDE4 administrados intratraquealmente (abreviadamente i.t). Los inhibidores de PDE4 están preferiblemente en forma de polvo seco o suspensión húmeda. La administración i.t. es un modelo de administración inhalada, que permite la liberación tópica al pulmón.

Animales: Machos de ratas CD (derivados de Sprague Dawley) suministrados por Charles River, Raleigh, NC, Estados Unidos se introdujeron en grupos de 5 ratas por jaula, aclimatados después de la entrega durante al menos 7 días con material de camas/nidos cambiados regularmente, alimentados con alimento granulado R¹ de dieta SDS proporcionado a voluntad, y provistos de agua de bebida de calidad animal pasteurizada cambiada diariamente.

Dispositivo para la administración de polvo seco: Espita de 3 vías desechable entre aguja y jeringa de dosificación. Se pesó la espita 3 vías estéril (Vycon Ref 876.00), después se añadió a la espita la mezcla de fármacos o lactosa de calidad inhalación (vehículo control), se cerró la espita para evitar pérdida de fármaco, y se volvió a pesar la espita para determinar el peso del fármaco en la espita. Después de la administración de la dosis, se volvió a pesar la espita para determinar el peso de fármaco que había quedado en la espita. La aguja, una aguja de jeringa, Sigma Z21934-7 calibre 19 de 152 mm (6 pulgadas) de largo con un núcleo de tipo catéter, se cortó mediante mecanizado a 132 mm (5,2 pulgadas), se hizo un termino romo para evitar dañar las tráqueas de las ratas, y se pesó la aguja antes de y después de la liberación del fármaco para confirmar que no se había quedado fármaco retenido en las agujas después de la administración de la dosis.

Dispositivo para la administración de la suspensión húmeda: Éste es similar a lo anterior pero se utilizó una aguja de administración de dosis roma, cuyo extremo delantero era ligeramente angulado con relación al eje de la aguja, con una cánula portex de plástico flexible insertada en la aguja.

ES 2 331 119 T3

Fármacos y materiales: Lipopolisacárido (abreviadamente LPS) (Serotipo:0127:B8) (L3129 tipo 61K4075) se disolvió en solución salina tamponada con fosfato (abreviadamente PBS). Se utilizaron inhibidores de PDE4 en forma de tamaño reducido (por ejemplo micronizado), por ejemplo, según el ejemplo de micronización proporcionado anteriormente. Para la administración de polvo seco del fármaco, se puede utilizar el ejemplo de la formulación de polvo seco, que comprende fármaco y lactosa de calidad inhalación. La lactosa de calidad inhalación usualmente utilizada (tipo E98L4675 lote 845120) tiene un 10% de finos (10% de material por debajo de tamaño de partícula de 15 μm medido por tamaño de partícula Malvern).

Se pueden preparar suspensiones húmedas mediante la adición del volumen requerido de vehículo al fármaco; siendo el vehículo usado una mezcla de solución salina/tween (0,2% de tween 80). La suspensión húmeda se sonicó durante 10 minutos antes de uso.

Preparación y administración de dosis con inhibidor de PDE 4: Se anestesiaron las ratas situando a los animales en una cámara Perspex cerrada herméticamente y se expusieron a una mezcla gaseosa de isoflurano (4,5%), óxido nitroso (3 litros/minuto) y oxígeno (1 litro/minuto). Una vez anestesiados, se situaron los animales en una mesa soporte de acero inoxidable para administración de la dosis i. t.. Se posicionaron en su dorso a un ángulo de aproximadamente 35°. Se situó una luz en ángulo frente al exterior de la garganta para resaltar la tráquea. Se abrió la boca y se visualizó la abertura de la vía aérea superior. El procedimiento varía para la suspensión húmeda y la administración de polvo seco de inhibidores de PDE4 y es como sigue.

Dosificación con suspensión húmeda: Se introdujo una cánula portex mediante una aguja de dosificación de metal roma que se había insertado cuidadosamente en la tráquea de la rata. Se administró la dosis a los animales intratraquealmente con vehículo o inhibidor de PDE4 mediante la aguja de dosificación con una nueva cánula interna para cada grupo de fármaco diferente. La formulación se dosificaba lentamente (10 segundos) en la tráquea utilizando una jeringa unida a la aguja de dosificación.

Dosificación con un polvo seco: el dispositivo de espita de tres vías y la aguja se insertaron en la tráquea de la rata hasta un punto establecido predeterminado localizado aproximadamente 1 cm por encima de la bifurcación primaria. Otro operador mantiene la aguja en la posición especificada mientras 2 x 4 ml de aire se libera a través de la espita de tres vías presionando la jeringa (coincidiendo idealmente con la inspiración del animal), con el deseo de expeler la cantidad del fármaco completo desde la espita. Después de la administración de la dosis, la aguja y la espita se retiran de la vía aérea y se cierra la espita para evitar que cualquier fármaco retenido se vaya de la espita. Después de administrar la dosis bien con suspensión húmeda o con polvo seco, entonces los animales se retiran de la mesa y se observan constantemente hasta que se recuperan de los efectos de la anestesia. Los animales se vuelven a introducir en jaulas y se les proporciona acceso libre a alimento y agua; se observan y se anota cualquier cambio de conducta inusual.

Exposición a LPS: aproximadamente después de 2 horas de la administración i. t. de la dosis con vehículo control o el inhibidor PFE4, las ratas se situaron en recipientes Perspex cerrados herméticamente y expuestos a un aerosol de LPS (concentración de nebulizador 150 $\mu\text{g}/\text{ml}$) durante 15 minutos. Se generaron los aerosoles de LPS mediante un nebulizador (DeVilbiss, Estados Unidos) y éste se dirigió a una cámara de exposición Perspex. Después de un período de exposición de LPS de 15 minutos, los animales se volvieron a las jaulas de estancia y se les permitió acceso libre tanto a la comida como al agua.

[En una realización alternativa, las ratas pueden exponerse a LPS menos de 2 horas después de la administración i. t. de dosis. En otra realización alternativa, las ratas pueden exponerse a LPS más de 2 horas (por ejemplo, aproximadamente 4 o aproximadamente 6 horas) después de la administración i. t. de la dosis mediante vehículo o inhibidor de PDE4, para probar si o no el inhibidor de PDE4 tiene una acción de larga duración (que no es esencial)].

Lavado brocoalveolar: 4 horas después de la exposición a LPS se sacrificaron los animales mediante sobredosis de pentobarbitona sódica (i.p.). Se introdujo en la tráquea una cánula de tubo de polipropileno y se lavaron los pulmones (limpieza) con 3 x 5 ml de solución salina tamponada con fosfato (25 unidades/ml) (abreviadamente PBS).

Recuentos de neutrófilos: las muestras del lavado broncoalveolar (abreviadamente BAL) se centrifugaron a 1300 rpm durante 7 minutos. Se retiró el sobrenadante y se resuspendió el sedimento celular resultante en 1 ml de PBS. Se preparó un portaobjetos de fluido de la resuspensión situando 100 μl de fluido BAL en soportes de citospina y después de centrifugaron 5000 rpm durante 5 minutos. Se dejó que los portaobjetos se secaran al aire y después se tiñeron con tinte de Leihmans (20 minutos) para permitir el recuento diferencial. También se contaron las células totales de la resuspensión. A partir de estos dos recuentos, se determinó el número total de neutrófilos en el BAL. Para una medición de la inhibición inducida por los inhibidores de PDE4 de la neutrofilia, se lleva a cabo una comparación del recuento de neutrófilos en ratas tratadas con vehículo y ratas tratadas con inhibidores de PDE4.

Mediante la variación de la dosis del inhibidor de PDE4 usado en la etapa de administración de dosis (por ejemplo, 0,2 ó 0,1 mg de inhibidor de PDE4 por kg de peso corporal, hacia abajo hasta por ejemplo 0,1 mg/kg), se puede generar una curva dosis-respuesta.

ES 2 331 119 T3

Ensayo *In Vivo* 4

Evaluación de Índice Terapéutico de los Inhibidores de PDE 4 en el hurón consciente

5 1.1 *Materiales*

Los siguientes materiales se usan para estos estudios:

10 Se preparan inhibidores de PDE4 para la administración oral (p.o.) disolviendo en un volumen fijo (1 ml) de acetona y después añadiendo cremofor a 20% del volumen final. Se evapora la acetona dirigiendo un flujo de gas nitrógeno en la solución. Una vez que se retira la acetona, la solución se completa hasta un volumen final con agua destilada. LPS se disuelve en solución salina tamponada con fosfato.

15 1.2 *Animales*

20 Machos de hurones (*Mustela Putorius Furo*, que pesan 1-2 kg) se transportan y se dejan aclimatar durante no menos de 7 días. La dieta comprende dieta C de SDS de alimento granulado proporcionada *ad lib* con alimento de gatos Whiskers™ proporcionado 3 veces a la semana. A los animales se les suministra agua de bebida de calidad animal pasteurizada que se cambia diariamente.

1.3 *Protocolo(s) Experimental(es)*

25 1.3.1 *Dosificación con inhibidores de PDE4*

Se administran inhibidores de PDE4 por vía oral (p.o.), usando un volumen de dosis de 1 ml/kg. Se dejan en ayunas a los hurones durante toda una noche pero se les deja acceder al agua. Los animales se administran por vía oral con vehículo o inhibidor de PDE 4 usando una aguja de dosificación de 15 cm que se pasa por debajo de la parte trasera de la garganta en el esófago. Después de la dosificación, los animales se regresan a las jaulas de estancia equipadas con puertas perspex para permitir la observación, y se proporciona acceso libre al agua. Los animales se observan de manera constante y se registran los episodios eméticos (arcadas y vómitos) o cambios conductuales. Se deja que los animales accedan a alimento 60-90 minutos después de la dosificación p.o..

35 1.3.2 *Exposición a LPS*

40 Treinta minutos después de la dosificación oral con el compuesto o vehículo control, se colocan los hurones en recipientes sellados de perspex y se expusieron a un aerosol de LPS (30 µg/ml) durante 10 minutos. Se general los aerosoles de LPS mediante un nebulizador (DeVilbiss, ESTADOS UNIDOS) y se dirige a la cámara de exposición perspex. Después de un período de exposición de 10 minutos, the los animales se regresan a las jaulas y se les deja acceso libre al agua, y en una última fase, continúa la observación general de los animales durante un período de al menos 2,5 horas después de la dosificación. Se registran todos los episodios eméticos y cambios de conducta.

45 1.3.3 *Lavado Broncoalveolar y recuento de células*

50 Seis horas después de la exposición de LPS los animales se sacrifican mediante una sobredosis de pentobarbitona de sodio administrada por vía intraeritoneal. Después se introduce una cánula en la tráquea con tubo de polipropileno y se lavan los pulmones dos veces con 20 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) (10 unidades/ml) Las muestras de lavado broncoalveolar (BAL) se centrifugan a 1300 rpm durante 7 minutos. Se retira el sobrenadante y el sedimento de células resultante se vuelve a suspender en 1 ml de PBS. Se prepara una mancha de fluido resuspendido y se tiñe con tinte Leishmans para permitir el recuento de célula diferencial. Se realiza un recuento de célula total usando la muestra resuspendida restante. A partir de esto, se determina el número total de neutrófilos en la muestra BAL.

1.3.4 *Lecturas farmacodinámicas*

60 Se registran los siguientes parámetros:

a) % de inhibición de neutrofilia pulmonary inducida por LPS para determinar la dosis de inhibidor de PDE4 que proporciona un 50% de inhibición (D50).

65 b) episodios eméticos - el número de vómitos y arcadas se cuentan para determinar la dosis de inhibidor de PDE4 que proporciona una incidencia de 20% de emesis (D20).

ES 2 331 119 T3

c) un índice terapéutico (TI), que usa este ensayo, se calcula después para cada inhibidor de PDE4 usando la siguiente ecuación:

$$\text{Índice terapéutico (TI)} = \frac{\text{Incidencia de D20 incidente de emesis}}{\text{Inhibición de D20 de neutrofilia}}$$

Hay que observar que el índice terapéutico (TI) calculado usando este ensayo 4 *in vivo* es a menudo diferente significativamente a, y a menudo de, el calculado usando los ensayos 1 + 2 de inflamación oral de rata y alimentación pica. El cálculo de TI usando el inhibidor de PDE4 roflumilast en este ensayo 4 es: D20 para emesis = 0,5 mg/kg p.o., D50 para neutrofilia = 0,49 mg/kg p.o., TI = 1,02.

Ejemplos

Los diversos aspectos de la invención se describirán a continuación con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son meramente ilustrativos y no se consideran como limitación del alcance de la presente invención. En esta sección, “Intermedios” representan las síntesis de compuestos intermedios pretendidos para uso en la síntesis de los “Ejemplos” y “Ejemplos de Referencia”.

Abreviaturas usadas en esta memoria descriptiva:

DMSO	dimetilsulfóxido
DCM	diclorometano
EtOAc	acetate de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
DMF	dimetilformamida
MeOH	metanol
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
SPE	extracción en fase sólida
NMR	resonancia magnética nuclear (en la que: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, dd = doblete de dobletes, m = multiplete, H = número de protones)
LCMS	cromatografía líquida/espectroscopía de masas
TLC	cromatografía en capa fina
BEMP	2- <i>t</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosfazina
EDC	clorhidrato de 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-ilo)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HBTU	hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HOBT	hidroxibenzotriazol
h	horas
DIPEA	diisopropiletilamina (abreviadamente ¹ Pr ₂ NEt)
T _{RET}	tiempo de retención
THF	tetrahidrofurano
Reactivo de Lawesson	2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro
Temperatura ambiente	

ES 2 331 119 T3

está usualmente en el intervalo entre aproximadamente 20 y aproximadamente 25°C.

Procedimientos de máquina usados en la presente invención:

LCMS (cromatografía líquida/espectroscopía de masas)

Espectrómetro de masas Waters ZQ que funciona en modo de electropulverización iónica positiva, intervalo de masas 100-1000 amu.

Longitud de onda UV: 215-330 nM

Columna: 3,3 cm x 4,6 mm ID, 3 μ m ABZ + PLUS

Caudal: 3 ml/min

Volumen de inyección: 5 μ l

Disolvente A: 95% de acetonitrilo + 0,05% de ácido fórmico

Disolvente B: 0,1% de ácido fórmico + acetato de amonio 10 mMolar

Gradiente: 0% de A/0,7 min, 0-100% de A/3,5 min, 100% de A/1,1 min, 100-0% de A/0,2 min

HPLC de autopurificación de masa dirigida

La columna de purificación utilizada fue una Supelcosil ABZplus (10 cm x 2,12 cm) (usualmente 10 cm x 2,12 cm x 5 μ m).

Longitud de onda UV: 200-320 nM

Flujo: 20 ml/min

Volumen de inyección: 1 ml; o más preferiblemente 0,5 ml

Disolvente A: 0.1% de ácido fórmico

Disolvente B: 95% de acetonitrilo + 5% de ácido fórmico; o más usualmente 99,95% de acetonitrilo + 0,05% de ácido fórmico

Gradiente: 100% de A/1 min, 100-80% de A/9 min, 80-1% de A/3,5 min, 1% de A/1,4 min, 1-100% de A/0,1 min.

Intermedios, ejemplos y ejemplos de referencia

Todos los reactivos no detallados en el texto más adelante están comercialmente disponibles de proveedores establecidos tal como Sigma-Aldrich. Las direcciones de los proveedores para algunos de los materiales de partida mencionados en intermedios y ejemplos más adelante son como sigue:

- ABCR GmbH & CO. KG, P.O. Box 21 01 35, 76151 Karlsruhe, Alemania

- Aceto Color Intermedios (nombre de catálogo), Aceto Corporation, One Hollow Lane, Lake Success, NY, 11042-1215, Estados Unidos

- Acros Organics, A Division of Fisher Scientific Company, 500 American Road, Morris Plains, NJ 07950, Estados Unidos

- Apin Chemicals Ltd., 82 C Milton Park, Abingdon, Oxon OX14 4RY. Reino Unido

- Apollo Scientific Ltd., Unit 1A, Bingswood Industrial Estate, Whaley Bridge, Derbyshire SK23 7LY, Reino Unido

- Aldrich (nombre de catálogo), Sigma-Aldrich Company Ltd., Dorset, Reino Unido, teléfono: +44 1202 733114; Fax: +44 1202 715460; ukcustsv@eurnotes.sial.com; o

- Aldrich (nombre de catálogo), Sigma-Aldrich Corp., P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178-9916, Estados Unidos; teléfono: 314-771-5765; fax: 314-771-5757; custserv@sial.com; o

ES 2 331 119 T3

- Aldrich (nombre de catálogo), Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Munich, Alemania; teléfono: +49 89 6513 0; Fax: +49 89 6513 1169; deorders@eurnotes.sial.com.

- 5 - Alfa Aesar, A Johnson Matthey Company, 30 Bond Street, Ward Hill, MA 01835-8099, Estados Unidos
- Array Biopharma Inc., 1885 33rd Street, Boulder, CO 80301, Estados Unidos
- AstaTech, Inc., 8301 Torresdale Ave., 19C, Filadelfia, PA 19136, Estados Unidos
- 10 - Austin Chemical Company, Inc., 1565 Barclay Blvd., Buffalo Grove, IL 60089, Estados Unidos
- Avocado Research, Shore Road, Port of Heysham Industrial Park, Heysham Lancashire LA3 2XY, Reino Unido
- Bayer AG, Business Group Basic y Fine Chemicals, D-51368 Leverkusen, Alemania
- 15 - Berk Univar plc, Berk House, P.O.Box 56, Basing View, Basingstoke, Hants RG21 2E6, Reino Unido
- Butt Park Ltd., Braysdown Works, Peasedown St. John, Bath BA2 8LL, Reino Unido
- 20 - Chemical Building Blocks (nombre de catálogo), Ambinter, 46 quai Louis Bleriot, Paris, F-75016, Francia
- ChemBridge Europe, 4 Clark's Hill Rise, Hampton Wood, Evesham, Worcestershire WR11 6FW, Reino Unido
- ChemService Inc., P.O.Box 3108, West Chester, PA 19381, Estados Unidos
- 25 - Combi-Blocks Inc., 7949 Silverton Avenue, Suite 915, San Diego, CA 92126, Estados Unidos
- Dynamit Nobel GmbH, Alemania; also available from: Saville Whittle Ltd (agents en el Renio Unido UK de Dynamit Nobel), Vickers Street, Manchester M40 8EF, Reino Unido
- 30 - E. Merck, Alemania; o E. Merck (Merck Ltd), Hunter Boulevard, Magna Park, Lutterworth, Leicestershire LE17 4XN, Reino Unido
- Esprit Chemical Company, Esprit Plaza, 7680 Matoaka Road, Sarasota, FL 34243, Estados Unidos
- 35 - Exploratory Library (nombre de catálogo), Ambinter, 46 quai Louis Bleriot, Paris, F-75016, Francia
- Fluka Chemie AG, Industriestrasse 25, P.O. Box 260, CH-9471 Buchs, Suiza
- 40 - Fluorochem Ltd., Wesley Street, Old Glossop, Derbyshire SK13 7RY, Reino Unido
- ICN Biomedicals, Inc., 3300 Hyland Avenue, Costa Mesa, CA 92626, Estados Unidos
- Interchim Intermediates (nombre de catálogo), Interchim, 213 Avenue Kennedy, BP 1140, Montlucon, Cedex, 45 03103, Francia
- Key Organics Ltd., 3, Highfield Industrial Estate, Camelford, Cornwall PL32 9QZ, Reino Unido
- Lancaster Synthesis Ltd., Newgate, White Lund, Morecambe, Lancashire LA3 3DY, Reino Unido
- 50 - Manchester Organics Ltd., Unit 2, Ashville Industrial Estate, Sutton Weaver, Runcorn, Cheshire WA7 3PF, Reino Unido
- Matrix Scientific, P.O. Box 25067, Columbia, SC 29224-5067, Estados Unidos
- 55 - Maybridge Chemical Company Ltd., Trevillet, Tintagel, Cornwall PL34 0HW, Reino Unido
- Maybridge Reactive Intermedios (nombre de catálogo), Maybridge Chemical Company Ltd., Trevillet, Tintagel, Cornwall PL34 0HW, Reino Unido
- 60 - MicroChemistry Building Blocks (nombre de catálogo), MicroChemistry-RadaPharma, Shosse Entusiastov 56, Moscow, 111123, Rusia
- Miteni S.p.A., Via Mecenate 90, Milano, 20138, Italia
- 65 - Molecular Devices Corporation, Sunnydale, CA, Estados Unidos
- N.D. Zelinsky Institute, Organic Chemistry, Leninsky prospect 47, 117913 Moscú B-334, Rusia

ES 2 331 119 T3

- 10 - Optimer Building Block (nombre de catálogo), Array BioPharma, 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, Estados Unidos
- 5 - Peakdale Molecular Ltd., Peakdale Science Park, Sheffield Road, Chapel-en-le-Frith, High Peak SK23 0PG, Reino Unido
- Pfaltz & Bauer, Inc., 172 East Aurora Street, Waterbury, CT 06708, Estados Unidos
- 10 - Rare Chemicals (nombre de catálogo), Rare Chemicals GmbH, Schulstrasse 6, 24214 Gettorf, Alemania
- SALOR (nombre de catálogo) (Sigma Aldrich Library of Rare Chemicals), Aldrich Chemical Company Inc, 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, Estados Unidos
- 15 - Sigma (nombre de catálogo), Sigma-Aldrich Corp., P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178-9916, Estados Unidos; véase "Aldrich" anterior, para otras direcciones que no sean de Estados Unidos y otros detalles de contacto
- SIGMA-RBI, One Strathmore Road, Natick, MA 01760-1312, Estados Unidos
- 20 - Synchem OHG Heinrich-Plett-Strasse 40, Kassel, D-34132, Alemania
- Syngene International Pvt Ltd, Hebbagodi, Hosur Road, Bangalore, India.
- TCI America, 9211 North Harborage Street, Portland, OR 97203, Estados Unidos
- 25 - TimTec Building Blocks A, TimTec, Inc., P O Box 8941, Newark, DE 19714-8941, Estados Unidos
- Trans World Chemicals, Inc., 14674 Southlawn Lane, Rockville, MD 20850, Estados Unidos
- 30 - Ubichem PLC, Mayflower Close, Chandlers Ford Industrial Estate, Eastleigh, Hampshire SO53 4AR, Reino Unido
- Ultrafine (UFC Ltd.), Synergy House, Guildhall Close, Manchester Science Park, Manchester M15 6SY, Reino Unido

35

(Tabla pasa a página siguiente)

40

45

50

55

60

65

ES 2 331 119 T3

Tabla de Intermedios

Número de intermedio	Nombre
1	4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
2	4-etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
3	1-metil-4-etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
4	1-bencil-4-etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
5	4-cloro-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
6	1-Acetil-4-aminopiperidina
7	1-Metil-4-aminopiperidina
8	4-Aminotetrahidropirano
8A	Clorhidrato de tetrahidro-2H-piran-4-amina = Clorhidrato de 4-aminotetrahidropirano
9	4-Toluensulfonato de (R)-(+)-3-amino tetrahidrofurano
10	4-Toluensulfonato de (S)-(-)-3-amino tetrahidrofurano
11	Tetrahidro-2H-tiopiran-4-amina
12	Tetrahidro-3-tiofenamina
13	1,1-dióxido de clorhidrato de tetrahidro-3-tiofenamina
14	Clorhidrato de tetrahidro-2H-tiopiran-4-amina-1,1-dióxido
15	Ácido 4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico
16	Cloruro de 4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbonilo
17	N-Bencil-4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
18	4-Cloro-1-etil-N-(2-etilbutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
19	4-Cloro-1-etil-N-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
20	4-Cloro-N-ciclopentil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
21	4-Cloro-1-etil-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina
22	4-Cloro-1-etil-N-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

ES 2 331 119 T3

23	4-Cloro-1-etil-N-propil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
24	4-Cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
25	4-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
26	Ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico
27	Cloruro de 4-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbonilo
28	N-Bencil-4-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
29	4-Cloro-1-metil-N-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
30	4-Cloro-1-metil-N-(2-etilbutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
31	4-Cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
32	1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
33	Ácido 1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico
34	1-Etil-4-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilamino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
35	1-Etil-4-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilamino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
36	1-Etil-4-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
37	1-Etil-4-(tetrahidrotien-3-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
38	Etil 4-(ciclopropilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
39	Etil 4-[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)amino]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
40	4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo

ES 2 331 119 T3

41	Ácido 1-etil-4-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ilamino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico
42	Étilo Ácido 1-etil-4-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ilamino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico
43	Ácido 1-etil-4-(tetrahydro-2H-tiopian-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico
44	Ácido 1-etil-4-(tetrahydro-2H-tiopian-3-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico
45	Ácido 4-(ciclopropilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico
46	Ácido 4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopian-3-il)amino]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico
47	Ácido 4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopian-4-il)amino]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico
48	4-(Ciclohexilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
49	Ácido 4-(ciclohexilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico
50	Ácido 1-n-propil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico
51	4-Cloro-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
52	Ácido 4-(ciclohexilamino)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico
53	Ácido 1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico
54	Clorhidrato de 4-aminociclohexanona
76	Ácido 1-Etil-4-[(1SR,3RS)-3-hidroxiciclohexil]amino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico

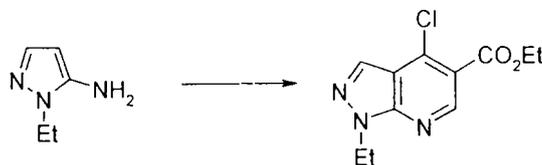
ES 2 331 119 T3

Intermedio 1

4-Cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo

5 Preparado a partir 5-amino-1-etil pirazol comercialmente disponible como describen G. Yu y col., en *J. Med Chem.*, 2001, 44, 1025-1027:

10

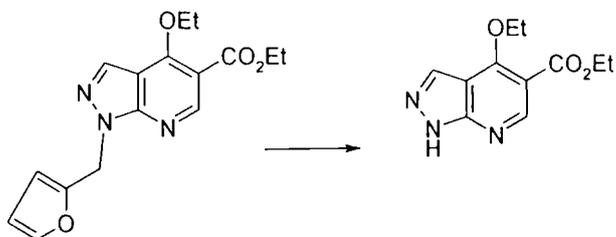


15 Intermedio 2

4-Etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo

20 Se puede preparar mediante escisión oxidante (SeO_2) del derivado 1-furanilmetil, como describen T. M. Bare y col., en *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 2561-2573, (con referencia adicional a Zuleski, F. R., Kirkland, K. R., Melgar, M. D.; Malbica, *J. Drug. Metab. Dispos.*, 1985, 13, 139)

25



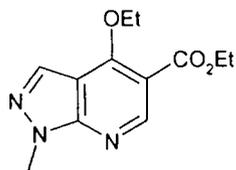
30

Intermedio 3

35

1-Metil-4-etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo

40



45

50

Una mezcla de intermedio 2 (0,47 g) y carbonato potásico anhidro (0,83 g) (previamente secado por calor a 100°C) en dimetilformamida anhidra (abreviadamente DMF) (4 ml) se trató con yodometano (0,26 ml) y se agitó vigorosamente durante 3 h. Después se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a vacío para proporcionar un aceite residual, que se repartió entre diclorometano (abreviadamente DCM) (25 ml) y agua (25 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM adicional (2x25 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron hasta un aceite naranja que se aplicó a un cartucho de SPE (sílice, 20 g). Se eluyó el cartucho secuencialmente con EtOAc: gasolina (1:4, 1:2 y 1:1), después cloroformo: metanol (49:1, 19:1 y 9:1). Las fracciones que contenían el material deseado se reunieron y se concentraron a vacío para proporcionar el intermedio 3 (0,165 g). LCMS mostró $\text{MH}^+ = 250$; $T_{\text{RET}} = 2,59$ min.

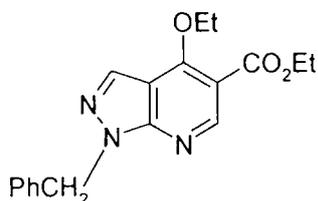
55

Intermedio 4

60

1-Bencil-4-etoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo

65

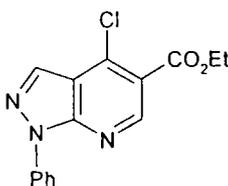


ES 2 331 119 T3

Una mezcla de Intermedio 2 (0,47 g) y carbonato potásico anhidro (0,83 g) (previamente secado por calor a 100°C) en DMF anhidro (4 ml) se trató con bromuro de bencilo (0,72 g) después se agitó vigorosamente y se calentó a 55°C durante 4,5 h. Se dejó enfriar la mezcla, después se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un aceite residual, que se repartió entre DMC (25 ml) y agua (25 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DMC adicional (25 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron hasta un sólido aceitoso amarillo que se disolvió en DMC y se aplicó a un cartucho de SPE (sílice, 20 g). Se eluyó el cartucho con un gradiente de EtOAc: gasolina (1:4, 1:2 y 1:1) después cloroformo: metanol (49:1, 19:1 y 9:1). Las fracciones que contenían el material deseado se reunieron y se concentraron a vacío para proporcionar el intermedio 4 (0,33 g). LCMS mostró $MH^+ = 326$; $T_{RET} = 3,24$ min.

Intermedio 5

4-Cloro-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo

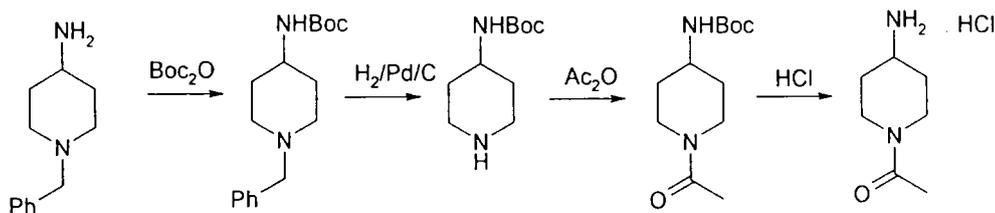


Una mezcla de 5-amino-1-fenilpirazol (2,0 g) y malonato de dietiletoximetileno (2,54 ml) se calentó en condiciones de Dean Stark a 120°C durante 16 h. Se enfrió la solución, después se añadió oxiclórico de fósforo (16 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 20 h adicionales. Se retiró el exceso de oxiclórico de fósforo a vacío y se repartió el residuo entre éter dietílico y agua, procediendo con extrema precaución en la adición de agua. Se lavó la fase etérea con agua adicional, después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío para proporcionar 4-cloro-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo (2,09 g). LCMS mostró $MH^+ = 302$; $T_{RET} = 3,80$ min.

Intermedio 6

1-Acetil-4-aminopiperidina

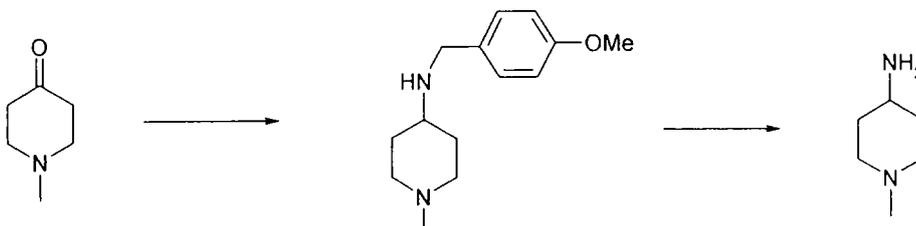
Preparado a partir de N1-bencil-4-aminopiperidina disponible comercialmente como describen Yamada *et al.*, en el documento WO 00/42011:



Intermedio 7

1-Metil-4-aminopiperidina

Preparado a partir de N-metil-4-piperidona disponible comercialmente como describen C. M. Andersson *et al.*, en el documento WO01/66521:



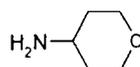
ES 2 331 119 T3

Intermedio 8

4-Aminotetrahidropirano

5 Disponible comercialmente de Combi-Blocks Inc., 7949 Silverton Avenue, Suite 915, San Diego, CA 92126, Estados Unidos (CAS 38041-19-9)

10



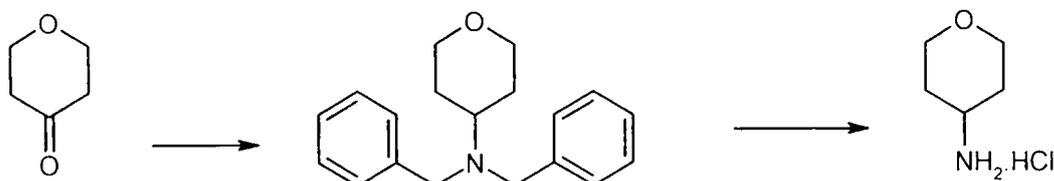
15

Intermedio 8A

Clorhidrato de tetrahidro-2H-piran-4-amina = Clorhidrato de 4-aminotetrahidropirano

20

25



Fase 1

30

N,N-dibenciltetrahidro-2H-piran-4-amina

35

Se añadieron dibencilamina (34,5 g) y ácido acético (6,7 ml) a una solución agitada de tetrahidro-4H-piran-4-ona (16,4 g, comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) en diclorometano (260 ml) entre 0°C y 5°C. Después de 2,5 h entre 0°C y 5°C, se añadió por partes triacetoxiborohidruro de sodio (38,9 g), y se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se lavó la mezcla de reacción sucesivamente con hidróxido sódico 2 M (200 ml y 50 ml), agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), después se secó y se evaporó para proporcionar un aceite amarillo (45 g). Se agitó este aceite con metanol (50 ml) a 4°C durante 30 minutos para proporcionar el producto en forma de un sólido blanco (21,5 g). LCMS mostró MH⁺ = 282; T_{RET} = 1,98 min.

40

Fase 2

45

Clorhidrato de tetrahidro-2H-piran-4-amina

50

N,N-dibenciltetrahidro-2H-piran-4-amina (20,5 g) se disolvió en etanol (210 ml) y se hidrogenó en catalizador de 10% de paladio sobre carbono (4 g) a 100 psi (1448,3 kPa) durante 72 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y se ajustó el filtrado hasta pH 1 con cloruro de hidrógeno 2M en éter dietílico. La evaporación de los disolventes proporcionó un sólido que se trituró con éter dietílico para proporcionar el producto en forma de un sólido blanco (9,23 g). ¹H NMR (400 MHz en d₆-DMSO, 27°C, δ ppm) 8,24 (sa, 3H), 3,86 (dd, 12, 4Hz, 2H), 3,31 (dt, 2, 12Hz, 2H), 3,20 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,55 (dc, 4, 12Hz, 2H).

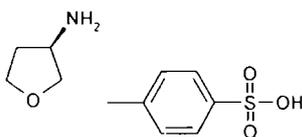
55

Intermedio 9

4-Toluensulfonato de R-(+)-3-amino tetrahydrofurano

Comercialmente disponible de Fluka Chemie AG, Alemania (CAS 111769-27-8)

60



65

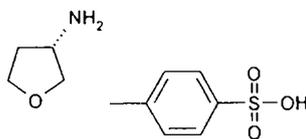
ES 2 331 119 T3

Intermedio 10

4-Toluensulfonato de (S)-(-)-3-amino tetrahidrofurano

5 Comercialmente disponible de E. Merck, Germany; o de E. Merck (Merck Ltd), Hunter Boulevard, Magna Park, Lutterworth, Leicestershire LE17 4XN, Reino Unido (CAS 104530-80-5)

10



15

Intermedio 11

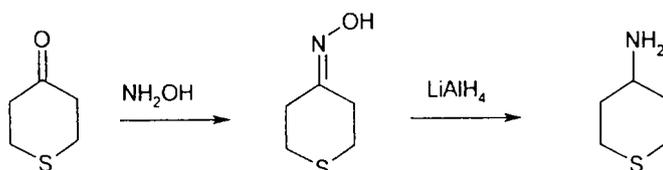
Tetrahidro-2H-tiopiran-4-amina

20

Preparado a partir de tetrahidrotiopiran-4-ona comercialmente disponible como describen Subramanian y col., *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 4376-4383. La preparación posterior de la sal clorhidrato se puede llevar a cabo mediante medios convencionales.

25

30



35

Intermedio 12

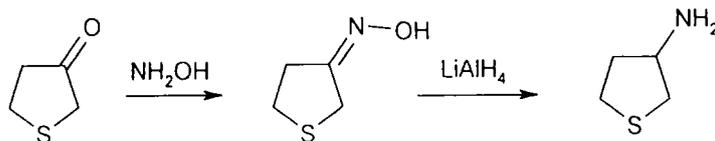
Tetrahidro-3-tiofenamina

40

Preparado de una manera análoga al Intermedio 11 a partir de tetrahidrotiofen-4-ona comercialmente disponible. La formación de oxima la describen Grigg y col., *Tetrahedron*, 1991, 47, 4477-4494 y la reducción de oxima Unterhalt y col., *Arch. Pharm.*, 1990, 317-318.

45

50



Intermedio 13

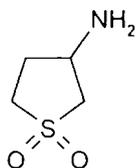
1,1-dióxido de clorhidrato de tetrahidro-3-tiofenamina

55

Comercialmente disponible de Biblioteca de productos químicos raros (abreviadamente SALOR) Sigma Aldrich (CAS-6338-70-1). La preparación de la sal clorhidrato de la amina se puede llevar a cabo mediante medios convencionales.

60

65



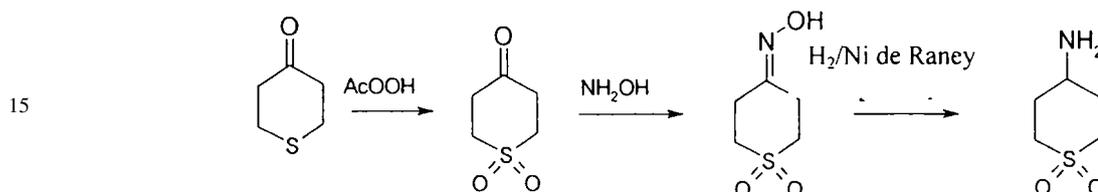
ES 2 331 119 T3

Intermedio 14

Clorhidrato de tetrahidro-2H-tiopiran-4-amina-1,1-dióxido

5 Preparado de una manera análoga al intermedio 11 a partir de tetrahidrotiofen-4-ona comercialmente disponible. La oxidación a 1,1-dioxo-tetrahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-ona la describen Rule y col., en *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 1665-1673. La formación de oxima la describen Truce y col., en *J. Org. Chem.*, 1957, 617, 620 y la reducción de oxima Barkenbus y col., *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 3866. La preparación posterior de la sal clorhidrato de la amina se puede llevar a cabo mediante medios convencionales.

10

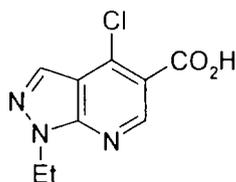


20 Intermedio 15

Ácido 4-cloro-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridina-5-carboxílico

25

30



35

Una solución del intermedio 11 (3,5 g) en dioxano (28 ml) se trató con hidróxido potásico (6,3 g) como una solución en agua (20 ml). Se agitó la mezcla durante 2 h, después se concentró a vacío, se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo. Se separaron las fases, se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, después se concentró a vacío para proporcionar el intermedio 15 en forma de un sólido blanco (2,4 g). LCMS mostró $MH^+ = 226$; $T_{RET} = 2,62$ min.

40 Intermedio 17

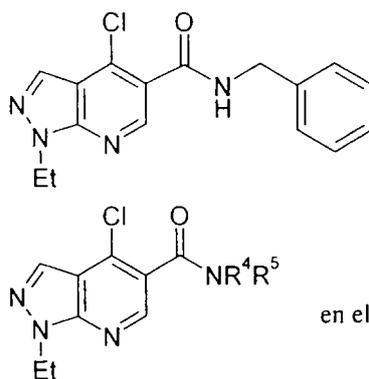
N-Bencil-4-cloro-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridina-5-carboxamida

45

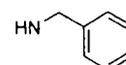
50

55

Es decir, el intermedio 17 es:



en el que $NR^4R^5 =$



60

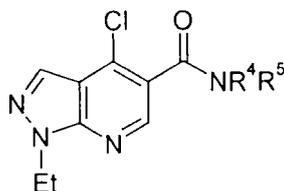
Se secó el intermedio 15 (3,5 g) sobre pentóxido de fósforo durante 1 h, después se trató con cloruro de tionilo (47 g). Se agitó la mezcla y se calentó a 75°C durante 1,3 h. Se retiró el exceso de cloruro de tionilo a vacío y el aceite residual formó un azeótropo con diclorometano (DCM) para proporcionar el intermedio 16, que se presumió que era el cloruro de ácido del intermedio 15, en forma de un sólido blanco (3,3 g).

65

Se disolvió el intermedio 16 (0,473 g) en tetrahidrofurano (THF) (4 ml) y se trató con N,N-diisopropiletilamina (abreviadamente DIPEA) (0,509 ml), después con bencilamina (0,209 g) y se agitó la mezcla en nitrógeno durante 0,5 h. Se concentró la mezcla a vacío, después se repartió entre diclorometano y agua. Se separaron las fases y las orgánicas se concentraron a vacío para proporcionar el intermedio 17 (0,574 g). LCMS mostró $MH^+ = 315$; $T_{RET} = 2,90$ min.

ES 2 331 119 T3

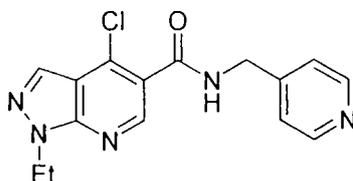
De manera similar se prepararon los siguientes:



	NR ⁴ R ⁵	Reactivo de amina	Ion MH ⁺	T _{RET} (min)
5				
10				
15		2-Etil-N-butilamina	309	3,07
20		4-Fluoroanilina	319	3,08
25		Ciclopentilamina	293	2,76
		Pirrolidina	279	2,46

Intermedio 22

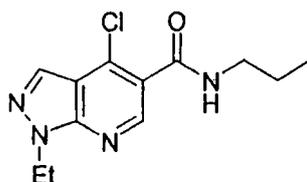
4-Cloro-1-etil-N-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



El cloruro de ácido del intermedio 16 se sintetizó a partir del intermedio 15 usando el procedimiento anterior mostrado para el intermedio 17. El intermedio 16 (0,473 g) se disolvió en THF (4 ml) y se trató con diisopropiletilamina (abreviadamente DIPEA) (0,509 ml), después con 4-(aminometil)piridina (0,211 g) y se agitó la mezcla en nitrógeno durante 0,5h. Se concentró la mezcla a vacío, después se repartió entre DCM y agua. Se separaron las fases y las orgánicas se concentraron a vacío, después se aplicaron a un cartucho de SPE (sílice, 10 g) que se eluyó con un gradiente de ciclohexano: EtOAc (2:1 incrementando progresivamente hasta 0:1), seguido de MeOH: EtOAc (5:95, después 10:90). Se reunieron las fracciones que contenían el material deseado se concentraron para proporcionar el intermedio 22 (0,086 g). LCMS mostró MH⁺ = 316; T_{RET} = 1,84 min.

Intermedio 23

4-Cloro-1-etil-N-n-propil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



El cloruro de ácido del intermedio 16 se sintetizó a partir del intermedio 15 usando el procedimiento anterior mostrado para el intermedio 17. Se disolvió el intermedio 16 (0,473 g) en THF (4 ml) y se trató con DIPEA (0,509 ml), después con n-propilamina (0,115 g) y se agitó la mezcla en nitrógeno durante 0,5 h. Después se añadió una porción adicional de n-propilamina (0,023 g) y se agitó de forma continuada durante 18 h. Se concentró la mezcla a vacío, después se repartió entre DCM y agua. Se separaron las fases y las orgánicas se concentraron a vacío para proporcionar el intermedio 23 (0,405 g). LCMS mostró MH⁺ = 267; T_{RET} = 2,54 min.

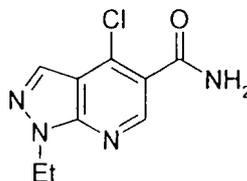
ES 2 331 119 T3

Intermedio 24

4-Cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

5

10



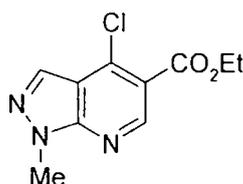
15 El cloruro de ácido del intermedio 16 se sintetizó a partir del intermedio 15 utilizando el procedimiento anterior
mostrado para el intermedio 17. Se disolvió el intermedio 16 (0,30 g) en THF (3 ml) y se trató con una solución de
amoniaco 0,5 M en dioxano (4,92 ml). Se agitó la mezcla en nitrógeno durante 18 h. Se añadió una porción adicional
de amoniaco 0,5 M en dioxano (4,92 ml) y se agitó de una manera continuada durante 72 h. Se concentró la mezcla a
vacío y se repartió el residuo entre DCM y solución de hidróxido sódico 2 M. Se separaron las fases y las orgánicas se
20 concentraron a vacío para proporcionar el intermedio 24 (0,278 g). LCMS mostró $MH^+ = 225$; $T_{RET} = 2,10$ min.

Intermedio 25

4-Cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo

25

30



35 Una mezcla de 5-amino-1-metilpirazol (4,0 g) y malonato de dietiletoximetileno (9,16 ml) se calentó a 150°C en
condiciones de Dean Stark durante 5 h. Se añadió cuidadosamente oxiclورو de fósforo (55 ml) a la mezcla y se
calentó la solución resultante a 130°C a reflujo durante 18 h. Se concentró la mezcla a vacío, después se enfrió el
aceite residual en un baño de hielo y se trató cuidadosamente con agua (100 ml) (precaución: exotermia). Se extrajo la
mezcla resultante con DCM (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y
40 se concentraron a vacío. El sólido resultante se purificó mediante una cromatografía de Biotage (sílice, 90 g), eluyendo
con Et₂O: gasolina (1:3). Las fracciones que contenían el material deseado se reunieron y se concentraron a vacío para
proporcionar el intermedio 25 (4,82 g). LCMS mostró $MH^+ = 240$; $T_{RET} = 2,98$ min.

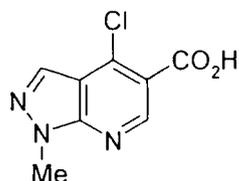
45

Intermedio 26

Ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico

50

55



60 Una solución de intermedio 25 (4,0 g) en dioxano (30 ml) se trató con hidróxido potásico (7,54 g) en forma de una
solución en agua (20 ml). Se agitó la mezcla durante 16 h, después se diluyó con agua (150 ml) y se acidificó hasta
pH 3 con ácido clorhídrico acuoso 5 M. Se agitó la mezcla en un baño de hielo durante 15 min, después se recogió
mediante filtración, se lavó con agua fría y se secó a vacío sobre pentóxido de fósforo para proporcionar el intermedio
26 en forma de un sólido blanco (2,83 g). LCMS mostró $MH^+ = 212$; $T_{RET} = 2,26$ min.

65

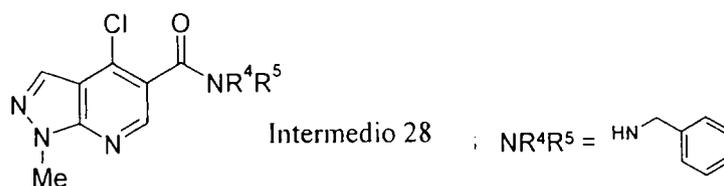
ES 2 331 119 T3

Intermedio 28

N-Bencil-4-cloro-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carboxamida

5

10



15

El intermedio 26 (2,5 g) (previamente seco sobre pentóxido de fósforo) se trató con cloruro de tionilo (25 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 1 hora. Se retiró el exceso de cloruro de tionilo a vacío para proporcionar el intermedio 27, que se presumió que era el derivado de cloruro de ácido del intermedio 26, en forma de un sólido blanco (2,7 g).

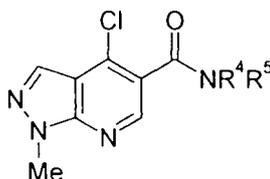
20

El intermedio 27 (0,68 g) se disolvió en THF (10 ml) y se trató con DIPEA (0,77 ml), después con bencilamina (0,339 g) y se agitó la mezcla en nitrógeno durante 3 h. Se concentró la mezcla a vacío, después se repartió entre DCM (20 ml) y agua (10 ml). Se separaron las fases y las orgánicas se concentraron a vacío para proporcionar el intermedio 28 (0,90 g). LCMS mostró $MH^+ = 301$; $T_{RET} = 2,72$ min.

25

De manera similar se prepararon los siguientes:

30



35

40

	NR^4R^5	Reactivo de amina	Ion MH^+	T_{RET} (min)
Intermedio 29		4-Fluoroanilina	305	2,91
Intermedio 30		2-Etil-N-butilamina	295	2,97

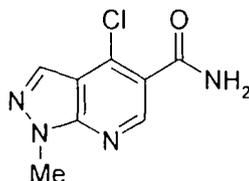
45

Intermedio 31

4-Cloro-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carboxamida

50

55



60

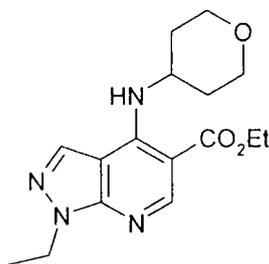
El cloruro de ácido del intermedio 27 se sintetizó a partir del intermedio 26 utilizando el procedimiento anterior mostrado para el intermedio 28. Después el intermedio 27 (0,68 g) se trató con una solución 0,5 M de amoníaco en dioxano (17,7 ml). Después se añadió isopropiletilamina (0,51 ml) y se agitó la mezcla durante 21h. Después la mezcla se repartió entre DCM (100 ml) y agua (30 ml). Se retiró un sólido insoluble mediante filtración, se lavó con agua (20 ml) y se secó a vacío sobre pentóxido de fósforo para proporcionar el intermedio 31 (0,544 g). LCMS mostró $MH^+ = 211$; $T_{RET} = 1,84$ min.

65

ES 2 331 119 T3

Intermedio 32 (= ejemplo 3)

1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo

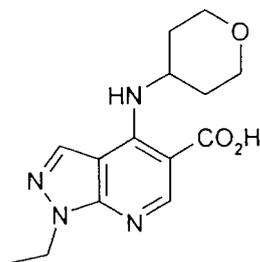


El intermedio 1 (0,20 g) y trietilamina (0,55 ml) se suspendieron en etanol (8 ml) y se añadió 4-aminotetrahidropirano (0,088 g). Se agitó la mezcla en nitrógeno, se calentó a 80°C durante 16 h, después se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y agua. Se separaron las fases y la fase orgánica se cargó directamente en un cartucho de SPE (sílice, 5 g) que se eluyó secuencialmente con: (i) DCM, (ii) DCM: Et₂O (2:1), (iii) DCM: Et₂O (1:1), (iv) Et₂O y (v) EtOAc. Las fracciones que contenían el material deseado se reunieron y se concentraron a vacío para proporcionar el intermedio 32 (0,21 g). LCMS mostró MH⁺ = 319; T_{RET} = 2,93 min.

En una realización alternativa, el Intermedio 32 (= ejemplo 3) se puede preparar como se describe más adelante en el “Ejemplo 3”, en particular de acuerdo con el ejemplo 3, Procedimiento B” más adelante.

Intermedio 33

Ácido 1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico



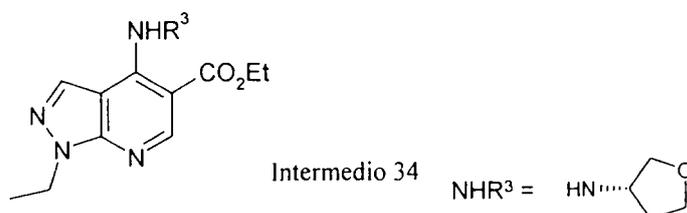
Una solución del intermedio 32 (0,21 g) en etanol: agua (95:5, 10 ml) se trató con hidróxido sódico (0,12 g). Se calentó la mezcla a 50°C durante 8 h, después se concentró a vacío, se disolvió en agua y se acidificó hasta pH 4 con ácido acético. Se retiró el sólido blanco resultante mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar el intermedio 33 en forma de un sólido blanquecino (0,156 g). LCMS mostró MH⁺ = 291; T_{RET} = 2,11 min.

Una preparación alternativa del intermedio 33 es como sigue:

Una solución del intermedio 32 (ejemplo 3) (37,8 g) en etanol: agua (4:1, 375 ml) se trató con hidróxido de sodio (18,9 g). Se calentó la mezcla a 50°C durante 5 h, después se concentró a vacío, se disolvió en agua, y se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico acuoso (2M). Se retiró el sólido blanco resultante mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar el intermedio 33 en forma de un sólido blanquecino (29,65 g). LCMS mostró MH⁺ = 291; T_{RET} = 2,17 min.

Intermedio 34 (= ejemplo 8)

1-Etil-4-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilamino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo



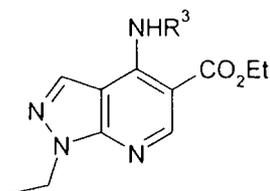
Intermedio 34



ES 2 331 119 T3

El intermedio 1 (0,05 g) y 4-toluenosulfonato de (S)-(-)-3-aminotetrahidrofurano (0,052 g) se suspendieron en etanol (1 ml) y se añadió trietilamina (0,14 ml). Se agitó la mezcla en nitrógeno y se calentó a 80°C durante 24 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se retiró el etanol mediante evaporación en una corriente de nitrógeno y se repartió el residuo entre DCM (2 ml) y agua (1,5 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se concentró hasta sequedad. La purificación se llevó a cabo usando un cartucho de SPE (sílice, 5 g), eluyendo con un gradiente de EtOAc: ciclohexano; (1:16 después, 1:8, 1:4, 1:2, 1:1 y 1:0). Las fracciones que contenían el material deseado se reunieron y se concentraron a vacío para proporcionar el intermedio 34 (= ejemplo 8) (0,052 g). LCMS mostró $MH^+ = 305$; $T_{RET} = 2,70$ min.

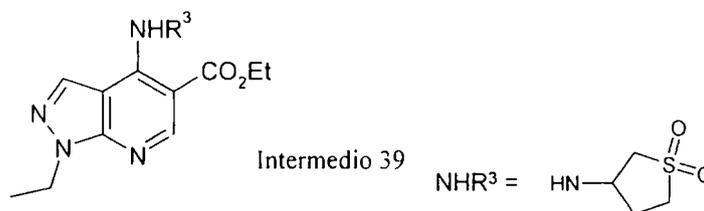
De manera similar se prepararon los siguientes:



	NHR ³	Reactivo de amina	Ion MH ⁺	T _{RET} (min)
Intermedio 35 (= ejemplo 9)		(R)-(+)-3-4-toluenosulfonato de aminotetrahidrofuran	305	2,73
Intermedio 36 (= ejemplo 10)		Intermedio 11	335	3,21
Intermedio 37 (= ejemplo 11)		Intermedio 12	321	3,10
Intermedio 38 (= ejemplo 12)		Ciclopropilamina	275	2,98

Intermedio 39 (= ejemplo 13)

4-[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)amino]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo

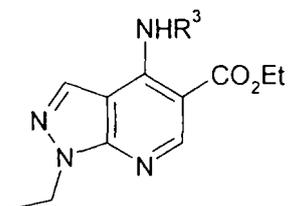


El intermedio 1 (0,05 g) y el intermedio 13 (0,027 g) se suspendieron en etanol (1 ml) y se añadió trietilamina (0,14 ml). Se agitó la mezcla en nitrógeno y se calentó a 80°C durante 24 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se retiró el etanol mediante evaporación en una corriente de nitrógeno y se repartió el residuo entre DCM (2 ml) y agua (1,5 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se concentró hasta sequedad. La purificación se llevó a cabo utilizando un cartucho de SPE (sílice, 5 g), eluyendo con un gradiente de EtOAc : ciclohexano; (1:8 después 1:4, 1:2, 1:1 y 1:0). Las fracciones que contenían el material deseado se reunieron y se concentraron a vacío para proporcionar el intermedio 39 (= ejemplo 13) (0,045 g) en forma de una mezcla de enantiómeros. LCMS mostró $MH^+ = 353$; $T_{RET} = 2,60$ min.

ES 2 331 119 T3

De manera similar se preparó el siguiente:

5



10

15

	NHR ³	Reactivo de amina	de Ion MH ⁺	T _{RET} (min)
Intermedio 40 (= ejemplo 14)		Intermedio 14	367	2,64

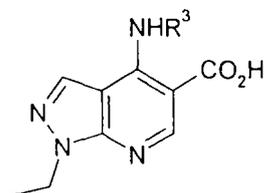
25

Intermedio 41

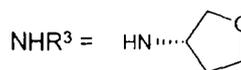
30

Ácido 1-etil-4-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilamino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico

35



Intermedio 41



40

45

Una solución del intermedio 34 (0,037 g) en etanol: agua (95:5, 3 ml) se trató con hidróxido sódico (0,019 g). Se calentó la mezcla a 50°C durante 16 h, después se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en agua (1,5 ml) y se acidificó hasta pH 4 con ácido acético. Se retiró el sólido blanco precipitado mediante filtración y se secó a vacío. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo y la fase orgánica recogida se concentró a vacío para proporcionar una porción adicional del sólido blanco. Se reunieron los dos sólidos para proporcionar el intermedio 41 (0,033 g). LCMS mostró MH⁺ = 277; T_{RET} = 2,05 min.

50

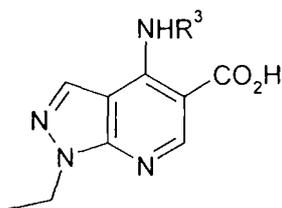
55

60

65

ES 2 331 119 T3

De manera similar se prepararon los siguientes:



15

20

25

30

35

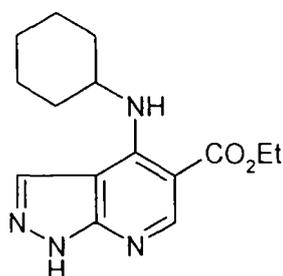
	NHR ³	Material de partida	Ion MH ⁺	T _{RET} (min)
Intermedio 42		Intermedio 35	277	2,05
Intermedio 43		Intermedio 36	307	2,40
Intermedio 44		Intermedio 37	293	2,59
Intermedio 45		Intermedio 38	247	2,24
Intermedio 46		Intermedio 39	325	2,05
Intermedio 47		Intermedio 40	339	2,05

40

Intermedio 48

45

4-(Ciclohexilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo



60

El intermedio 2 (0,69 g) se suspendió en ciclohexilamina (1,01 ml), y se calentó la mezcla a 90°C durante 3 h. La mezcla residual se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se repartió entre cloroformo (25 ml) y agua (25 ml). Se separaron las fases y se secó la fase orgánica hasta sequedad. Se trituró el residuo con Et₂O (25 ml) y el sólido insoluble se recogió y se secó para proporcionar el intermedio 48 en forma de un sólido beige (0,58 g). LCMS mostró MH⁺=289; T_{RET} = 2,91 min.

65

ES 2 331 119 T3

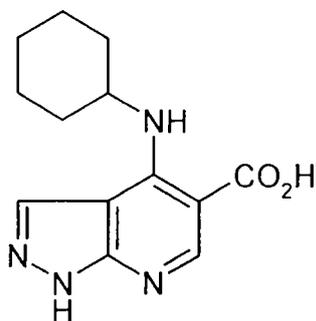
Intermedio 49

Ácido 4-(ciclohexilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico

5

10

15



20

Se añadió una solución de hidróxido sódico 2 M (0,5 ml) a una suspensión agitada del intermedio 48 (0,2 g) en dioxano (4 ml) y agua (0,5 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se calentó la mezcla de reacción a 40°C durante 8 h. Se añadió una cantidad adicional de solución de hidróxido sódico 2 M (1,5 ml), y se calentó la mezcla de reacción a 40°C durante 48 h. Se concentró la reacción, se diluyó con agua (10 ml) y se acidificó con ácido acético glacial. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el intermedio 49 (0,18,g). LCMS mostró $MH^+ = 261$; $T_{RET} = 2,09$ min.

25

Intermedio 50

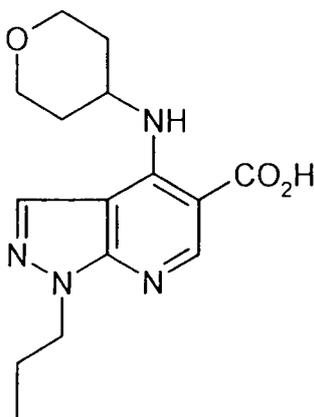
Ácido 1-n-propil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico

30

35

40

45



50

Se añadió una solución de hidróxido sódico 2 M (0,7 ml) a una suspensión agitada del ejemplo 185 (0,23 g, descrito posteriormente en esta memoria descriptiva) en etanol (5 ml) y agua (1,5 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se añadió una cantidad adicional de hidróxido sódico 2 M (0,7 ml), y se agitó la mezcla de reacción a 43°C durante 2,5 h. Se concentró la solución de reacción, se diluyó con agua (5 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 2 M. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el intermedio 50 en forma de un sólido blanco (0,14 g). LCMS mostró $MH^+ = 305$; $T_{RET} = 2,42$ min.

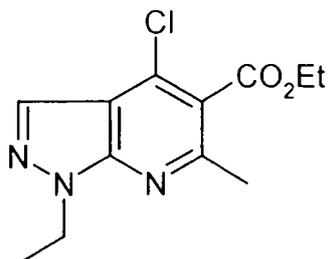
55

Intermedio 51

4-Cloro-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo

60

65

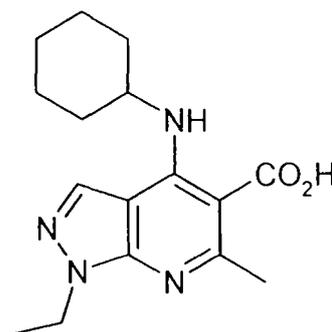


ES 2 331 119 T3

Una mezcla de 5-amino-1-etilpirazol (1,614 g, 14,5 mmoles) y 2-(1-etoxietiliden)malonato de dietilo (3,68 g, 16,0 mmoles, como describen P.P.T. Sah, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1931, 53, 1836) se calentó a 150°C en condiciones de Dean Stark durante 5 horas. Se añadió cuidadosamente oxicloriguro de fósforo (25 ml) a la mezcla y la solución resultante se calentó a 130°C a reflujo durante 18 horas. Se concentró la mezcla a vacío, después se añadió cuidadosamente el aceite residual, con enfriamiento, a agua (100 ml). Se extrajo la mezcla resultante con DCM (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío. Se purificó el aceite residual mediante cromatografía de Biotage (sílice, 90 g) eluyendo con acetato de etilo-gasolina (1:19). Las fracciones que contenían el material deseado se reunieron y se concentraron a vacío para proporcionar el intermedio 51 (1,15 g). LCMS mostró $MH^+ = 268$; $T_{RET} = 3,18$ min.

Intermedio 52

Ácido 4-(ciclohexilamino)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico

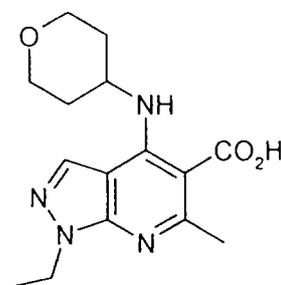


Se añadió una solución de hidróxido sódico 2 M (0,39 ml, 0,78 mmoles) al ejemplo 190 (0,128 g, 0,39 mmoles, descrito en esta memoria descriptiva posteriormente) en etanol (1,5 ml), y se calentó la mezcla a 50°C durante 16 horas. Se concentró la mezcla de reacción, y la solución acuosa resultante se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M para precipitar un sólido que se recogió mediante filtración. Se aplicó el filtrado a un cartucho de extracción * (1 g) de balance hidrofílico-lipofílico (abreviadamente HLB) OASIS[®] que se eluyó con agua seguido de metanol. La evaporación de la fracción metanólica proporcionó un sólido que se reunió con el precipitado sólido inicial para proporcionar el intermedio 52 (0,083 g) en forma de un sólido blanco, que presumía ser el ácido carboxílico.

* Los cartuchos de extracción OASIS[®] HLB están disponibles de Waters Corporation, 34 Maple Street, Milford, MA 01757, Estados Unidos. Los cartuchos incluyen una columna que contiene un copolímero absorbente que tiene un HLB de manera que una solución acuosa se eluye a través de la columna, el soluto se absorbe o adsorbe en o sobre el absorbente, y de tal manera que cuando el disolvente orgánico (por ejemplo, metanol) se eluye el soluto se libera en forma de una solución orgánica (por ejemplo, metanol). Ésta es una forma de separar el soluto del disolvente acuoso.

Intermedio 53

Ácido 1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-pirano-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico



Se añadió una solución de hidróxido sódico 2 M (0,75 ml, 1,5 mmoles) al ejemplo 189 (0,248 g, 0,75 mmoles, descrito en esta memoria descriptiva posteriormente) en etanol (2 ml), y se calentó la mezcla a reflujo durante 16 horas. Se concentró la mezcla de reacción, se diluyó con agua (1 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 2 M (0,75 ml) para precipitar un sólido que se recogió mediante filtración para proporcionar el intermedio 53 (0,168 g). LCMS mostró $MH^+ = 305$; $T_{RET} = 1,86$ min.

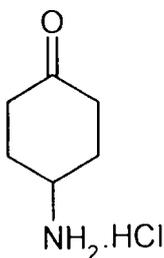
ES 2 331 119 T3

Intermedio 54

Clorhidrato de 4-aminociclohexanona

5

10



15

20

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,5 ml, 2,0 mmoles, 4 M) a una solución agitada de 4-oxociclohexilcarbamato de *tert*-butilo (0,043 g, 0.20 mmoles, comercialmente disponible de Astatech Inc., Filadelfia, Estados Unidos) en dioxano (0.5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Después de una hora, se evaporó la mezcla de reacción para proporcionar el intermedio 54 en forma de un sólido en crema (34 mg). ¹H NMR (400 MHz en d₆-DMSO, 27°C, δ ppm) 8,09 (sa, 3H), 3,51 (tt, 11, 3.5Hz, 1H), 2,45 (m, 2H, parcialmente oscurecido), 2,29 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,76 (m, 2H).

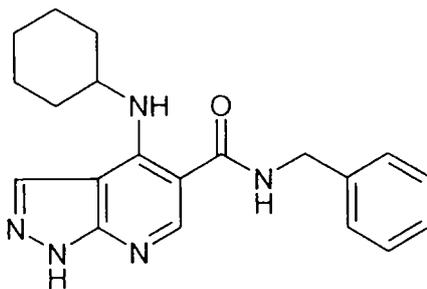
Intermedio 54A

25

N-Bencil-4-(ciclohexilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carboxamida

30

35



40

45

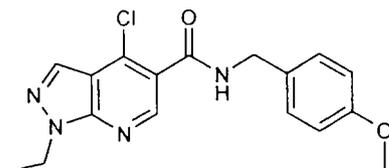
Se añadió bencilamina (0,16 ml) a una mezcla agitada del intermedio 49 (0,13 g), DIPEA (0,26 ml) y HATU (0,285 g) en DMF (3 ml). La mezcla resultante se calentó con agitación a 85°C durante 16 horas. Se añadieron porciones adicionales de HATU (0,14 g), DIPEA (0,13 ml) y bencilamina (0,082 ml) y se calentó la mezcla durante 16 horas a 88°C. Se concentró la solución resultante, se diluyó con dicloroetano (20 ml) y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml), se separó mediante material sinterizado hidrófobo y se concentró la fase orgánica (sílice, 20 g) eluyendo con 60-80% de acetato de etilo en ciclohexano. Después se purificó el residuo en un cartucho de SPE (cartucho de ácido sulfónico Isolute SCX, 5 g x 2), eluyendo con metanol (2 x 20 ml) y amoníaco al 10% en metanol (4 x 20 ml); se reunieron las fracciones básicas y se concentraron para proporcionar el intermedio 54A en forma de un sólido blanco (0,07 g). LCMS mostró MH⁺ = 350; T_{RET} = 2,99 min.

Intermedio 55

4-Cloro-1-etil-N-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carboxamida

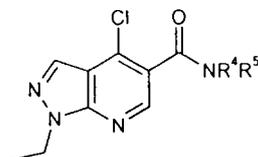
55

60



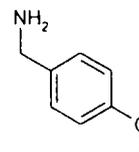
65

Es decir, el intermedio 55 es:



Donde

NR⁴R⁵ =



ES 2 331 119 T3

El intermedio 15 (1,04 g) se trató con cloruro de tionilo (13,22 g). Se agitó la mezcla y se calentó a 75°C durante 2h. Se retiró el exceso de cloruro de tionilo a vacío y el aceite residual formó un azeótropo con tolueno para proporcionar el intermedio 16, que se presumía ser el derivado del cloruro de ácido del intermedio 15, en forma de un sólido en crema (1,12 g).

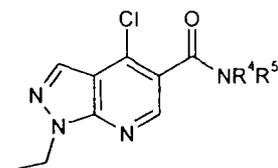
5

El intermedio 16 (0,997 g) se disolvió en tetrahidrofurano (abreviadamente THF) (25 ml) y se trató con N,N-diisopropiletilamina (1,07 ml) después con 1-[4-(metiloxi)fenil]metanamina = 4-metoxibencilamina (0,54 ml) (obtenible de, por ejemplo, Aldrich, Acros, o *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43(48), 8735; o Meindl y col., *J. Med. Chem.*, 1984, 27(9), 1111; u *Organic Letters*, 2002, 4(12), 2055) y se agitó la mezcla durante 3 h. Se concentró la solución a vacío, después se repartió entre DCM y agua. Se separaron las fases y las orgánicas reconcentraron a vacío. Después se trituró el sólido en 1:1 de acetato de etilo: ciclohexano para proporcionar el intermedio 55 (1,27 g). LCMS mostró $MH^+ = 345$, $T_{RET} = 2,86$ min.

10

De manera similar se prepararon los siguientes:

15



20

25

	NR^4R^5	Fuente de HNR^4R^5	Ion MH^+	T_{RET} (min)
Intermedio 56		Lis y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1990, 33(10), 2883, véase Esquema III y ref. 24	408	2,60
Intermedio 57		Maybridge-Int; o Aldrich; o TCI-América	341	3,08

30

35

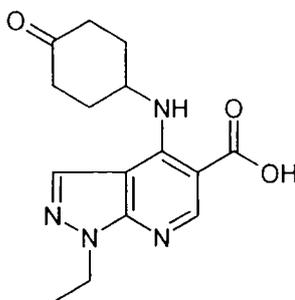
40

Intermedio 58

45

Ácido 1-etil-4-[(4-oxociclohexil)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico

50



55

60

Se añadió una solución de hidróxido sódico (0,053 g, 1,32 mmoles) en agua (0,41 ml) a una solución agitada del ejemplo 205 (0,1 g, 0,303 mmoles) en etanol (1 ml), y la mezcla resultante se calentó a 50°C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción enfriada se ajustó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 2 M, y se extrajo con EtOAc (2 x 6 ml). Se secaron los extractos orgánicos reunidos (Na_2SO_4) y se evaporaron para proporcionar el intermedio 58 (0,072 g) en forma de un sólido blanco. LCMS mostró $MH^+ = 303$; $T_{RET} = 2,13$ min.

65

ES 2 331 119 T3

Una preparación alternativa del intermedio 58 es como sigue:

Se añadió una solución de hidróxido sódico (0,792 g, 19,8 mmoles) en agua (6 ml) a una solución agitada del ejemplo 205 (1,487 g, 4,5 mmoles) en etanol (15 ml), y la mezcla resultante se calentó a 50°C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción enfriada se ajustó hasta pH 4 con ácido clorhídrico 2 M, y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Se secaron los extractos orgánicos reunidos (Na₂SO₄) y se evaporaron para proporcionar el intermedio 58 (1,188 g) en forma de un sólido blanco. LCMS mostró MH⁺ = 303; T_{RET} = 2,12 min.

10 Intermedio 58A

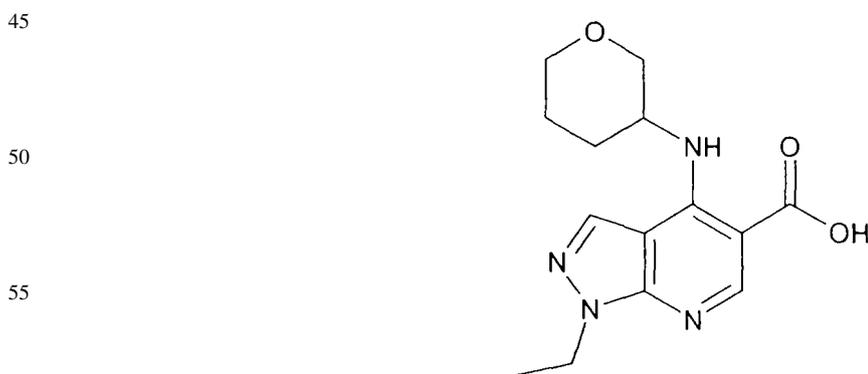
1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo



Se disolvió el intermedio 1 (0,76 g, 3,0 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). Se añadieron clorhidrato de tetrahidro-2H-piran-3-amina (0,5 g, 3,6 mmoles, *Anales De Química*, 1988, **84**, 148) y *N,N*-diisopropiletilamina (3,14 ml, 18,0 mmoles) y se agitó la mezcla a 85°C durante 24 h. Después de 24 h se añadió una porción adicional de clorhidrato de tetrahidro-2H-piran-3-amina (0,14 g, 1,02 mmoles) y se continuó la agitación a 85°C. Después de 8 h adicionales, se concentró la mezcla a vacío. Se repartió el residuo entre DCM (20 ml) y agua (12 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM (12 ml) adicional. Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a vacío para proporcionar un sólido marrón que se purificó en un cartucho de SPE (sílice, 20 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:ciclohexano (1:16, 1:8, 1:4, 1:2, 1:1, 1:0). Las fracciones que contenían el material deseado se reunieron y se evaporaron para proporcionar el intermedio 58A (0,89 g). LCMS mostró MH⁺ = 319; T_{RET} = 2,92 min.

40 Intermedio 59

Ácido 1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico



Una solución del intermedio 58A (0,89 g, 2,79 mmoles) en etanol (16,7 ml) se trató con hidróxido sódico (0,47 g, 11,7 mmoles) en forma de una solución en agua (3,1 ml). Se agitó la mezcla a 50°C. Después de 12 h, se concentró la mezcla de reacción a vacío para proporcionar un aceite residual que se disolvió en agua (16 ml), después se enfrió y se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 2 M. Después de agitación a 0°C durante 30 min, se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con agua fría (2 ml) y se secó a vacío para proporcionar el intermedio 59 en forma de un sólido blanco (0,73 g). LCMS mostró MH⁺ = 291; T_{RET} = 2,19 min.

ES 2 331 119 T3

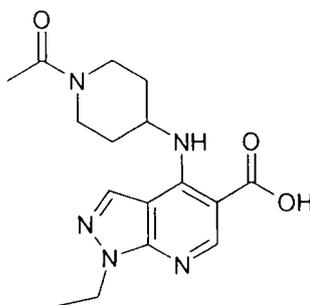
Intermedio 60

Ácido 4-[(1-acetil-4-piperidinil)amino]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico

5

10

15



20

Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (8,55 ml, 2M) a una solución del ejemplo 207 (1,55 g) en EtOH (13 ml). Se calentó la mezcla a 50°C durante 18 h después se neutralizó usando ácido clorhídrico acuoso y se evaporó a vacío para proporcionar una mezcla de ácido 1-etil-4-(4-piperidinilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico y ácido 4-[(1-acetil-4-piperidinil)amino]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico.

25

Se añadió ácido acético (0,36 ml) a una mezcla agitada de HATU (2,41 g) y N,N-diisopropiletilamina (2,21 ml) en N,N-dimetilformamida (65 ml). Después de agitar durante 15 min. la mezcla se añadió a la mezcla de ácido 1-etil-4-(4-piperidinilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico y ácido 4-[(1-acetil-4-piperidinil)amino]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico y se agitó la reacción durante 15 h.

30

La mezcla de reacción se evaporó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía usando Biotage (sílice 90 g) eluyendo con DCM: MeOH (MeOH al 0%-5%) para proporcionar el intermedio 60 (1,36 g) en forma de un sólido blanco. LCMS mostró MH^+ 334; $T_{RET} = 2,06$ min.

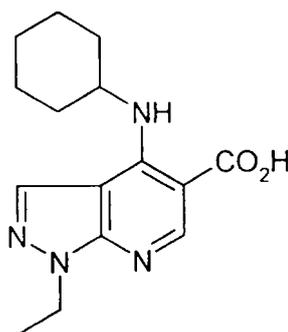
35 Intermedio 61

Ácido 4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico

40

45

50



55

Una solución del ejemplo 2 (5,37 g, 17 mmoles) en etanol (30 ml) se trató con una solución de hidróxido sódico (2,72 g, 68 mmoles) en agua (20 ml), y se agitó la mezcla resultante a 50°C durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se disolvió en agua (250 ml) y la solución enfriada se ajustó hasta pH 1 con ácido clorhídrico 5 M. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar el intermedio 61 en forma de un sólido blanco (4,7 g). LCMS mostró $MH^+ = 289$; $T_{RET} = 2,83$ min.

60

65

ES 2 331 119 T3

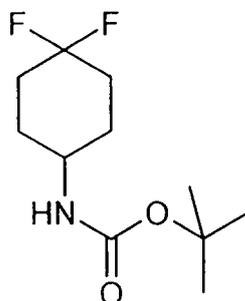
Intermedio 62

(4,4-Difluorociclohexil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

5

10

15



20

25

30

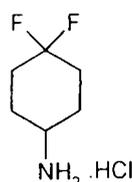
Se añadió trifluoruro de sulfuro de dietilamino (abreviadamente DAST), (0,06 ml, 0,47 mmoles), a una solución agitada de (4-oxociclohexil)carbamato de 1,1-dimetiletilo, (250 mg, 1,17 mmoles, comercialmente disponible de AstaTech Inc., Filadelfia, Estados Unidos) en diclorometano anhidro (5 ml) y se agitó la mezcla en nitrógeno a 20°C. Después de 22 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C, se trató con solución saturada de carbonato ácido de sodio (4 ml), y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se separaron las fases mediante el paso a través de un material sinterizado hidrófobo y se extrajo posteriormente la fase acuosa con DCM (5 ml). Las fases orgánicas reunidas se concentraron a vacío para proporcionar un sólido naranja (369 mg) que se purificó posteriormente mediante cromatografía usando un cartucho de SPE (sílice, 10 g), eluyendo con DCM para proporcionar el intermedio 62 (140 mg) que contenía 20% de *(4-fluoro-3-ciclohexen-1-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo*. ¹H NMR (400 MHz en CDCl₃, 27°C, δ ppm). Componente secundario: δ 5,11 (dm, 16Hz, 1H), 4,56 (a, 1H), 3,80 (a, 1H), 2,45-1,45 (m's, 6H exceso), 1,43 (s, 9H). Componente principal: δ 4,43 (a, 1H), 3,58 (a, 1H), 2,45-1,45 (m's, exceso de 8H), 1,45 (s, 9H).

Intermedio 63

Clorhidrato de (4,4-difluorociclohexil)amina

35

40



45

50

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 1,6 ml) a 20°C a una solución agitada del intermedio 62 (140 mg, 0,6 mmoles), en dioxano (1,6 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar el intermedio 63 (96,5 mg) que contenía *4-fluoro-3-ciclohexen-1-amina*. ¹H NMR (400 MHz en d₆-DMSO, 27°C, δ ppm) Componente secundario: δ 8,22 (a, 3H), 5,18 (dm, 16Hz, 1H), 3,28-3,13 (m, exceso de 1H), 2,41-1,53 (m's, exceso de 6H). Componente principal: δ 8,22 (a, exceso de 3H), 3,28-3,13 (m, exceso de 1H), 2,41-1,53 (m's, exceso de 8H). Las impurezas también están presentes.

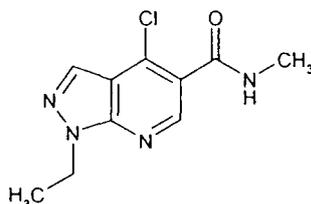
Intermedio 64

55

4-Cloro-1-etil-N-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

60

65

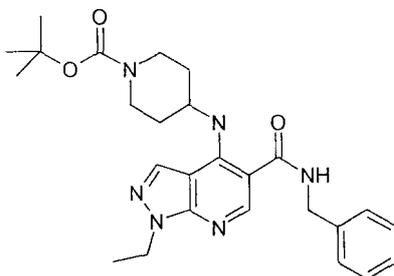


ES 2 331 119 T3

El intermedio 15 (0,06 g, 0,266 mmoles) se trató con cloruro de tionilo (0,48 ml). La mezcla se agitó y se calentó a 75°C durante 2 h. Se retiró el exceso de cloruro de tionilo a vacío y al aceite residual formó un azeótropo con diclorometano (abreviadamente DCM) para proporcionar el intermedio 16, que presumía ser el derivado de cloruro de ácido del intermedio 15, en forma de un sólido blanco. El intermedio 16 se disolvió en tetrahidrofurano (abreviadamente THF) (2 ml) y se trató con N,N-diisopropiletilamina (abreviadamente DIPEA) (0,069 ml), después con metilamina (2 M en tetrahidrofurano, 0,15 ml) y la mezcla se agitó en nitrógeno durante 16 h. Se añadieron 0,05 ml adicionales de metilamina (2 M en THF) y la solución se agitó durante 2 h. Se concentró la mezcla a vacío, después se repartió entre diclorometano (2 ml) y solución acuosa de hidróxido sódico (2 M, 2 ml), después se lavó la fase orgánica con agua (2 ml). Se separaron las fases las orgánicas se concentraron a vacío para proporcionar el intermedio 64 (0,052 g). LCMS mostró $MH^+ = 239$; $T_{RET} = 2,17$ min.

Intermedio 65

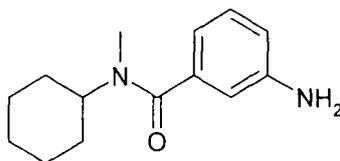
4-[(1-[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil]-4-piperidinil)amino]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo



Una mezcla de intermedio 17 (2,0 g, 6,37 mmoles), 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,04 g, 10,2 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (5,54 ml, 31,9 mmoles) en MeCN (40 ml) se calentó a 85°C durante 42 h. Se evaporó la reacción y los residuos se repartieron entre DCM y agua. Se secaron las fases orgánicas ($MgSO_4$) después se evaporaron a vacío. Se cromatografió el residuo en sílice (Biotage, 90 g) eluyendo con ciclohexano: EtOAc (1:1) para proporcionar el intermedio 65 en forma de un sólido blanco (2,70 g). LCMS mostró $MH^+ = 479$; $T_{RET} = 3,37$ min.

Intermedio 67

3-Amino-N-ciclohexil-N-metilbenzamida



Se añadió una solución de cloruro de 3-nitrobenzoilo (2,0 g, 10,78 mmoles) en DCM (20 ml) gota a gota a una mezcla de N-metilciclohexilamina (1,83 ml, 14,01 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (3,76 ml, 21,56 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (0,01 g) en DCM a 20°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 56 h después se evaporó a vacío. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con HCl acuoso después se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice eluyendo con ciclohexano: EtOAc (9:1 seguido de 2:1) para proporcionar N-ciclohexil-N-metil-3-nitrobenzamida (1,40 g). MS mostró $MH^+ = 263$.

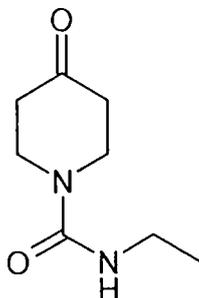
Una mezcla de N-ciclohexil-N-metil-3-nitrobenzamida (1,40 g, 5,35 mmoles) y paladio sobre carbono (5%, 0,140 g) en etanol (10 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se evaporó el filtrado para proporcionar el intermedio 67 en forma de un sólido marrón (0,107 g). LCMS mostró $MH^+ = 233$; $T_{RET} = 2,56$ min.

65

ES 2 331 119 T3

Intermedio 68

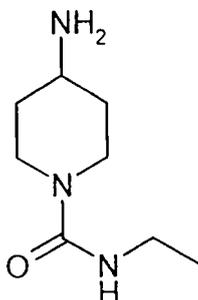
N-Etil-4-oxo-1-piperidinacarboxamida



Se añadió una solución de isocianato de etilo (2,31 g, 32,5 mmoles) en DCM (40 ml) gota a gota durante 15 min, a una solución vigorosamente agitada de clorhidrato de 4-piperidona monohidratado (5,0 g, 32,5 mmoles, comercialmente disponible de Aldrich) y carbonato ácido de sodio (8,2 g, 97,5 mmoles) en agua (60 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió cloruro sódico (7,0 g) a la mezcla de reacción y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con DCM adicional (3 x 75 ml). Se secaron los extractos orgánicos reunidos (Na₂SO₄) y se evaporaron a vacío para proporcionar un sólido blanco (4,0 g). La recrystalización con acetato de etilo: ciclohexano (10:1) proporcionó el intermedio 68 en forma de un sólido blanco (2,3 g). TLC (sílice) proporcionó R_f = 0.24 (acetato de etilo). Anal. Encontrado: C, 56,7; H, 8,3; N, 16,35. C₈H₁₄N₂O₂ requiere C, 56,5; H, 8,3; N, 16,5.

Intermedio 69

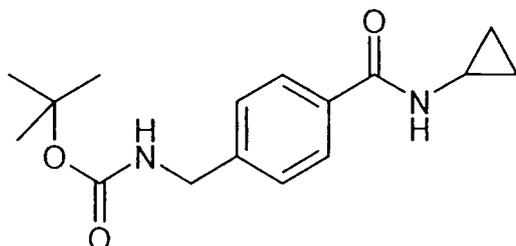
4-Amino-N-etil-1-piperidincarboxamida



Una solución del intermedio 68 (1,5 g, 8,8 mmoles) y bencilamina (1,04 g, 9,7 mmoles) en etanol absoluto (60 ml) se hidrógenó en catalizador de 10% de paladio sobre carbón (0,6 g) reducido previamente en etanol (20 ml) hasta que cesó la captación de hidrógeno (22 h). Se filtró la mezcla de reacción a través de un agente de filtración (Celite), y después a través de gel de sílice (100 ml) eluyendo con etanol: 0,88-amoniaco (100 : 1) para proporcionar un aceite negro. Se disolvió el aceite en etanol (30 ml) y se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en etanol (3M) hasta que se acidificó la solución. Se evaporó el disolvente y se trituro el residuo con etanol para proporcionar el intermedio 69 en forma de un sólido blanco (1,09 g). TLC (sílice) proporcionó R_f = 0,73 (acetato de etilo: metanol, 10: 1). Anal. encontrado: C, 45,9; H, 8,4; N, 19,8. C₈H₁₈ClN₃O requiere C, 46,3; H, 8,7; N, 20,2.

Intermedio 70

({4-[(Ciclopropilamino)carbonil]fenil}metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



ES 2 331 119 T3

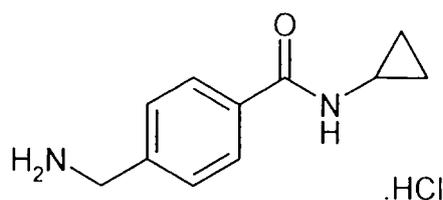
Se añadió ciclopropilamina (0,136 g, 2,39 mmoles) y diisopropiletilamina (0,68 ml, 3,9 mmoles) a una solución agitada de ácido 4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-metil]benzoico (0,501 g, 2,0 mmoles), EDC (0,612 g, 3,2 mmoles) y HOBT (0,35 g, 2,6 mmoles) en DMF (2 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se retiraron los disolventes a vacío, se disolvió el residuo en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 0,5M (3 x 20 ml). Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en Biotage (sílice) eluyendo con acetato de etilo: ciclohexano (1.3: 1) para proporcionar el intermedio 70 en forma de un sólido blanco (0,512 g). LCMS mostró MH⁺ = 291; T_{RET} = 2,75 min.

10

Intermedio 71

Clorhidrato de 4-(Aminometil)-N-ciclopropilbenzamida

15



20

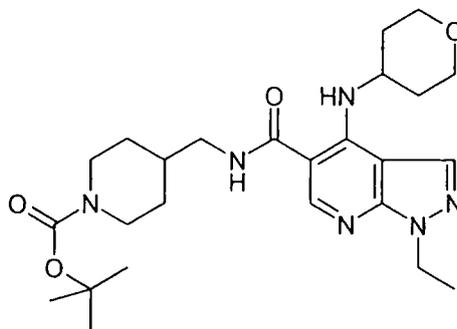
25

Se disolvió el intermedio 70 (0,506 g, 1,74 mmoles) en una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (20 ml, 4 M) en nitrógeno. Después de 1 h, se añadió metanol (3 ml) a la mezcla y continuó la agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se retiraron los disolventes a vacío para proporcionar Intermedio 71 en forma de un sólido blanco (0,416 g). LCMS mostró MH⁺ = 191; T_{RET} = 0,82 min.

30

Intermedio 72

35



40

45

El intermedio 33 (1,36 g, 4,7 mmoles), EDC (1,26 g, 6,57 mmoles) y HOBT (0,76 g, 5,62 mmoles) se suspendieron en DMF (50 ml) y se agitaron vigorosamente a temperatura ambiente durante 0,5 h, antes de añadir 4-(aminometil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,3 g, 6,07 mmoles, comercialmente disponible de Maybridge Chemical Co. Ltd.). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se añadió una cantidad adicional de 4-(aminometil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,01 g, 4,7 mmoles) se añadió a la mezcla de reacción que después se calentó a 50°C. Después de 6 h, se añadió diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,44 mmoles), y se mantuvo la mezcla a 50°C durante 6 h adicionales. Se retiraron los disolventes a vacío y se repartieron los residuos entre DCM (100 ml) y agua (100 ml). Se separaron las fases mediante el paso a través de material sinterizado hidrófobo, y la fase orgánica se evaporó a vacío para proporcionar el producto bruto. La purificación adicional utilizando cartuchos de SPE (aminopropilo seguido de sílice) proporcionó el intermedio 72 en forma de un sólido en crema (1,24 g). LCMS mostró MH⁺ = 487; T_{RET} = 2,97 min.

60

Intermedio 73

El intermedio 73 se usa *in situ* en el procedimiento general para los ejemplos 360-414.

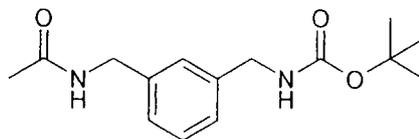
65

ES 2 331 119 T3

Intermedio 74

(3-[(Acetilamino)metil]fenil)metil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

5



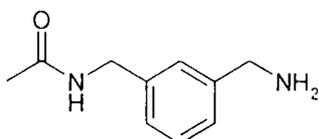
10

15 Se añadió anhídrido acético (0,52 ml, 5,5 mmoles) a una mezcla de *N*-[3-aminometil]bencil]carbamato de *terc*-butilo (1,1 g, 4,65 mmoles comercialmente disponible de Astatech) y trietilamina (0,7 ml, 5 mmoles) en THF (20 ml). Se agitó la reacción a 20°C durante 16 después se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre EtOAc y agua. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se evaporó a vacío. Se cromatografió el residuo sobre sílice eluyendo con hexanos: EtOAc (1: 1) seguido de EtOAc para proporcionar el intermedio 74 (1,2 g) en forma de un aceite incoloro. Anal. Encontrado: C, 64,79; H, 7,93; N, 10,10. C₁₅H₂₂N₂O₃ requiere C, 64,73; H, 7,97; N, 10,06. MS (M+Na)⁺ 301.

20 Intermedio 75

Clorhidrato de N-[[3-(Aminometil)fenil]metil]acetamida

25



30

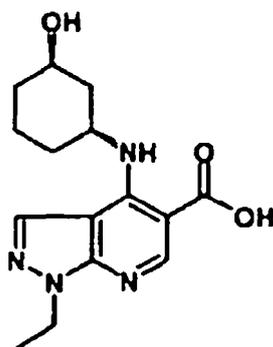


35 Se añadió cloruro de hidrógeno en dioxano (4 ml, 4 M) a una solución del intermedio 74 (1,0 g, 3,6 mmoles) en dioxano (10 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 6 horas a 20°C. Se diluyó la reacción con Et₂O (20 ml) y se filtró para proporcionar el intermedio 75 (0,7 g) en forma de un sólido blanco. MS MH⁺ 179. ¹H NMR (300 MHz en d₆-DMSO, 27°C, δ ppm) δ 8,6-8,4 (a m, 3H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,22 (am, 1H), 4,24 (d, J = 5.7Hz, 2H), 3,95 (dd, J = 11,6, 5,7Hz, 2H), 1,87 (s, 3H).

40 Intermedio 76

Ácido 1-Etil-4-[[[(1 SR,3RS)-3-hidroxiciclohexil]amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxílico

45



50

55

60 grupo (cis-3-hidroxiciclohex-1-ilamino, racémico)

65 Se trató una solución del ejemplo 665 (0,681 g, 2,05 mmol) en etanol (7 ml) con una solución de hidróxido de sodio (0,362 g, 9,05 mmol) en agua (2,9 ml). La mezcla resultante se agitó a 50°C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar un aceite residual que se disolvió en agua (3 ml), después se enfrió y se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 2M. Después de agitar a 0°C durante 1 h, se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con agua enfriada (0,5 ml) y se secó a vacío para producir el Intermedio 76 en (0,491 g). LGMS mostró MH⁺ = 305; T_{RET} = 2,14 min.

ES 2 331 119 T3

Tabla de ejemplos y Ejemplos de referencia

Número de ejemplo/ejemplo de referencia	Nombre
1	4-(Ciclopentilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
2	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
3	1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
5	4-[(1-Acetilpiperidin-4-il)amino]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
6	4-(Ciclopentilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
7	1-Metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
8	1-Etil-4-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilamino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
9	1-Etil-4-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilamino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
10	1-Etil-4-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
11	1-Etil-4-(tetrahidrotien-3-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
12	4-(Ciclopropilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
13	4-[(1,1-Dioxidotetrahidrotien-3-il)amino]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
14	4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
21	N-Bencil-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
22	1-Etil-N-(4-fluorofenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

ES 2 331 119 T3

23	N-Ciclopentil-4-(ciclopentilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
24	4-(Ciclohexilamino)-N-ciclopentil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
25	N-Ciclopentil-1-etil-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
27	4-[(1-Acetilpiperidin-4-il)amino]-N-ciclopentil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
28	N-Ciclopentil-1-etil-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina
29	N-Ciclohexil-1-etil-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina
30	1-Etil-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-N-tetraidro-2H-piran-4-il-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina
31	4-(Ciclopentilamino)-1-etil-N-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
32	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
33	1-Etil-N-(piridin-4-ilmetil)-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
34	4-(Ciclopentilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
35	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
36	1-Etil-4-(tetraidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
39	N-Bencil-4-(ciclopentilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
40	N-Bencil-4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
41	4-[(1-Acetilpiperidin-4-il)amino]-N-bencil-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
42	4-(Ciclopentilamino)-1-etil-N-(2-etilbutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

ES 2 331 119 T3

	43	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-(2-etilbutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
5	44	1-Etil-N-(2-etilbutil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
10	45	1-Etil-N-(2-etilbutil)-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
15	46	4-[(1-Acetilpiperidin-4-il)amino]-1-etil-N-(2-etilbutil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
20	47	4-(Ciclopentilamino)-1-etil-N-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
25	48	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
30	49	1-Etil-N-(4-fluorofenil)-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
35	50	4-[(1-Acetilpiperidin-4-il)amino]-1-etil-N-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
40	51	4-(Ciclopentilamino)-1-etil-N-n-propil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
45	52	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-n-propil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
50	53	1-Etil-N-n-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
55	55	4-[(1-Acetilpiperidin-4-il)amino]-1-etil-N-n-propil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
60	57	4-[(1-Acetilpiperidin-4-il)amino]-1-etil-N-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
65	61	N-Bencil-4-(ciclopentilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	62	N-Bencil-4-(ciclohexilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	63	N-Bencil-1-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	64	4-(Ciclopentilamino)-N-(2-etilbutil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

ES 2 331 119 T3

5	65	4-(Ciclohexilamino)-N-(2-etilbutil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	66	N-(2-Etilbutil)-1-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
10	67	4-(Ciclopentilamino)-N-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
15	68	4-(Ciclohexilamino)-N-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
20	69	N-(4-Fluorofenil)-1-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	70	4-(Ciclopentilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
25	71	4-(Ciclohexilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	74	4-[(1-Acetilpiperidin-4-il)amino]-N-bencil-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
30	81	1-Etil-N-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
35	82	1-Etil-N,N-dimetil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
40	83	1-Etil-N-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	84	1-Etil-N-isopropil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
45	85	N-Bencil-1-etil-4-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilamino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
50	86	N-Bencil-1-etil-4-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilamino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
55	87	N-Bencil-1-etil-4-(tetrahidrotien-3-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	88	N-Bencil-4-(ciclopropilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
60	89	N-Bencil-4-[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)amino]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

65

ES 2 331 119 T3

5	90	N-Bencil-4-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	91	N-Bencil-1-etil-4-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
10	92	1-Etil-N-(4-fluorofenil)-4-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilamino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
15	93	1-Etil-N-(4-fluorofenil)-4-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilamino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	94	1-Etil-N-(4-fluorofenil)-4-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
20	95	1-Etil-N-(4-fluorofenil)-4-(tetrahidrotien-3-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
25	96	4-(Ciclopropilamino)-1-etil-N-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	97	4-[(1,1-Dioxidotetrahidrotien-3-il)amino]-1-etil-N-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
30	98	4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-N-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

Ejemplo No.	Nombre	
40	100	1-Etil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
45	102	1-Etil-N-[3-(metilsulfonil)bencil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
50	103	1-Etil-5-[[5-metoxi-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]carbonil]-N-tetrahidro-2H-piran-4-il-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina
55	104	N-[(5-Cloropiridin-2-il)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	105	N-(4-Clorobencil)-1-etil-N-isopropil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
60	106	N-(3-Clorobencil)-1-etil-N-(2-hidroxietil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
65	107	1-Etil-N-[(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil]-4-(tetrahidro-

ES 2 331 119 T3

		2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
5	108	<i>N</i> -(2- <i>terc</i> -Butoxietil)-1-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
10	109	1-Etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)- <i>N</i> -(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
15	110	1-Etil- <i>N</i> -(pirimidin-4-ilmetil)-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
20	111	1-Etil- <i>N</i> -[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
25	112	<i>N</i> -[3-(<i>terc</i> -Butoximetil)bencil]-1-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
30	113	1-Etil- <i>N</i> -{2-[metil(metilsulfonil)amino]etil}-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
35	114	1-Etil- <i>N</i> -(pirazin-2-ilmetil)-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
40	115	1-Etil-5-{[4-(piridin-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}- <i>N</i> -tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-4-amina
45	116	<i>N</i> -(2-Cloro-6-fluorobencil)-1-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
50	117	1-Etil- <i>N</i> -[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil]-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
55	118	<i>N</i> -[3-(Aminocarbonil)bencil]-1-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
60	119	1-Etil- <i>N</i> -{4-[(metilamino)carbonil]fenil}-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
	120	1-Etil- <i>N</i> -[2-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)etil]-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
	121	<i>N</i> -{2-[(Anilino)carbonil]amino}etil}-1-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
	122	Clorhidrato de 1-etil- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -tetraazol-5-ilmetil)-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida

ES 2 331 119 T3

5	123	1-Etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)- <i>N</i> -[2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etil]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
10	125	1-Etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)- <i>N</i> -[4-(trifluorometil)fenil]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
15	126	4-({[1-Etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]carbonil}amino)piperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
20	127	1-Etil- <i>N</i> -{3-[(metilsulfonil)amino]propil}-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
25	128	<i>N</i> -[2-(Dimetilamino)bencil]-1-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
30	129	1-Etil- <i>N</i> -[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
35	130	1-Etil- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
40	131	1-etil- <i>N</i> -tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
45	132	<i>N</i> -{4-[(Dimetilamino)sulfonil]bencil}-1-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
50	133	1-Etil- <i>N</i> -{3-[(metilsulfonil)amino]bencil}-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
55	135	1-Etil- <i>N</i> -(4-metoxifenil)-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
60	136	1-Etil- <i>N</i> -[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
65	137	1-Etil- <i>N</i> -[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
	138	1-Etil- <i>N</i> -(piridin-3-ilmetil)-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
	139	1-Etil- <i>N</i> -(1-metilpiperidin-4-il)-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
	140	1-Etil- <i>N</i> -(1-etilpropil)-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-

ES 2 331 119 T3

	1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
5	141 1-Etil- <i>N</i> -(2-piperidin-1-iletíl)-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
	142 1-Etil- <i>N</i> -(3-morfolin-4-ilpropil)-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
10	143 <i>N</i> -(3-Etoxipropil)-1-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
15	144 <i>N</i> -(Ciclohexilmetil)-1-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
	145 <i>N</i> -[3-(Dimetilamino)propil]-1-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
20	146 1-Etil- <i>N</i> -neopentil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
25	147 1-etil- <i>N</i> -(4-metoxibencil)-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
30	148 1-Etil- <i>N</i> -{2-[(fenilsulfonil)amino]etil}-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
35	149 <i>N</i> -[2-(Acetilamino)etil]-1-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
	150 1-Etil- <i>N</i> -{2-[(metilsulfonil)amino]etil}-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
40	152 1-Etil- <i>N</i> -{2-[(2-metoxifenil)(metil)amino]etil}-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
45	153 1-Etil- <i>N</i> -(2-oxo-2-feniletíl)-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
50	154 <i>N</i> -(2,5-Difluorobencil)-1-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
55	155 1-Etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)- <i>N</i> -[4-(trifluorometil)bencil]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
60	156 <i>N</i> ,1-Dietil- <i>N</i> -propil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
65	157 <i>N</i> -Ciclopropil-1-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -

ES 2 331 119 T3

	pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
5	158 N-(2-amino-2-oxoetil)-1-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
10	159 1-Etil- <i>N</i> -(3-metoxifenil)-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
15	160 <i>N</i> -(3,4-Difluorobencil)-1-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
20	161 Etil 3-({[1-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]carbonil}amino)propanoato
25	162 <i>N</i> -(1-Bencilpiperidin-4-il)-1-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
30	163 <i>N</i> -Butil-4-{{1-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]carbonil}piperazina-1-carboxamida
35	164 1-Etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)- <i>N</i> -(1,3,4-tiadiazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
40	165 <i>N</i> -(2,3-Dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il)-1-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
45	166 1-Etil- <i>N</i> -[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil]-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
50	167 <i>N</i> -(3,4-Dimetoxibencil)-1-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
55	168 <i>N</i> -(3-Clorobencil)-1-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
60	169 1-Etil-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]- <i>N</i> -tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-4-amina
65	170 1-Etil- <i>N</i> -(2-hidroxietil)-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
	171 1-Etil-5-[[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]carbonil]- <i>N</i> -tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-4-amina
	172 1-Etil- <i>N</i> -{4-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
	173 <i>N</i> -[3-(dimetilamino)-3-oxopropil]-1-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida

ES 2 331 119 T3

5	174	1-Etil- <i>N</i> -[(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)metil]-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
	175	1-Etil- <i>N</i> -{4-[(metilamino)sulfonil]fenil}-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
10	176	<i>N</i> -(2-Cianoetil)-1-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
15	178	1-Etil- <i>N</i> -[(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil]-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
20	179	1-Etil- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -[(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metil]-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
25	180	1-Etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)- <i>N</i> -(2-tien-2-iletíl)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
30	181	<i>N</i> -[2-(4-Clorofenil)etil]-1-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
35	182	1-Etil- <i>N</i> -[2-(2-metoxifenil)etil]-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
40	183	Etil 4-(ciclohexilamino)-1-(3-etoxi-3-oxopropil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxilato de
45	185	1- <i>n</i> -Propil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxilato de etilo
50	186	1-(2-Hidroxietil)-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxilato de etilo
55	187	<i>N</i> -[4-(Metilsulfonil)bencil]-1- <i>n</i> -propil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
60	188	<i>N</i> -(4-Fluorofenil)-1- <i>n</i> -propil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
	189	1-Etil-6-metil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxilato de etilo
	190	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-6-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxilato de etilo
65	191	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-6-metil- <i>N</i> -[4-(metilsulfonil)bencil]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida

ES 2 331 119 T3

5	192	<i>N</i> -Bencil-4-(ciclohexilamino)-1-etil-6-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
	193	4-(Ciclohexilamino)-1-etil- <i>N</i> -(4-fluorofenil)-6-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
10	194	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-6-metil- <i>N</i> -[4-(trifluorometil)bencil]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
15	195	4-(Ciclohexilamino)- <i>N</i> -(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il)-1-etil-6-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
20	196	<i>N</i> -Bencil-1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
25	197	<i>N</i> -Bencil-1-etil-4-[(2-oxoazepan-3-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
30	198	<i>N</i> -Bencil-1-etil-4-[(3-hidroxiciclohexil)amino]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida; también llamada <i>N</i> -bencil-1-etil-4-[(3-hidroxiciclohexan-1-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
35	199	<i>N</i> -Bencil-1-etil-4-[(4-hidroxiciclohexil)amino]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida; también llamada <i>N</i> -bencil-1-etil-4-[(4-hidroxiciclohexan-1-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
40	200	<i>N</i> -Bencil-1-etil-4-[(3-hidroxiciclopentil)amino]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida; también llamada <i>N</i> -bencil-1-etil-4-[(3-hidroxiciclopentan-1-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
45	201	<i>N</i> -Bencil-1-etil-4-[(4-oxociclohexil)amino]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida; también llamada <i>N</i> -Bencil-1-etil-4-[(4-oxociclohexan-1-il)amino]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
50	202	1-Etil- <i>N</i> -(2-hidroxi-1-metiletil)-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida
55	203	(2 <i>S</i>)-2-({[1-Etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]carbonil}amino)-3-hidroxiopropanoato de metilo
60		
65		

ES 2 331 119 T3

Ejemplo Nº	Nombre
204	(1-Etil-4-[(4-hidroxiciclohexil)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo,
205	1-Etil-4-[(4-oxociclohexil)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
207	4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
209	4-[(4-Aminociclohexil)amino]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
210	Etil-N-[(1-oxido-3-piridinil)metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
211	1-Etil-N-[(1-oxido-2-piridinil)metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
212	1-Etil-N-[(1-oxido-4-piridinil)metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
214	4-[(<i>cis</i> -4-Aminociclohexil)amino]-1-etil-N-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
221	4-(Ciclobutilamino)-1-etil-N-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
222	4-(Cicloheptilamino)-1-etil-N-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
223	1-Etil-4-[(4-metilciclohexil)amino]-N-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
224	1-Etil-4-[(3-metilciclohexil)amino]-N-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
225	1-Etil-4-[(1-metilciclohexil)amino]-N-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
226	4-[(1R,2R,4S)-Biciclo[2,2,1]hept-2-ilamino]-1-etil-N-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
227	4-[(1R,2S,4S)-Biciclo[2,2,1]hept-2-ilamino]-1-etil-N-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
228	1-Etil-4-[[3S]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]-N-(fenilmetil)-1H-

ES 2 331 119 T3

	pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
5	229 4-[(2,5-Dioxo-3-pirrolidinil)amino]-1-etil-N-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	230 4-(1-Azabicciclo[2,2,2]oct-3-ilamino)-1-etil-N-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
10	231 1-Etil-4-[(1-metilciclohexil)amino]-N-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
15	233 4-(Ciclobutilamino)-1-etil-N-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	234 4-(Cicloheptilamino)-1-etil-N-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
20	235 4-[(1R,2R,4S)-Bicciclo[2,2,1]hept-2-ilamino]-1-etil-N-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
25	236 1-Etil-4-[(4-metilciclohexil)amino]-N-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	237 1-Etil-4-[(3-metilciclohexil)amino]-N-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
30	238 4-[(1R,2S,4S)-Bicciclo[2,2,1]hept-2-ilamino]-1-etil-N-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
35	239 4-[(<i>cis</i> -4-Aminociclohexil)amino]-1-etil-N-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
40	240 4-(Cicloheptilamino)-1-etil-N-([4-[(metilsulfonil)amino] fenil]metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	241 4-(Ciclobutilamino)-1-etil-N-([4-[(metilsulfonil)amino] fenil]metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
45	242 4-[(1R,2R,4S)-Bicciclo[2,2,1]hept-2-ilamino]-1-etil-N-([4-[(metilsulfonil) amino]fenil]metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
50	243 4-[(1R,2S,4S)-Bicciclo[2,2,1]hept-2-ilamino]-1-etil-N-([4-[(metilsulfonil) amino]fenil]metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
55	244 1-Etil-4-[(4-metilciclohexil)amino]-N-([4-[(metilsulfonil)amino] fenil]metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
60	245 1-Etil-4-[(3-metilciclohexil)amino]-N-([4-

65

ES 2 331 119 T3

	[(metilsulfonil)amino]fenil}metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
5	247 1-Etil-4-[(1-metilciclohexil)amino]-N-({4-[(metilsulfonil)amino]fenil}metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
10	248 4-[(<i>cis</i> -4-Aminociclohexil)amino]-1-etil-N-({4-[(metilsulfonil)amino]fenil}metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
15	249 4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-({4-[(metilsulfonil)amino]fenil}metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
20	250 4-(Cicloheptilamino)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
25	251 4-(Ciclobutilamino)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
30	253 N-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-il)-1-etil-4-[(3-metilciclohexil)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
35	254 N-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-il)-1-etil-4-[(4-metilciclohexil)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
40	255 4-[(1R,2R,4S)-Biciclo[2,2,1]hept-2-ilamino]-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
45	256 4-[(1R,2S,4S)-Biciclo[2,2,1]hept-2-ilamino]-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
50	257 N-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-il)-1-etil-4-[(1-metilciclohexil)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
55	258 4-[(<i>cis</i> -4-Aminociclohexil)amino]-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
60	259 1-Etil-N-{4-[(metilsulfonil)metil]fenil}-4-[(4-oxociclohexil)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
65	260 N-[(2,4-Dimetilfenil)metil]-1-etil-4-[(4-oxociclohexil)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	261 N-[(3,4-Dimetilfenil)metil]-1-etil-4-[(4-oxociclohexil)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	262 N-[(3,4-Diclorofenil)metil]-1-etil-4-[(4-oxociclohexil)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	263 1-Etil-N-{{4-(metiloxi)fenil}metil}-4-[(4-oxociclohexil)amino]-1H-

ES 2 331 119 T3

	pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
5	264 1-Etil-N-({4-[(metilsulfonil)amino]fenil}metil)-4-[(4-oxociclohexil)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
10	265 N-{[4-(Dimetilamino)fenil]metil}-1-etil-4-[(4-oxociclohexil)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
15	266 N-({4-[(Difluorometil)oxi]fenil}metil)-1-etil-4-[(4-oxociclohexil)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
20	267 1-Etil-4-[(4-oxociclohexil)amino]-N-{[4-(trifluorometil)fenil]metil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
25	268 1-Etil-N-({4-[(metilsulfonil)fenil]metil}-4-[(4-oxociclohexil)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
30	269 1-Etil-N-(4-fluorofenil)-4-[(4-oxociclohexil)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
35	270 Trifluoroacetato de 1-Etil-4-[(4-oxociclohexil)amino]-N-(2-piridinilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
40	271 N-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-il)-1-etil-4-[(4-oxociclohexil)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
45	272 N-(1-Acetil-4-piperidinil)-1-etil-4-[(4-oxociclohexil)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
50	273 1-Etil-N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4-[(4-oxociclohexil)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
55	274 N,1-Dietil-4-[(4-oxociclohexil)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
60	275 1-Etil-4-[(4-oxociclohexil)amino]-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
65	276 1-Etil-N-(fenilmetil)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	277 N-({4-[(Difluorometil)oxi]fenil}metil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	278 1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-N-({4-(trifluorometil)fenil}metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	279 1-Etil-N-({4-[(metilsulfonil)fenil]metil}-4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	280 1-Etil-N-{4-[(metilsulfonil)metil]fenil}-4-(tetrahidro-2H-piran-3-

ES 2 331 119 T3

	ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
5	281 1-Etil-N-(4-fluorofenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
10	282 Trifluoroacetato de 1-Etil-N-(2-piridinilmetil)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
15	283 N-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-il)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
20	284 N-(1-Acetil-4-piperidinil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
25	285 1-Etil-N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
30	286 N,1-Dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
35	287 1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
40	288 4-[(4,4-Difluorociclohexil)amino]-1-etil-N-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
45	289 1-Etil-4-[(4-fluoro-3-ciclohexen-1-il)amino]-N-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
50	290 4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
55	291 4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-N-[(3,4-diclorofenil)metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
60	292 4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-1-etil-N-[(3-fluorofenil)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
65	293 4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-N-[(3,4-difluorofenil)metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	294 4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-N-[(2,5-difluorofenil)metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	295 4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-1-etil-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	296 4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-1-etil-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	297 4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-N-[(2,6-difluorofenil)metil]-1-etil-

ES 2 331 119 T3

	1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
298	4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-N-[(3-clorofenil)metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
299	4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-1-etil-N-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
300	4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-1-etil-N-[4-(metiloxi)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
301	4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-N-({4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}metil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
302	4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-1-etil-N-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
303	4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-N-{{2-(dimetilamino)fenil}metil}-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
304	4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-N-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
305	4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-1-etil-N-[(2-fluorofenil)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
306	4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-N-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
307	4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-N-({4-[(difluorometil)oxi]fenil}metil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
308	4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-N-{{3-cloro-4-(metiloxi)fenil}metil}-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
309	4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-N-[(5-cloro-2-piridinil)metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
310	4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-N-(5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
311	4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-1-etil-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
312	4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-1-etil-N-{{4-(metilsulfonil)fenil}metil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
313	4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-N-(2,2-difeniletile)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
314	4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-1-etil-N-({4-[(metilsulfonil)

ES 2 331 119 T3

	amino]fenil}metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
5	315 4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-1-etil-N-({4- [(metilamino)carbonil]fenil}metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5- carboxamida
10	316 4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-N-{{4-(aminosulfonil)fenil}metil}-1- etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
15	317 4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-1-etil-N-({3-[(metilamino) carbonil]fenil}metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
20	318 4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-N-{{4-(aminocarbonil)fenil}metil}-1- etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
25	319 4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-1-etil-N-{{6-(metiloxi)-3- piridinil}metil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
30	320 1-Etil-N-4-piperidinil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H- pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
35	321 1-Etil-N-(4-piperidinilmetil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H- pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
40	322 1-Etil-N-[1-(etilsulfonil)-4-piperidinil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4- ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
45	323 1-Etil-N-{1-[(1-metiletil)sulfonil]-4-piperidinil}-4-(tetrahidro-2H- piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
50	324 N-[1-(Ciclopentilsulfonil)-4-piperidinil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran- 4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
55	325 1-Etil-N-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4- ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
60	326 1-Etil-N-{1-[(fenilmetil)sulfonil]-4-piperidinil}-4-(tetrahidro-2H-piran- 4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
65	327 1-Etil-N-[1-(fenilsulfonil)-4-piperidinil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4- ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	328 1-Etil-N-[1-(propilsulfonil)-4-piperidinil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4- ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	329 N-[1-(Ciclopropilcarbonil)-4-piperidinil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H- piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	330 1-Etil-N-[1-(3-furanilcarbonil)-4-piperidinil]-4-(tetrahidro-2H-piran- 4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

ES 2 331 119 T3

331	N-[1-(3,3-Dimetilbutanoil)-4-piperidinil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
332	1-Etil-N-[1-(2-etilbutanoil)-4-piperidinil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
333	N-[1-(Ciclopentilacetil)-4-piperidinil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
334	1-Etil-N-[1-(2-metilpropanoil)-4-piperidinil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
335	1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-N-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-4-piperidinil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
336	1-Etil-N-(1-propanoil-4-piperidinil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
337	N-[1-(N-Acetilglicil)-4-piperidinil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
338	1-Etil-N-[1-(4-morfolinilacetil)-4-piperidinil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
339	1-Etil-N-{1-[(4-oxociclohexil)carbonil]-4-piperidinil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
340	1-Etil-N-[1-(1-piperidinilacetil)-4-piperidinil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
341	1-Etil-N-{1-[(1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil)carbonil]-4-piperidinil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
342	1-Etil-N-{1-[(3-metil-3-oxetani)carbonil]-4-piperidinil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
343	1-Etil-N-{1-[(4-fluorofenil)acetil]-4-piperidinil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
344	N-{[1-(3,3-Dimetilbutanoil)-4-piperidinil]metil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
345	N-{[1-(Ciclopentilacetil)-4-piperidinil]metil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
346	N-{[1-(Ciclopropilcarbonil)-4-piperidinil]metil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
347	1-Etil-N-({1-[(4-oxociclohexil)carbonil]-4-piperidinil}metil)-4-

ES 2 331 119 T3

	(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
5	348 1-Etil-N-({1-[(4-fluorofenil)acetil]-4-piperidinil}metil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
10	349 1-Etil-N-({1-[(1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil)carbonil]-4-piperidinil}metil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
15	350 3-[(1-Etil-5-[(fenilmetil)amino]carbonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino]ciclohexanecarboxilato de metilo
20	351 Ácido 3-[(1-etil-5-[(fenilmetil)amino]carbonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino]ciclohexanecarboxílico
25	352 1-Etil-N-(fenilmetil)-4-(4-piperidinilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
30	353 1-Etil-4-({1-[(metiloxi)acetil]-4-piperidinil}amino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
35	354 1-(1-Metiletil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
40	355 4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
45	356 1-Etil-N-(4-fluorofenil)-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
50	357 1-Etil-6-metil-N-[[4-(metilsulfonil)fenil]metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
55	358 N-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-il)-1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
60	360 1-Etil-N-[3-(1-piperidinilcarbonil)fenil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
65	361 1-Etil-N-[4-(1-metiletil)fenil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	362 1-Etil-N-(2-fluorofenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	363 N-{3-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	364 N-{4-[(Difluorometil)oxi]fenil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-

ES 2 331 119 T3

	ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
5	365 N-{4-[Acetil(metil)amino]fenil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
10	366 1-Etil-N-(4-hidroxifenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
15	367 1-Etil-N-[4-(4-morfolinil)-2-(trifluorometil)fenil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
20	368 1-Etil-N-4-piridinil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
25	369 1-Etil-N-[4-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]fenil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
30	370 1-Etil-N-[2-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
35	371 1-Etil-N-[3-(metilsulfonil)fenil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
40	372 N-{3-[Acetil(metil)amino]fenil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
45	373 1-Etil-N-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
50	374 1-Etil-N-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
55	375 N-(4-Clorofenil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
60	376 N-(3-Cloro-2-cianofenil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
65	377 1-Etil-N-[3-(1-piperidinilsulfonil)fenil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	379 1-Etil-N-[2-(metilsulfonil)fenil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	380 N-{2-[Acetil(metil)amino]fenil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	381 1-Etil-N-[3-(4-morfolinilcarbonil)fenil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	382 N-(4-Cloro-3-cianofenil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-

ES 2 331 119 T3

	1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
5	383 1-Etil-N-(3-hidroxifenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
10	384 N-(3-Clorofenil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
15	386 N-[3-[(Acetilamino)metil]-4-(metiloxi)fenil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
20	387 1-Etil-N-[4-(1-piperidinilsulfonil)fenil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
25	388 N-(3-[[Ciclohexil(metil)amino]carbonil]fenil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
30	389 1-Etil-N-[2-(4-morfolinil)fenil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
35	390 N-{3-[(Acetilamino)sulfonil]fenil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
40	391 N-(3-Cloro-4-hidroxifenil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
45	392 1-Etil-N-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
50	393 1-Etil-N-{3-[(metilamino)carbonil]fenil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
55	394 1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-N-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
60	395 1-Etil-N-3-piridinil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
65	396 N-(3,4-Diclorofenil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	397 N-[3-(Aminosulfonil)-4-clorofenil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	398 1-Etil-N-[3-(4-morfolinil)fenil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	399 1-Etil-N-[4-(4-morfolinilsulfonil)fenil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	400 1-Etil-N-{2-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]fenil}-4-(tetrahidro-2H-

ES 2 331 119 T3

	piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
5	401 N-{2-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
10	402 N-[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
15	403 N-{2-[(Acetilamino)metil]fenil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
20	404 N-(2-Clorofenil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
25	405 N-(3-Cloro-2-fluorofenil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
30	406 1-Etil-N-(3-fluorofenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
35	407 N-(2-Ciano-3-fluorofenil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
40	408 1-Etil-N-[4-(propilsulfonil)fenil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
45	409 N-{4-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
50	411 1-Etil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
55	413 N-{4-[(Acetilamino)metil]fenil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
60	414 1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
	415 N-[2-(Aminosulfonil)etil]-4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
	416 N-(2-Amino-2-oxoetil)-4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
	417 4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
	418 4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

ES 2 331 119 T3

419	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
420	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-[[3-(metilsulfonil)fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
421	N-[[3-(Aminocarbonil)fenil]metil]-4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
422	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-(tetrahidro-2-furanilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
423	4-(Ciclohexilamino)-N-[[4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil]metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
424	N-[(5-Cloro-2-piridinil)metil]-4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
425	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-[[4-(metilsulfonil)fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
426	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-[[6-(metiloxi)-3-piridinil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
427	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-[[4-[(metilamino)carbonil]fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
428	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-[[3-[(metilamino)carbonil]fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
429	N-[[4-(Aminocarbonil)fenil]metil]-4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
430	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-[(4-hidroxifenil)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
431	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
432	4-(Ciclohexilamino)-N-[[3,4-difluorofenil]metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
433	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
434	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-[[3-[(metilsulfonil)amino]fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
435	4-(Ciclohexilamino)-N-[(2,5-difluorofenil)metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

ES 2 331 119 T3

436	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-[(4-metilfenil)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
438	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-(2-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
439	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-[(2-hidroxifenil)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
440	4-(Ciclohexilamino)-N-[(3,4-diclorofenil)metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
441	4-(Ciclohexilamino)-N-[(3,5-diclorofenil)metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
442	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-(2-feniletíl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
443	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
444	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-[[2-(metilsulfinil)fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
445	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-[2-(4-hidroxifenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
446	N-[2-[4-(Aminosulfonil)fenil]etil]-4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
447	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-[[2-[(metilamino)carbonil]fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
448	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-[[2-(metilsulfonil)fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
449	2-[[[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]carbonil]amino)metil]benzoato de metilo,
450	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-{2-[4-(metilsulfonil)fenil]etil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
451	N-[4,5-Bis(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
452	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
453	4-(Ciclohexilamino)-N-[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

ES 2 331 119 T3

454	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-[2-(4-fluorofenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
455	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-[2-(4-metilfenil)etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
456	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-{2-[4-(metiloxi)fenil]etil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
457	Trifluoroacetato de 4-(ciclohexilamino)-1-etil-N-(2-piridinilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
458	4-(Ciclohexilamino)-N-[(3,5-difluorofenil)metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
459	4-(Ciclohexilamino)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
460	Trifluoroacetato de 4-(ciclohexilamino)-N-[[4-(dimetilamino)fenil]metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
461	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-[(2-fluorofenil)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
462	N-[[2,4-Bis(metiloxi)fenil]metil]-4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
463	Trifluoroacetato de N-[(6-cloro-2-piridinil)metil]-4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
464	Trifluoroacetato de N-[[2-[acetil(metil)amino]fenil]metil]-4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
465	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
466	4-(Ciclohexilamino)-N-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
467	4-(Ciclohexilamino)-N-[(2,6-diclorofenil)metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
468	3-[[[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]carbonil]amino]metil]-benzoato de metilo,
469	4-(Ciclohexilamino)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

ES 2 331 119 T3

470	4-([4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]carbonil]amino)metil]-benzoato de metilo,
471	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
472	4-(Ciclohexilamino)-N-([4-([difluorometil]oxi]fenil]metil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
473	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-([2-metil-1,3-tiazol-4-il]metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
474	N-([2-Cloro-6-fluorofenil]metil)-4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
475	N-([2-(Aminocarbonil]fenil]metil)-4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
477	4-(Ciclohexilamino)-N-([2-(dimetilamino]fenil]metil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
478	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-([4-fluorofenil]metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
479	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-([3-(trifluorometil]fenil]metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
480	4-(Ciclohexilamino)-N-([2,6-difluorofenil]metil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
481	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-([3-fluorofenil]metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
482	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-([2-(trifluorometil]fenil]metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
483	N-(5-Cloro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
484	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-([4-([metilamino]carbonil]fenil]metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
485	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-([4-(metiloxi]fenil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
486	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-([6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil]metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
487	4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-(3-piridinilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

ES 2 331 119 T3

488	Ácido 4-([4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]carbonil)-amino)-metil]benzoico,
489	Ácido 3-([4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]carbonil)amino)-metil]benzoico,
490	Clorhidrato de 4-(ciclohexilamino)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
491	Metansulfonato de 4-(Ciclohexilamino)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
492	Trifluoroacetato de N-({2-[(1,1-dimetiletil)oxi]-3-piridinil}metil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
493	N-([3-Cloro-4-metilfenil]metil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo-[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
494	N-([4-Cloro-2-metilfenil]metil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo-[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
495	N-({2-[(Difluorometil)oxi]fenil}metil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
496	1-Etil-N-({2-[(1-metiletil)oxi]fenil}metil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
497	1-Etil-N-({3-[(1-metiletil)oxi]fenil}metil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
498	N-({3-[(Difluorometil)oxi]fenil}metil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
499	1-Etil-N-([4-hidroxi-3-(metiloxi)fenil]metil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
500	N-([5-Acetil-2-hidroxifenil]metil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
501	1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-N-2-[3-(trifluorometil)fenil]etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
502	N-([4-(Acetilamino)fenil]metil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo-[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
503	1-Etil-N-2-(3-hidroxifenil)etil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

ES 2 331 119 T3

504	N-[2-(3-Clorofenil)etil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]-piridina-5-carboxamida,
505	1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-N-(2-{4-[(trifluorometil)oxi]fenil}etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
506	1-Etil-N-{2-[3-(metiloxi)fenil]etil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
507	N-[2-(4-Acetilfenil)etil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]-piridina-5-carboxamida,
508	N-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
509	N-{2-[3-(Aminosulfonil)fenil]etil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
510	N-{2-[3,4-Bis(metiloxi)fenil]etil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
512	N-[2-(2,3-Diclorofenil)etil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
513	N-{2-[3,5-Bis(metiloxi)fenil]etil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
514	1-Etil-N-{2-[3-metil-4-(metiloxi)fenil]etil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
515	N-[2-(2,6-Difluorofenil)etil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
516	N-{2-[2,6-Bis(metiloxi)fenil]etil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
517	1-Etil-N-{2-(2-metilfenil)etil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
518	N-[(3,4-Dimetilfenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
519	N-[4,5-Bis(metiloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
521	N-{2-[4-(Aminosulfonil)fenil]etil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

522	1-Etil-N-{{2-(metilsulfinil)fenil}metil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
523	1-Etil-N-(2-feniletíl)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
524	N-{{4-(Dimetilamino)fenil}metil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
525	1-Etil-N-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
526	1-Etil-N-[2-(4-metilfenil)etil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
527	N-{{3-(Aminosulfonyl)fenil}metil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
528	1-Etil-N-{{4-metilfenil}metil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
530	1-Etil-N-{{4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil}metil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
531	2-[[{1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}carbonil]amino]metil]benzoato de metilo,
532	Trifluoroacetato de N-{{6-cloro-2-piridinil}metil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
533	N-(2,3-Dihidro-1H-inden-1-il)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
534	N-{{2-[Acetil(metil)amino]fenil}metil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
535	N-{{1S)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-il}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
536	N-{{1R)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-il}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
537	1-Etil-N-{{3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}metil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
538	1-Etil-N-(fenilmetil)-N-propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
540	N-[2-(Dimetilamino)etil]-1-etil-N-(fenilmetil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

ES 2 331 119 T3

541	N-Butil-1-etil-N-(fenilmetil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
542	N,1-Dietil-N-(fenilmetil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
544	1-Etil-N-(1-fenil-4-piperidinil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
545	1-etil-N-{1-[(etilamino)carbonil]-4-piperidinil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
546	(1:1) de Ácido fórmico - 1-etil-N-[1-metil-2-(4-metil-1-piperazinil)etil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
547	[4-({1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}carbonil)amino)-1-piperidinil]acetato de metilo,
548	Trifluoroacetato de 1-Etil-N-{{4-(4-morfolinilmetil)fenil}metil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
549	Trifluoroacetato de 1-etil-N-{{3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenil}metil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
550	Trifluoroacetato de N-{{5-(aminocarbonil)-3-piridinil}metil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
551	1-Etil-N-{{4-(1-metiletil)fenil}metil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
552	N-{{3-(Ciclopentiloxi)-4-(metiloxi)fenil}metil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
553	Trifluoroacetato de 1-Etil-N-{{4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenil}metil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
554	N-[(2,4-Diclorofenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
555	N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

556	N-[(2-Cloro-4-fluorofenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
557	N-{2-[2-Cloro-3-(metiloxi)fenil]etil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
558	3-[[[1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]carbonil]amino)metil]benzoato de metilo,
559	Trifluoroacetato de 1-Etil-N-[[3-(1-pirrolidinilmetil)fenil]metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
560	1-Etil-N-(2-{4-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
561	N-[[2,5-Bis(metiloxi)fenil]metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
562	N-[[2,6-Bis(metiloxi)fenil]metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
563	1-Etil-N-[(2-fluorofenil)metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
564	N-[(3,5-Difluorofenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
565	N-[(4-Clorofenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
567	N-Ciclohexil-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
568	1-Etil-N-{2-[4-(metilsulfonyl)fenil]etil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
569	1-Etil-N-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
570	N-([4-[(Ciclopropilamino)carbonil]fenil]metil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
571	1-Etil-N-[[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
572	1-Etil-N-[[4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

ES 2 331 119 T3

573	1-Etil-N-[6-(metiloxi)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
574	N-[(2,5-Diclorofenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
575	N-[(3,5-Dietilfenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
576	N-[(2,3-Difluorofenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
577	1-Etil-N-[[2-(metilsulfonil)fenil]metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
578	1-Etil-N-[(3-hidroxifenil)metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
579	N-[[3,5-Bis(metiloxi)fenil]metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
580	1-Etil-N-[2-(4-hidroxifenil)etil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
581	N-[(3,5-Diclorofenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
582	N-[[2,4-Bis(metiloxi)fenil]metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
583	1-Etil-N-[[2-(metiloxi)fenil]metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
584	N-[(2,4-Dimetilfenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
585	1-Etil-N-[[2-[(metilamino)carbonil]fenil]metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
586	1-Etil-N-[2-[4-(metiloxi)fenil]etil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
587	N-[(2-Clorofenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
588	1-Etil-N-[(2-hidroxifenil)metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
589	N-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo-[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

ES 2 331 119 T3

590	1-Etil-N-[3-(metiloxi)fenil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]-piridina-5-carboxamida,
591	N-(Ciclohexilmetil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]-piridina-5-carboxamida,
592	1-Etil-N-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
593	4-(((1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)carbonil)-amino)metil]benzoato de metilo,
594	N-[(3,4-Diclorofenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,
595	N-[[4-(Aminocarbonil)fenil]metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
596	N-[[2,6-Difluorofenil]metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
597	N-[[3-(Aminocarbonil)fenil]metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
598	1-Etil-N-[(4-hidroxifenil)metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]-piridina-5-carboxamida
599	1-Etil-N-[[6-(metiloxi)-3-piridinil]metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
600	1-Etil-N-(2-piridinilmetil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]-piridina-5-carboxamida
601	1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
602	N-[4-(2-Amino-2-oxoetil)fenil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo-[3,4-b]piridina-5-carboxamida
603	1-Etil-N-[[4-[(metilamino)carbonil]fenil]metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
604	1-Etil-N-[[4-[2-(metilamino)-2-oxoetil]fenil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
605	1-Etil-N-[[3-fluorofenil]metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]-piridina-5-carboxamida
606	1-Etil-N-[[4-[(metilsulfonil)amino]fenil]metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

ES 2 331 119 T3

5	607	N-{{4-(Aminosulfonil)fenil}metil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	608	N-{{2-(Aminocarbonil)fenil}metil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
10	609	N-{{4-{{(Difluorometil)oxi}fenil}metil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
15	610	N-{{3-{{(Dimetilamino)metil}fenil}metil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
20	611	N-{{3-Cloro-4-(metiloxi)fenil}metil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	612	N-(1-Acetil-4-piperidinil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
25	613	1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-N-{{2-(trifluorometil)fenil}metil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
30	615	N-(5-Cloro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	616	N-{{3-{{(Acetilamino)metil}fenil}metil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
35	617	1-Etil-N-{{4-fluorofenil}metil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
40	618	1-Etil-N-{{4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil}metil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	619	1-Etil-N-{{2-etilfenil}metil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
45	620	1-Etil-N-{{2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil}metil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
50	621	1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-N-{{2,3,4-trifluorofenil}metil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
55	622	N-{{4-Cloro-2-fluorofenil}metil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	623	N-{{4-Bromo-2-fluorofenil}metil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
60	624	N-{{3,5-Dimetilfenil}metil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

65

5	625	N-[(2,3-Dimetilfenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	626	N-[(2,3-Diclorofenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
10	627	N-[(4-Cianofenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
15	628	N-[(4-Bromofenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
20	629	1-Etil-N-[[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	630	1-Etil-N-[(4-yodofenil)metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
25	631	N-[[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
30	632	N-[(3-Cianofenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	633	N-[(2,6-Diclorofenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
35	634	N-[(5-Cloro-2-metilfenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo-[3,4-b]piridina-5-carboxamida
40	635	N-[(3,5-Dibromofenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
45	636	1-Etil-N-[(4-etilfenil)metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	637	1-Etil-N-[[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
50	638	1-Etil-N-[(2-yodofenil)metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
55	639	N-[(2-Bromofenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	640	1-Etil-N-[[4-(hidroximetil)fenil]metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo-[3,4-b]piridina-5-carboxamida
60	641	1-Etil-N-[[3-(hidroximetil)fenil]metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo-[3,4-b]piridina-5-carboxamida

ES 2 331 119 T3

5	642	1-Etil-N-{{3-(hidroximetil)-2-metilfenil}metil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	643	N-{{2,3-Dicloro-6-(hidroximetil)fenil}metil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
10	644	N-{{2,4-Dicloro-6-metilfenil}metil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
15	645	1-Etil-N-{{4-(2-metilpropil)fenil}metil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	646	N-{{2,5-dimetilfenil}metil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]-piridina-5-carboxamida
20	647	1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-N-{{2,4,5-trifluorofenil}metil}-1H-pirazolo-[3,4-b]piridina-5-carboxamida
25	648	1-Etil-N-{{2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil}metil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	649	N-{{2-Cloro-6-metilfenil}metil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo-[3,4-b]piridina-5-carboxamida
30	650	Sal sódica del ácido 4-[[[1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]carbonil]amino)metil]benzoico
35	651	Ácido 3-[[[1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-carbonil]amino)metil]benzoico
40	652	1-Etil-4-{{4-(hidroxiimino)ciclohexil}amino}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
	653	1-Etil-4-{{4-(hidroxiimino)ciclohexil}amino}-N-{{4-(metiloxi)fenil}metil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
45	654	N-{{4-(Dimetilamino)fenil}metil}-1-etil-4-{{4-(hidroxiimino)ciclohexil}amino}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
50	655	1-Etil-4-{{4-{{(etiloxi)imino}ciclohexil}amino}-N-{{4-(metiloxi)fenil}metil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
55	656	1-Etil-4-{{4-{{(metiloxi)imino}ciclohexil}amino}-N-{{4-(metiloxi)fenil}metil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
60	657	4-{{4-{{(1,1-Dimetiletil)oxi}imino}ciclohexil}amino}-1-etil-N-{{4-(metiloxi)fenil}-metil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

658	1-Etil-N-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-4-[(7-oxohexahidro-1H-azepin-4-il)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
659	1-Etil-4-[(7-oxohexahidro-1H-azepin-4-il)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo
660	4-[[<i>cis</i> -4-(Butilamino)ciclohexil]amino]-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
661	4-[[<i>trans</i> -4-Aminociclohexil]amino]-1-etil-N-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
662	4-[[<i>trans</i> -2-Aminociclohexil]amino]-1-etil-N-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
663	4-[[<i>cis</i> -2-Aminociclohexil]amino]-1-etil-N-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida, o
664	4-[[3-Aminociclohexil]amino]-1-etil-N-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida;

Ejemplo N°	Nombre
666	<i>N</i> , 1-Dietil-4-[[[(1 <i>SR</i> ,3 <i>RS</i>)-3-hidroxiciclohexil]amino]-1 <i>H</i> pirazolo[3,4- b]piridina-5-carboxamida
667	1-Etil-N-(4-fluorofenil)-4-[[[(1 <i>SR</i> ,3 <i>RS</i>)-3-hidroxiciclohexil]amino]-1H- pirazolo[3,4-b] piridina-5-carboxamida
668	1-Etil-4-[[[(1 <i>SR</i> ,3 <i>RS</i>)-3-hidroxiciclohexil]amino]-N(1,3-thiazol-2-ylmetil)-1H-pirazolo[3,4-b] piridina-5-carboxamida
669	1-etil- <i>N</i> -[[4-fluorofenil]metil]-4-[[[(1 <i>SR</i> ,3 <i>RS</i>)-3-hidroxiciclohexil] amino]-1H-pirazolo[3,4-b] piridina-5-carboxamida
670	1-etil-4-[[[(1 <i>SR</i> ,3 <i>RS</i>)-3-hidroxiciclohexil]amino]- <i>N</i> -[[4-(metilsulfonil)fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
671	<i>N</i> -[[3,4-bis(metiloxi)fenil]metil]-1-etil-4-[[[(1 <i>SR</i> ,3 <i>RS</i>)-3-hidroxiciclohexil]amino]- 1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
672	1-etil-4-[[[(1 <i>SR</i> ,3 <i>RS</i>)-3-hidroxiciclohexil]ami no]- <i>N</i> -(2-piridinilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b] piridina-5-carboxamida
673	1-etil-4-[[[(1 <i>SR</i> ,3 <i>RS</i>)-3-hidroxiciclohexil]amino]- <i>N</i> -[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]- 1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
674	<i>N</i> -[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-4-[[[(1 <i>SR</i> ,3 <i>RS</i>)-3-

ES 2 331 119 T3

	hidroxiciclohexil]amin)-1H-pirazolo [3,4-b]piridina-5-carboxamida
5	675 1-etil-4-[[[(1SR,3RS)-3-hidroxiciclohexil]amino]-N-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	676 N-[(2,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-4-[[[(1SR,3RS)-3-hidroxiciclohexil]amino]-1H-pirazolo [3,4-b]piridina-5-carboxamida
10	677 N-[(2,3-Diclorofenil)metil]-1-etil-4-[[4-oxociclohexil]amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	678 N-[(3-Cloro-4-metilfenil) metil]-1-etil-4-[[4-oxociclohexil]amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
15	679 N-[(4-Cloro-2-metilfenil)metil]-1-etil-4-[[4-oxociclohexil]amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
20	680 N-[(2,4-Dimetilfenil) metil]-1-etil-4-[[4-(hidroxiimino)ciclohexil]amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
25	681 N-[(3,4-Dimetilfenil)metil]-1-etil-4-[[4-(hidroxiimino)ciclohexil]amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
	682 N-[(2,3-Diclorofenil)metil]-1-etil-4-[[4-(hidroxiimino)ciclohexil]amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
30	683 N-[(3-Cloro-4-metilfenil)metil]-1-etil-4-[[4-(hidroxiimino)ciclohexil]amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
35	684 N-[(4-Cloro-2-metilfenil)metil]-1-etil-4-[[4-(hidroxiimino)ciclohexil]amino]-1H-pirazolo [3,4-b]piridina-5-carboxamida
40	685 N-[[4-[(Oifluorometil)oxi]fenil]metil]-1-etil-4-[[4-(hidroxiimino)ciclohexil]amino} -1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida
45	686 1-Etil-4-[[4-(hidroxiimino)ciclohexil]amino]-N-[[4-(trifluorometil)fenil] metil]-1H-pirazolo [3,4-b]piridina-5-carboxamida

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 331 119 T3

Ejemplo de referencia 1

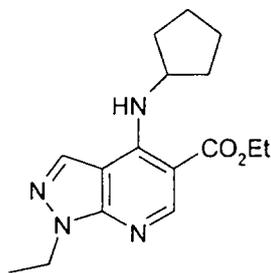
4-(Ciclopentilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo

5

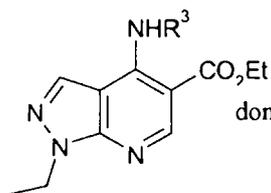
10

15

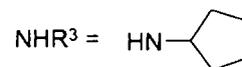
20



Es decir, el ejemplo 1 es



donde



25

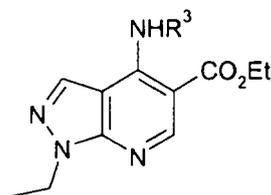
30

El intermedio 1 (0,051 g) y ciclopentilamina (0,019 g) se suspendieron en etanol (2 ml) y se añadió trietilamina (0,14 ml). Se agitó la mezcla en nitrógeno y se calentó a 80°C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se retiró el etanol mediante evaporación en una corriente de nitrógeno y el residuo se repartió entre diclorometano (abreviadamente DCM) y agua. Se separaron las fases y la fase orgánica se cargó directamente en un cartucho de extracción de fase sólida (abreviadamente SPE) (sílice, 5 g) que se eluyó secuencialmente con; (i) DCM, (ii) DCM: Et₂O (2:1), (iii) DCM: Et₂O (1:1), (iv) Et₂O, (v) EtOAc, (vi) MeOH. Las fracciones que contenían el material deseado se reunieron y se concentraron a vacío para proporcionar el ejemplo 1 (0,074 g). LCMS mostró MH⁺ = 303; T_{RET} = 3,45 min.

De manera similar se prepararon los siguientes:

35

40



45

50

55

60

65

	NHR ³	Reactivo de amina	Ion MH ⁺	T _{RET} (min)
Ejemplo de referencia 2		Ciclohexilamina	317	3,65
Ejemplo de referencia 3 (= intermedio 32)		4-Aminotetrahidropirano	319	2,93
Ejemplo de referencia 5 (= ejemplo de referencia 207*)		Intermedio 6	360	3,20
* Para la síntesis alternativa del ejemplo de referencia 5, véase el ejemplo de referencia 207 en esta memoria descriptiva posteriormente				

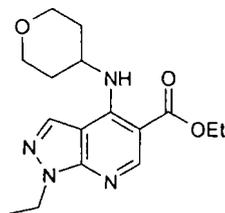
ES 2 331 119 T3

Ejemplo de referencia 3 (= Intermedio 32)

1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo

5

10



15

En lugar del procedimiento mostrado anteriormente (llamado procedimiento A), el compuesto del ejemplo 3 también se puede preparar utilizando el procedimiento siguiente:

20

Ejemplo de referencia, Procedimiento B: El intermedio 1 (2,5 g) se disolvió en acetonitrilo (15 ml). Se añadieron clorhidrato de 4-aminotetrahidropirano (1,1 g) y N,N-diisopropiletilamina (9,4 ml) y la mezcla se agitó en nitrógeno a 85°C durante 16 h. Permanecía una traza del material de partida, de manera que se añadió una porción adicional de clorhidrato de 4-aminotetrahidropirano (0,11 g) y se continuó la agitación a 85°C durante 16 h adicionales. Después se concentró a vacío. El residuo se repartió entre DCM y agua. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua adicional (2 x 20 ml) después se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. Después el residuo se purificó mediante cromatografía usando Biotage (sílice, 90 g), eluyendo con ciclohexano: acetato de etilo para proporcionar Ejemplo 21 (2,45 g). LCMS mostró MH⁺ = 319; T_{RET} = 2,90 min.

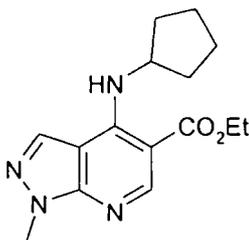
25

Ejemplo de referencia 6

4-(Ciclopentilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo

30

35



40

45

El intermedio 3 (0,045 g) se situó en un Reactival™ y se trató con ciclopentilamina (0,07 ml). Se calentó la mezcla a 90°C durante 2 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre cloroformo (2 ml) y agua (1 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se evaporó hasta un sólido marrón, que se purificó mediante HPLC de autopurificación de masa dirigida para proporcionar el ejemplo 6 en forma de un sólido (0,008 g). LCMS mostró MH⁺ = 289; T_{RET} = 3,22 min.

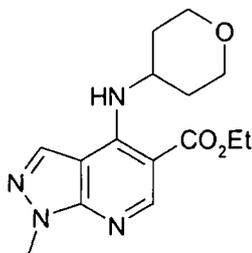
Ejemplo de referencia 7

50

1-Metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo

55

60



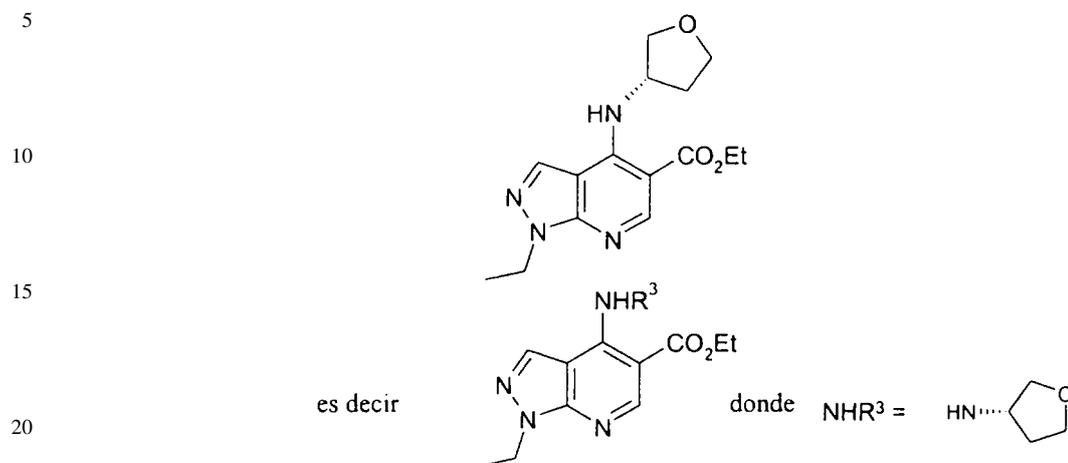
65

El intermedio 3 (0,035 g) se situó en un Reactival™ y se trató con 4-aminotetrahidropirano (0,06 ml). Se calentó la mezcla a 90°C durante 2 h, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se repartió entre cloroformo (2 ml) y agua (1 ml). Se separaron las fases y se concentró la fase orgánica, después se aplicó a una placa de TLC preparativa (sílice, 20 cm x 20 cm x 1 mm) que se eluyó con acetato de etilo. Se retiró la banda requerida de la placa y se lavó la sílice con acetato de etilo (2 x 15 ml). La concentración de la solución de acetato de etilo a vacío proporcionó el ejemplo 7 en forma de un sólido blanco (0,008 g). LCMS mostró MH⁺ = 305; T_{RET} = 2,67 min.

ES 2 331 119 T3

Ejemplo de referencia 8

1-Etil-4-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilamino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo



25 El intermedio 1 (0,05 g) y 4-toluensulfonato de (S)-(-)-3-aminotetrahidrofurano (0,052 g) se suspendieron en etanol (1 ml) y se añadió trietilamina (0,14 ml). Se agitó la mezcla en nitrógeno y se calentó a 80°C durante 24 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se retiró el etanol mediante evaporación en una corriente de nitrógeno y el residuo se repartió entre DCM (2 ml) y agua (1,5 ml). Se separaron las fases y se concentró la fase orgánica hasta sequedad. La purificación se llevó a cabo usando un cartucho de SPE (sílice, 5 g), eluyendo con a gradiente de EtOAc: ciclohexano; (1:16 después, 1:8, 1:4, 1:2, 1:1 y 1:0). Las fracciones que contenían el material deseado se reunieron y se concentraron a vacío para proporcionar el ejemplo 8 (0,052 g). LCMS mostró $MH^+ = 305$; $T_{RET} = 2,70$ min.

30

De manera similar se prepararon los siguientes:



45

50

55

60

65

	NHR^3	Reactivo de amina	Ion H^+	T_{RET} (min)
Ejemplo de referencia 9		4-toluensulfonato de (R)-(+)-3-aminotetrahidrofurano	305	2,73
Ejemplo de referencia 10		Intermedio 11	335	3,21
Ejemplo de referencia 11 (mezcla de enantiómeros)		Intermedio 12	321	3,10
Ejemplo de referencia 12		Ciclopropilamina	275	2,98

ES 2 331 119 T3

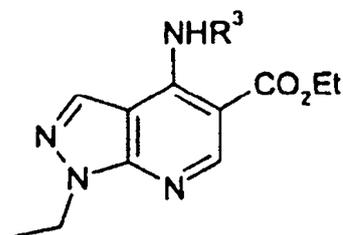
Ejemplo de referencia 13

4-[(1,1-Dioxidotetrahydrothien-3-il)amino]-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo

5

10

15



20

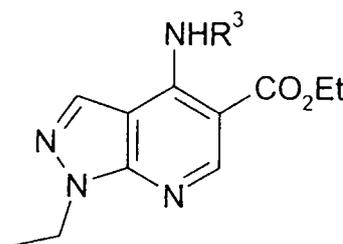
El intermedio 1 (0,05 g) y el intermedio 13 (0,027 g) se suspendieron en etanol (1 ml) y se añadió trietilamina (0,14 ml). Se agitó la mezcla en nitrógeno y se calentó a 80°C durante 24 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se retiró el etanol mediante evaporación en una corriente de nitrógeno y el residuo se repartió entre DCM (2 ml) y agua (1,5 ml). Se separaron las fases y se concentró la fase orgánica hasta sequedad. La purificación se llevó a cabo utilizando un cartucho de SPE (sílice, 5 g), eluyendo con un gradiente de EtOAc : ciclohexano; (1:8 después 1:4, 1:2, 1:1 y 1:0). Las fracciones que contenían el material deseado se reunieron y se concentraron a vacío para proporcionar el ejemplo 13 (0,045 g) en forma de una mezcla de enantiómeros. LCMS mostró $MH^+ = 353$; $T_{RET} = 2,60$ min.

25

De manera similar se preparó el siguiente:

30

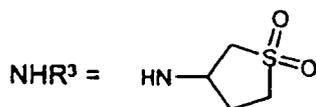
35



40

Ejemplo 13

45



50

	NHR^3	Reactivo de amina	Ion MH^+	T_{RET} (min)
Ejemplo 14		Intermedio 14	367	2,64

55

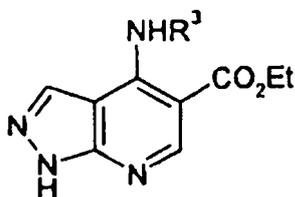
60

65

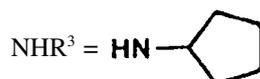
ES 2 331 119 T3

Ejemplo de referencia 19 (ejemplo de referencia, como un intermedio)

4-(ciclopentilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo



Ejemplo 13

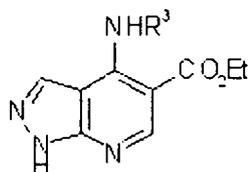
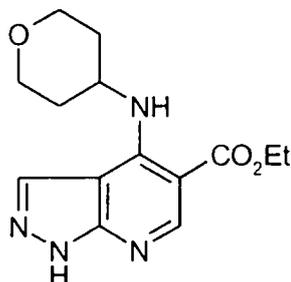


25

El intermedio 2 (0,035 g) se situó en un Reactivial™ y se trató con ciclopentilamina (0,05 ml). Se calentó la mezcla a 90°C durante 1,5 h, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se repartió entre cloroformo (2 ml) y agua (1 ml). Se separaron las fases y se concentró la fase orgánica. Se trituró el sólido residual con Et₂O y se recogió el sólido blanquecino insoluble y se secó al aire para proporcionar el ejemplo 19 (0,016 g). LCMS mostró MH⁺ = 275; T_{RET} = 2,58 min.

Ejemplo de referencia 20 (ejemplo de referencia, como un intermedio)

4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo



Es decir

Ejemplo 20 NHR³ = HN-

55

El intermedio 2 (0,035 g) se situó en un Reactivial™ y se trató con 4-aminotetrahidropirano (0,05 ml). Se calentó la mezcla a 90°C durante 1,5 h, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se repartió entre cloroformo (2 ml) y agua (1 ml). Se separaron las fases y se concentró la fase orgánica. El producto bruto se purificó mediante HPLC de autopurificación de masa dirigida para proporcionar el ejemplo 20 en forma de un sólido blanquecino (0,011 g). LCMS mostró MH⁺ = 291; T_{RET} = 2,08 min.

60 *Procedimiento alternativo de síntesis para el ejemplo de referencia 20*

65

El intermedio 2 (2 g) se suspendió en 4-aminotetrahidropirano (2 g), y se calentó la mezcla a 90°C durante 6 h. Se dejó que la mezcla residual se enfriara hasta temperatura ambiente y se repartió entre cloroformo (50 ml) y agua (50 ml). Se separaron las fases y se evaporó la fase orgánica hasta sequedad. El residuo se trituró con Et₂O (30 ml) y el sólido insoluble se recogió y se secó para proporcionar el ejemplo 20 en forma de un sólido en crema (2,24 g). LCMS mostró MH⁺ = 291; T_{RET} = 2,19 min.

ES 2 331 119 T3

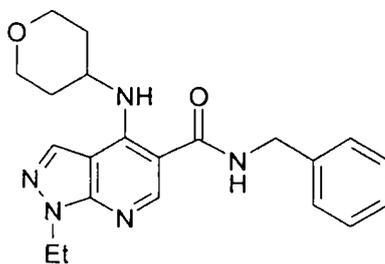
Ejemplo de referencia 21

N-bencil-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carboxamida

5

10

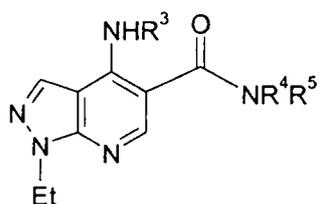
15



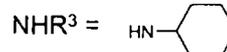
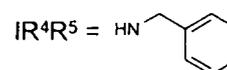
20

Es decir, el ejemplo 21 es:

25



en la que



Se han utilizado tres procedimientos alternativos A, B y C para preparar el ejemplo 21 como sigue:

30

Ejemplo de referencia 21, Procedimiento A

35

Una solución de 4-cloro intermedio 17 (0,031 g, 0,1 mmoles) en etanol (1,9 ml) se trató con trietilamina (0,07 ml, 0,5 mmoles), seguido de una solución etanólica 0,1 M de 4-aminotetrahidropirano (intermedio 8, 1,1 ml de la solución etanólica 0,1 M = 0,11 mmoles). Se calentó la mezcla a reflujo (80°C) durante 18 h. Después se añadió una porción adicional de 4-amino-tetrahidropirano (0,01 ml de amina no diluida, no una solución de la misma) y se calentó de manera continuada durante 24 h adicionales. Se retiraron los volátiles a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (DCM), después se aplicó a un cartucho de extracción en fase sólida (abreviadamente SPE) (aminopropilo, 1 g) que se eluyó primero con DCM, después con metanol. Las fracciones que contenían el material deseado se concentraron a vacío para proporcionar el ejemplo 21 (0,004 g). LCMS mostró $MH^+ = 380$; $T_{RET} = 2,92$ min.

40

Ejemplo de referencia 21, Procedimiento B

45

El intermedio 17 (0,031 g, 0,1 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (1 ml). Se añadieron clorhidrato de 4-amino-tetrahidropirano (Intermedio 8A, 0,015 g, 0,11 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,5 mmoles) y se agitó la mezcla en nitrógeno a 85°C durante 16 h, después se concentró a vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (abreviadamente DCM) y agua. Se separaron las fases y la orgánica se concentró a vacío para proporcionar ejemplo 21 (0,027 g). LCMS mostró $MH^+ = 380$; $T_{RET} = 2,92$ min.

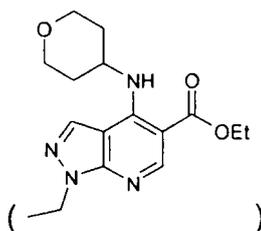
50

Ejemplo de referencia 21, Procedimiento C

Esta vía C alternativa al ejemplo 21 implica la formación del éster del ejemplo 3 = intermedio 32

55

60

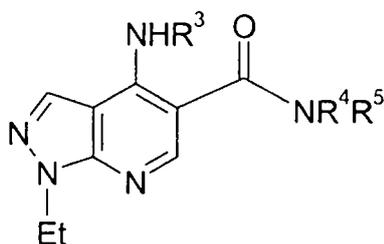


65

usando uno de los procedimientos descritos anteriormente, conversión del éster del ejemplo 3/intermedio 32 en el ácido carboxílico (intermedio 33) usando el procedimiento proporcionado anteriormente para el intermedio 33, y después la formación del enlace amida para formar el ejemplo 21 usando el procedimiento de los ejemplos 81-84 más adelante.

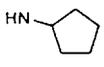
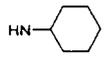
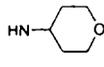
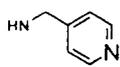
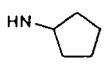
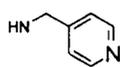
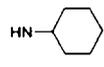
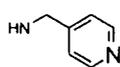
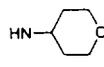
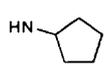
ES 2 331 119 T3

Los siguientes compuestos se pueden preparar de manera similar usando uno o más de los procedimientos A, B o C anteriores, preferiblemente el procedimiento A o B:



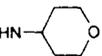
	NR ⁴ R ⁵	NHR ³	Material de partida (para el procedimiento A o B)	Reactivo de amina	Ion MH ⁺	T _{RET} (min)
Ejemplo de referencia 22			Intermedio 19	4-aminotetrahidropirano	384	3,09
Ejemplo de referencia 23			Intermedio 20	Ciclopentilamina	342	3,29
Ejemplo de referencia 24			Intermedio 20	Ciclohexilamina	356	3,47
Ejemplo de referencia 25			Intermedio 20	4-aminotetrahidropirano	358	2,79
Ejemplo			Intermedio	Intermedio 6	400	2,64

ES 2 331 119 T3

5	de referencia 27		20			
10	Ejemplo de referencia 28			Intermedio 21	Ciclopentilamina	328 2,69
15	Ejemplo de referencia 29			Intermedio 21	Ciclohexilamina	342 2,87
20	Ejemplo de referencia 30			Intermedio 21	4-aminotetrahidropirano	344 2,33
25	Ejemplo de referencia 31			Intermedio 22	Ciclopentilamina	365 2,38
30	Ejemplo de referencia 32			Intermedio 22	Ciclohexilamina	379 2,54
35	Ejemplo de referencia 33			Intermedio 22	4-aminotetrahidropirano	381 2,09
40	Ejemplo de referencia 34	NH ₂		Intermedio 24	Ciclopentilamina	274 2,59
45						
50						
55						
60						

65

ES 2 331 119 T3

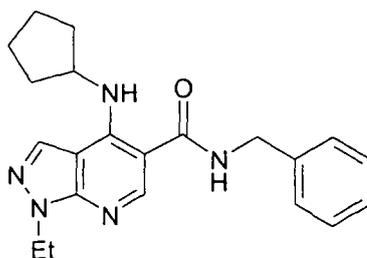
5	Ejemplo de referencia 35	NH ₂		Intermedio 24	Ciclohexilamina	288	2,79
10	Ejemplo de referencia 36	NH ₂		Intermedio 24	4-aminotetrahidropiran	290	2,22

20 Ejemplo de referencia 39

N-Bencil-4-(ciclopentilamino)-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carboxamida

25

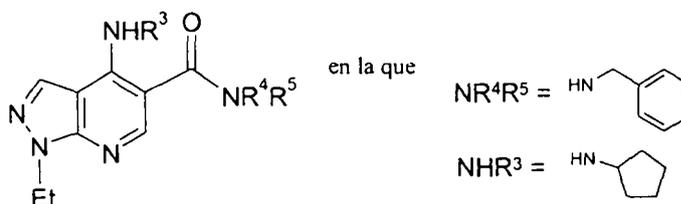
30



35

40

Es decir, el ejemplo 39 es



45

50

55

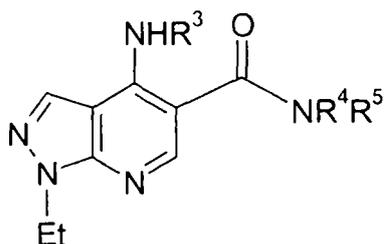
Una solución del intermedio 17 (0,031 g, 0,1 mmoles) en etanol (1 ml) se trató con trietilamina (0,07 ml, 0,5 mmoles), seguido de una solución etanólica 0,1 M de ciclopentilamina (1,1 ml de la solución etanólica 0,1 M = 0,11 mmoles). Se calentó la mezcla a reflujo (80°C) durante 18 h. Después se añadió una porción adicional de ciclopentilamina (0,009 ml de amina no diluida, no una solución de la misma) y se calentó de manera continuada durante 24 h adicionales. Se retiraron los volátiles a vacío y el residuo se disolvió en DCM, después se aplicó a un cartucho SPE (aminopropilo, 1 g) que se eluyó primero con DCM, después con metanol. La fracción de DCM se concentró a vacío, después se aplicó a un cartucho de SPE (sílice, 0,5 g) que se eluyó secuencialmente con (i) DCM, (ii) Et₂O, (iii) EtOAc y (iv) MeOH. Las fracciones que contenían el material deseado se reunieron para proporcionar el ejemplo 39 (0,007 g). LCMS mostró MH⁺ = 364; T_{RET} = 3,38 min.

60

65

ES 2 331 119 T3

De manera similar se prepararon los siguientes:



15

20

25

30

35

40

45

50

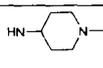
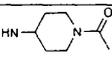
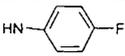
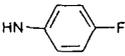
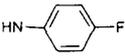
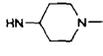
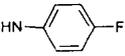
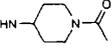
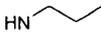
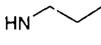
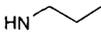
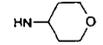
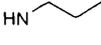
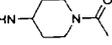
55

	NR ⁴ R ⁵	NHR ³	Material de partida	Reactivo de amina	Ion MH ⁺	T _{RET} (min)
Ejemplo de referencia 40			Intermedio 17	Ciclohexilamina	378	3,43
Ejemplo de referencia 41			Intermedio 17	Intermedio 6	421	2,75
Ejemplo de referencia 42			Intermedio 18	Ciclopentilamina	358	3,63
Ejemplo de referencia 43			Intermedio 18	Ciclohexilamina	372	3,79
Ejemplo de referencia 44			Intermedio 18	4-aminotetrahidropirano	374	3,13

60

65

ES 2 331 119 T3

5	Ejemplo de referencia 45			Intermedio 18	Intermedio 7	387	2,37
10	Ejemplo de referencia 46			Intermedio 18	Intermedio 6	415	2,92
15	Ejemplo de referencia 47			Intermedio 19	Ciclopentilamina	368	3,61
20	Ejemplo de referencia 48			Intermedio 19	Ciclohexilamina	382	3,76
25	Ejemplo de referencia 49			Intermedio 19	Intermedio 7	397	2,29
30	Ejemplo de referencia 50			Intermedio 19	Intermedio 6	425	2,88
35	Ejemplo de referencia 51			Intermedio 23	Ciclopentilamina	316	3,05
40	Ejemplo de referencia 52			Intermedio 23	Ciclohexilamina	330	3,26
45	Ejemplo de referencia 53			Intermedio 23	4-aminotetrahidropirano	332	2,58
50	Ejemplo de referencia 55			Intermedio 23	Intermedio 6	373	2,46

65

ES 2 331 119 T3

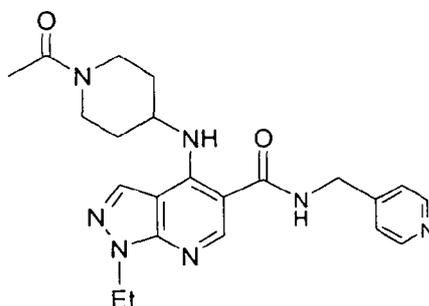
Ejemplo de referencia 57

4-[(1-Acetilpiperidin-4-il)amino]-1-etil-N-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

5

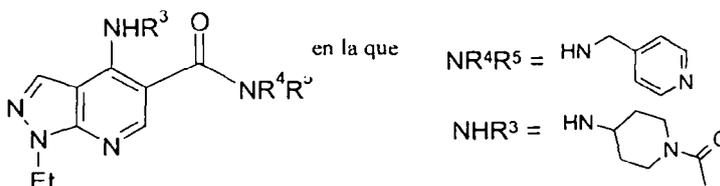
10

15



20

Es decir, el ejemplo 57 es



25

Se trató una solución del intermedio 22 (0,03 g, aproximadamente 0,1 mmoles) en etanol (1 ml) con trietilamina (0,07 ml, 0,5 mmoles), seguido de una solución metabólica 0,1 M del intermedio 6 (1,1 ml de la solución = 0,11 mmoles). Se calentó la mezcla a reflujo (80°C) durante 18 h. Después se añadió una porción adicional del intermedio 6 (0,01 ml, no diluido) y se calentó continuamente durante 24 h adicionales. Se retiraron los volátiles a vacío y se disolvió el residuo en DCM, después se aplicó a un cartucho de SPE (aminopropilo, 1 g) que se eluyó primero con DCM, después con metanol.

30

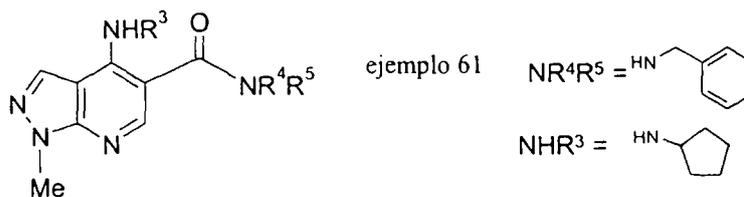
35

La fracción de DCM se concentró a vacío, después se aplicó a un cartucho de SPE (sílice, 0,5 g) eluyendo con (i) DCM, (ii) EtOAc y (iii) un gradiente progresivo de cloroformo: metanol (desde 99:1 hasta 4:1). Se reunieron las fracciones que contenían el material deseado para proporcionar el ejemplo 57 (0,003 g). LCMS mostró $MH^+ = 422$; $T_{RET} = 2,1$ min.

Ejemplo de referencia 61

40 *N*-Bencil-4-(ciclopentilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

45



50

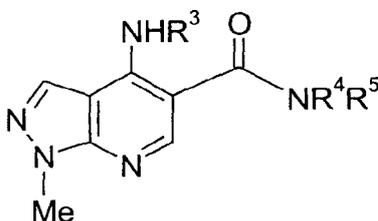
Se trató una solución del intermedio 28 (0,03 g, 0,1 mmoles) en etanol (1 ml) con una solución etanólica 0,1 M de ciclopentilamina (1,1 ml de solución = 0,11 mmoles). Después se añadió trietilamina (0,07 ml, 0,5 mmoles) y se calentó la mezcla a reflujo (85°C), en nitrógeno durante 12 h. Después se añadió una porción adicional de ciclopentilamina (0,009 ml, no diluida) y se calentó de manera continuada durante 36 h adicionales. Se concentraron las mezclas a vacío y el residuo se trató con cloroformo. Se recogió una pequeña cantidad de material insoluble mediante filtración, después el filtrado se aplicó a un cartucho de SPE (aminopropilo, 1 g) que se eluyó primero con DCM, después con metanol. Las fracciones que contenían el material deseado se reunieron para proporcionar el ejemplo 61 (0,039 g). LCMS mostró $MH^+ = 350$; $T_{RET} = 2,88$ min.

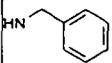
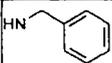
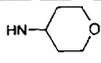
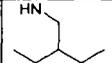
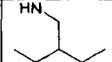
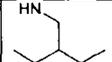
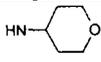
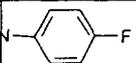
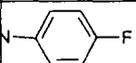
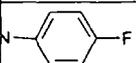
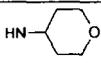
55

De manera similar se prepararon los siguientes:

60

65



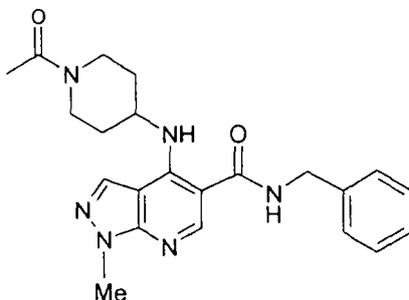
	NR4R ⁵	NHR ³	Material de partida	Reactivo de amina	Ion MH ⁺	T _{RET} (min)
5						
10			Intermedio 28	Ciclohexilamina	364	3,05
15			Intermedio 28	4-aminotetrahidropirano	366	2,52
20						
25			Intermedio 30	Ciclopentilamina	344	3,06
30			Intermedio 30	Ciclohexilamina	358	3,23
35						
40			Intermedio 30	4-aminotetrahidropirano	360	2,69
45			Intermedio 29	Ciclopentilamina	354	3,17
50			Intermedio 29	Ciclohexilamina	368	3,33
55						
60			Intermedio 29	4-amino tetrahidropirano	370	2,72
65						

ES 2 331 119 T3

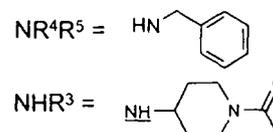
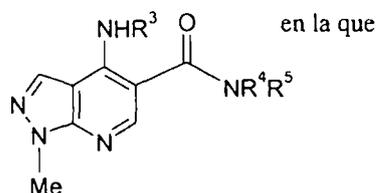
5	Ejemplo de referencia 70	NH ₂		Intermedio 31	Ciclopentilamina	260	2,10
10	Ejemplo de referencia 71	NH ₂		Intermedio 31	Ciclohexilamina	274	2,29

Ejemplo de referencia 74

4-[(1-Acetilpiperidin-4-il)amino]-N-bencil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



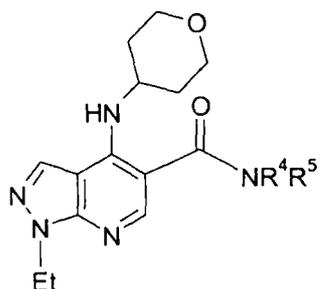
Es decir, el ejemplo 74 es:



Se trató una solución del intermedio 28 (0,03 g, 0,1 mmoles) en etanol (1 ml) con una solución etanólica 0,1 M del intermedio 6 (1,1 ml de solución = 0,11 mmoles). Después se añadió trietilamina (0,07 ml, 0,5 mmoles) y se calentó la mezcla a reflujo (85°C), en nitrógeno durante 12 h. Después se añadió una porción adicional del intermedio 6 (0,1 mmoles) y se continuó el calentamiento durante 36 h adicionales. Se concentró la mezcla a vacío y el residuo se trató con cloroformo. Se recogió una pequeña cantidad del material insoluble mediante filtración, después el filtrado se aplicó a un cartucho de SPE (aminopropilo, 1 g) que se eluyó primero con DCM, después con metanol. Las fracciones que contenían el material deseado se reunieron y se concentraron a vacío. Después el residuo se purificó mediante SPE (sílice, 0,5 g) eluyendo con (i) DCM, (ii) cloroformo, (iii) EtOAc y (iv) un gradiente progresivo de cloroformo: metanol (desde 99:1 hasta 4:1). Las fracciones que contenían el material deseado se reunieron para proporcionar el ejemplo 74 (0,029 g). LCMS mostró MH⁺ = 407; T_{RET} = 2,57 min.

Ejemplo de referencia 81

1-Etil-N-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



Ejemplo 81 NR⁴R⁵ = NHMe

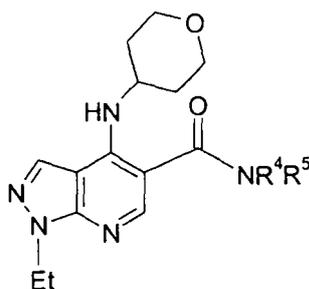
ES 2 331 119 T3

5 A una suspensión agitada del intermedio 33 (0,025 g, aproximadamente entre 0,08 y 0,09 mmoles) en cloroformo (2 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,025 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió metilamina (solución 2 M en THF, 0,69 ml = 1,38 mmoles). Después de volver hasta temperatura ambiente se agitó la mezcla durante 1 h adicional, después se inactivo mediante adición de agua (4 ml) y se separaron las fases. Se concentró la fase orgánica después se aplicó a un cartucho de SPE (sílice, 1 g) que se eluyó con (i) DCM, (ii) Et₂O (2:1), (iii) EtOAc, (iv) MeOH: EtOAc (1:9). Las fracciones que contenían el material deseado se reunieron para proporcionar el ejemplo 81 (0,019 g). LCMS mostró MH⁺ = 304; T_{RET} = 2,19 min.

10 Similarmente preparados:

15

20



25

30

35

40

45

	NR ⁴ R ⁵	Reactivo de amina	Ion MH ⁺	T _{RET} (min)
Ejemplo de referencia 82	NMe ₂	Dimetilamina (2M en THF)	318	2,06
Ejemplo de referencia 83	NHEt	Etilamina (2M en THF)	318	2,31
Ejemplo de referencia 84	NH ⁱ Pr	Isopropilamina (2M en THF)	332	2,44

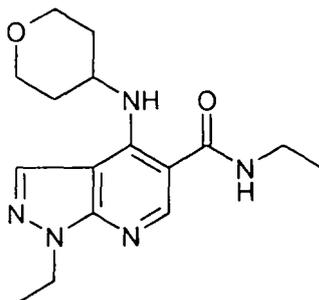
50 Ejemplo de referencia 83

N,1-Dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida; también llamada 1-etil-N-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

55

60

65



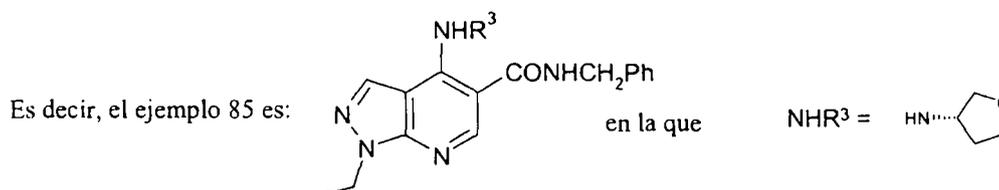
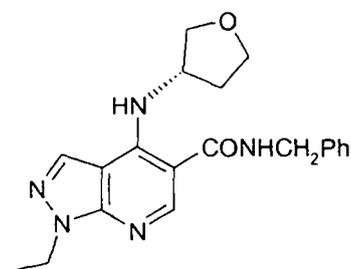
ES 2 331 119 T3

En una realización alternativa al procedimiento anterior descrito para los ejemplos 81-84, el ejemplo 83 se puede preparar según el procedimiento siguiente:

Una mezcla del intermedio 33 (3,0 g, 10,33 mmoles), EDC (2,25 g, 11,7 mmoles), y HOBT (1,68 g, 12,4 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió etilamina (6,2 ml, 12,4 mmoles, solución 2 M en THF), y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 22 horas. Se retiraron los disolventes a vacío, y el sólido residual se disolvió en cloroformo (250 ml) y se lavó sucesivamente con agua (70 ml) y solución de carbonato ácido de sodio al 5% (70 ml). Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, se evaporó la solución orgánica a vacío para proporcionar un sólido naranja claro (4,15 g). Este sólido se disolvió en una mezcla de diclorometano (15 ml) y cloroformo (5 ml) y se purificó mediante cromatografía (Biotage, sílice, 100 g) eluyendo inicialmente con EtOAc-ciclohexano (2:1) y finalmente con EtOAc limpio. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se evaporaron para proporcionar el ejemplo 83 en forma de un sólido amarillo claro (3,05 g). LCMS mostró $MH^+ = 318$; $T_{RET} = 2,33$ min. 1H NMR (400 MHz en d_6 -DMSO, 27°C, δ ppm) 9,76 (d, 1H) 8,35 (s, 1H) 7,94 (s, 1H) 5,99 (m a, 1H) 4,47 (c, 2H) 4,16-4,01 (m's, 3H) 3,62 (m, 2H) 3,48 (m, 2H) 2,13 (m, 2H) 1,77 (m, 2H) 1,49 (t, 3H) 1,28 (t, 3H).

Ejemplo de referencia 85

N-Bencil-1-etil-4-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-ilamino]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carboxamida

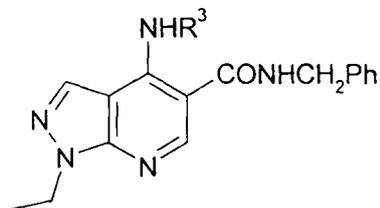


El intermedio 41 (0,017 g, 0,062 mmoles) se disolvió en DMF (2 ml), después se trató con HATU (0,023 g) seguido de diisopropiletilamina (0,021 ml) y se agitó la mezcla durante 10 min. Después se añadió bencilamina (0,007 ml) y se agitó de manera continuada durante 64 h adicionales. Se concentró la mezcla a vacío y se disolvió el residuo en DCM (1,5 ml) después se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1,5 ml). Se agitó esta mezcla durante 30 min, después se separaron las fases y la fase orgánica se aplicó a un cartucho de SPE (sílice, 1 g) que se eluyó con un gradiente de gradiente de acetato de etilo: ciclohexano (1:4, después 1:2, 1:1, 2:1 y 1:0). Las fracciones que contenían el material deseado se concentraron a vacío para proporcionar el ejemplo 85 (0,017 g). LCMS mostró $MH^+ = 366$; $T_{RET} = 2,80$ min.

ES 2 331 119 T3

De manera similar se prepararon los siguientes:

5



10

15

	NHR ³	Material de partida	Ion MH ⁺	T _{RET} (min)
Ejemplo de referencia 86		Intermedio 42	366	2,80
Ejemplo de referencia 87		Intermedio 44	382	3,11
Ejemplo de referencia 88		Intermedio 45	336	3,00
Ejemplo de referencia 89		Intermedio 46	414	2,69
Ejemplo de referencia 90		Intermedio 47	428	2,75

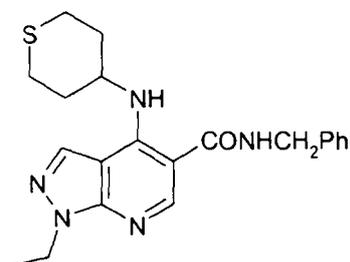
40

Ejemplo de referencia 91

45

N-Bencil-1-etil-4-(tetrahidro-2H-tiopirán-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carboxamida

50



55

60

El intermedio 43 (0,019 g) se disolvió en DMF (2 ml), después se trató con HATU (0,024 g) seguido de diisopropiletilamina (0,022 ml) y se agitó la mezcla durante 10 min. Después se añadió bencilamina (0,007 ml) y se continuó la agitación durante 64 h adicionales. Se concentró la mezcla a vacío y el residuo se disolvió en DCM (1,5 ml) después se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1,5 ml). Se agitó esta mezcla durante 30 min, después se separaron las fases y la fase orgánica se aplicó a un cartucho SPE (sílice, 1 g) que se eluyó secuencialmente a un gradiente de acetato de etilo: ciclohexano (1:4, después 1:2, 1:1 y 1:0). Las fracciones que contenían el material deseado se concentraron a vacío para proporcionar el ejemplo 91 (0,023 g). LCMS mostró MH⁺ = 396; T_{RET} = 3,26 min.

65

ES 2 331 119 T3

Ejemplo de referencia 92

1-Etil-N-(4-fluorofenil)-4-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilamino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

5

10

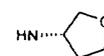
15

20

es decir, el ejemplo 92 es:

en la que

$\text{NHR}^3 =$



El intermedio 41 (0,017 g) se disolvió en DMF (2 ml), después se trató con HATU (0,023 g) seguido de diisopropilammina (0,021 ml) y se agitó la mezcla durante 10 min. Después se añadió 4-fluoroanilina (0,006 ml) y continuó la agitación durante 64 h adicionales. Se concentró la mezcla a vacío y se disolvió el residuo en DCM (1,5 ml) después se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1,5 ml). Esta mezcla se agitó durante 30 min, después se separaron las fases y la fase orgánica se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC de autopurificación de masa dirigida para proporcionar el ejemplo 92 (0,013 g). LCMS mostró $\text{MH}^+ = 370$; $T_{\text{RET}} = 2,91$ min.

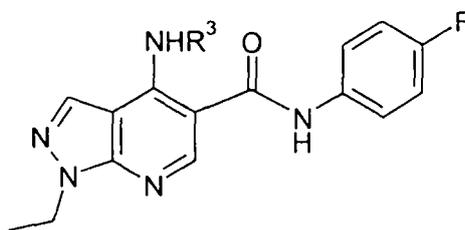
25

30

De manera similar se prepararon los siguientes:

35

40



45

50

55

60

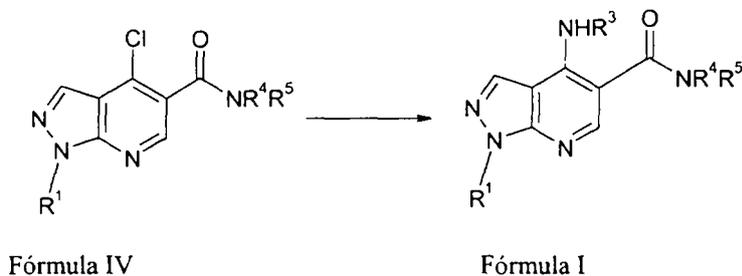
65

	NHR^3	Material partida	de	Ion MH^+	T_{RET} (min)
Ejemplo de referencia 93		Intermedio 42		370	2,91
Ejemplo de referencia 94		Intermedio 43		400	3,37
Ejemplo de referencia 95		Intermedio 44		386	3,27
Ejemplo de referencia 96		Intermedio 45		340	3,21
Ejemplo de referencia 97		Intermedio 46		418	2,80
Ejemplo de referencia 98		Intermedio 47		432	2,84

ES 2 331 119 T3

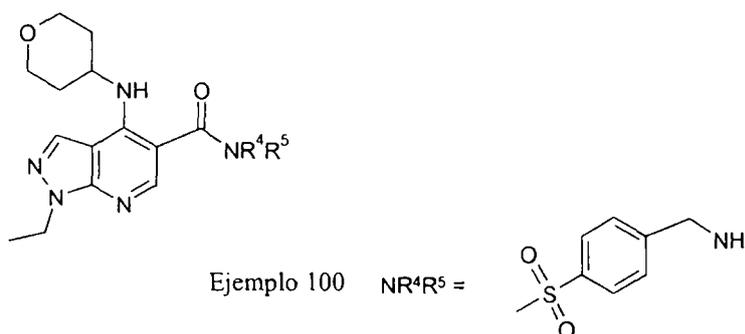
Ejemplo de referencia 99

En todos los ejemplos de 22 a 98, cuando un ejemplo de 4-amino 5-carboxamida de la fórmula I siguiente se ha sintetizado a partir del derivado de 4-cloro, después una síntesis alternativa de etapa final es como sigue:



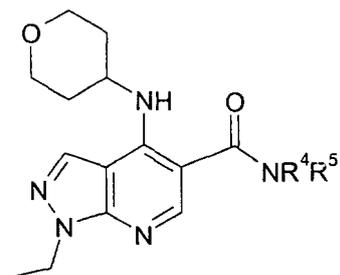
Un intermedio de fórmula IV anterior (0,1 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (1 ml). Una amina de fórmula R^3NH_2 (0,11 mmoles, 1,1 equivalentes molares) y N,N-diisopropiletilamina (0,5 mmoles, 5 equivalentes molares) se añadieron y la mezcla se agitó en nitrógeno a $85^\circ C$ durante 16 h. Después de concentrar a vacío, el residuo se repartió entre diclorometano (abreviadamente DCM) y agua. Se separaron las fases y se concentró la fase orgánica a vacío para proporcionar un ejemplo de fórmula I.

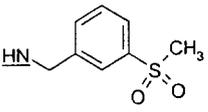
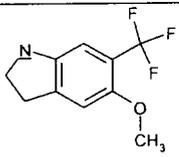
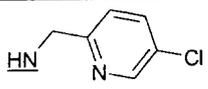
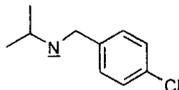
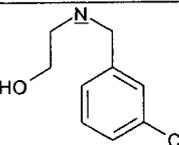
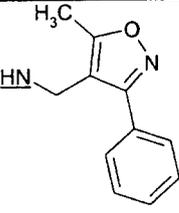
Ejemplo de referencia 100

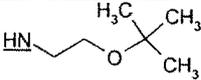
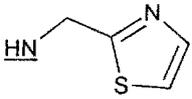
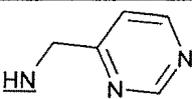


El intermedio 33 (0,048 mmoles) se disolvió en DMF (0,5 ml), después se trató con HATU (0,048 mmoles) seguido de diisopropiletilamina (0,096 mmoles) y se agitó la mezcla durante 10 min. Después se añadió 4-metilsulfonilbencilamina (0,052 mmoles, disponible de Acros Organics) y se agitó durante 16 horas adicionales. Se concentró la mezcla a vacío. Se purificó la mezcla bruta mediante HPLC de autopurificación de masa dirigida para proporcionar el ejemplo 100 (0,013 g). LCMS mostró $MH^+ = 458$; $T_{RET} = 2,22$ min.

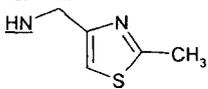
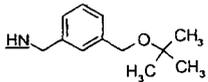
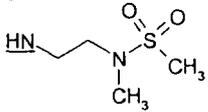
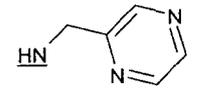
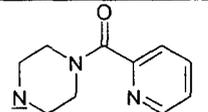
Similarmente preparado, pero sustituyendo la 4-metilsulfonilbencilamina con el mismo o similar número de moles de otra amina R^4R^5NH , eran los siguientes compuestos (ejemplos y ejemplos de referencia 102-182):

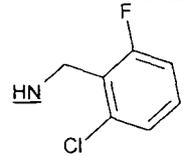
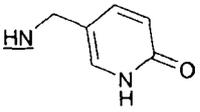
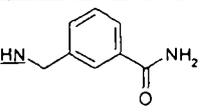
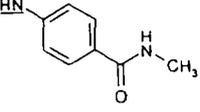
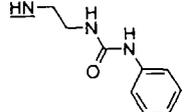


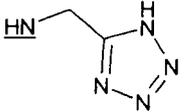
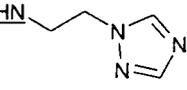
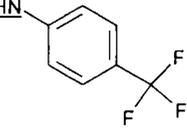
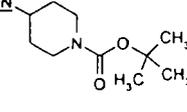
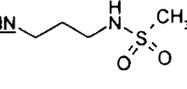
	NR ⁴ R ⁵ (el átomo de N que une R ⁴ y R ⁵ al resto –CO-pirazolo-piridina está subrayado)	Fuente de R ⁴ R ⁵ NH	Material de partida	Ion MH ⁺	T _{RET} (min)
5					
10					
15	Ejemplo de referencia 102		<i>J. Chem. Soc.</i> , 1945, 633	Intermedio 33	458 2,2
20					
25	Ejemplo de referencia 103		Documento WO 98/52943	Intermedio 33	490 2,66
30	Ejemplo de referencia 104		<i>J. Org. Chem.</i> , 1979, 44(3), 396	Intermedio 33	415 2,28
35					
40	Ejemplo de referencia 105		<i>Seriya Khimicheskaya</i> , 1989, (7), 1694	Intermedio 33	456 2,65
45	Ejemplo de referencia 106		SALOR (Aldrich)	Intermedio 33	458 2,32
50	Ejemplo de referencia 107		Maybridge Chemical Company Ltd. Trevillet Tintagel Cornwall PL34 0HW	Intermedio 33	461 2,5
55					
60					
65					

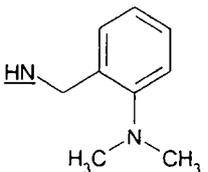
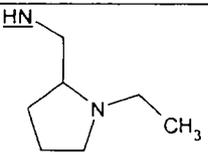
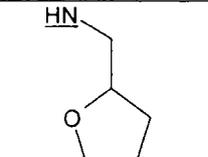
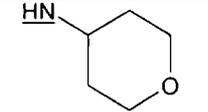
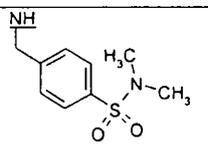
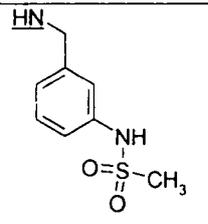
	NR ⁴ R ⁵ (el átomo de N que une R ⁴ y R ⁵ al resto -CO-pirazolo-piridina está subrayado)	Fuente de R ⁴ R ⁵ NH	Material de partida	Ion MH ⁺	T _{RET} (min)
		Reino Unido			
Ejemplo de referencia 108		MicroChemistry-RadaPharma Shosse Entusiastov 56 Moscú, 111123 Rusia	Intermedio 33	390	2,28
Ejemplo de referencia 109		MicroChemistry-RadaPharma Shosse Entusiastov 56 Moscú, 111123 Rusia Alternativamente disponible de Matrix Scientific (Estados Unidos) o Synthesis 1998,641, o Tetrahedron, 1995, 51, 12731	Intermedio 33	387	2,13
Ejemplo de referencia		<i>Bulletin des Societes Chimiques Belges,</i>	Intermedio 33	382	1,98

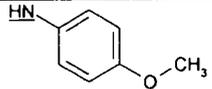
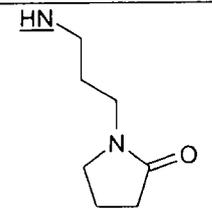
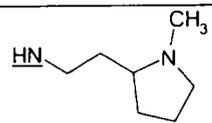
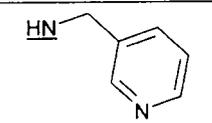
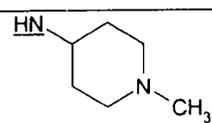
ES 2 331 119 T3

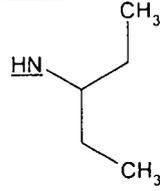
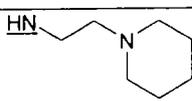
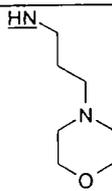
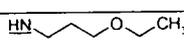
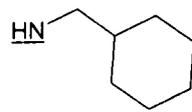
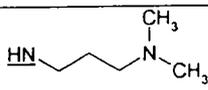
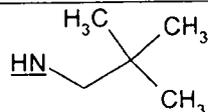
	NR⁴R⁵ (el átomo de N que une R ⁴ y R ⁵ al resto -CO-pirazolo-piridina está subrayado)	Fuente de R⁴R⁵NH	Material de partida	Ion MH⁺	T_{RET} (min)
5					
10					
15	110	(1982), 91(2), 153			
20	Ejemplo de referencia 111		MicroChemistry-RadaPharma Shosse Entusiastov 56 Moscú, 111123 Rusia	Intermedio 33	401 2,14
25					
30	Ejemplo de referencia 112			Intermedio 33	466 2,67
35	Ejemplo de referencia 113		Ultrafine (UFC Ltd.), véase más arriba para la dirección	Intermedio 33	425 2
40					
45	Ejemplo de referencia 114		Austin Chemical Company, Inc. 1565 Barclay Blvd. Buffalo Grove, IL, 60089 Estados Unidos	Intermedio 33	382 2
50					
55	Ejemplo de referencia 115		Documento WO 02/83624	Intermedio 33	464 1,97
60					
65					

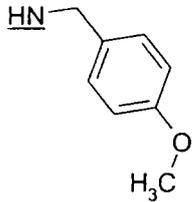
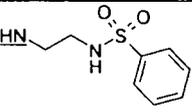
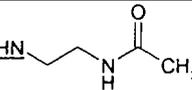
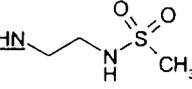
	NR⁴R⁵ (el átomo de N que une R ⁴ y R ⁵ al resto -CO-pirazolo-piridina está subrayado)	Fuente de R⁴R⁵NH	Material de partida	Ion MH⁺	T_{RET} (min)
5					
10					
15	Ejemplo de referencia 116	Fluka Chemie AG	Intermedio 33	432	2,52
20					
25	Ejemplo de referencia 117	MicroChemistry-RadaPharma Shosse Entusiastov 56 Moscú, 111123 Rusia	Intermedio 33	397	1,96
30					
35	Ejemplo de referencia 118	Documento WO 02/85860	Intermedio 33	423	2,09
40					
45	Ejemplo de referencia 119	Butt Park Ltd. Braysdown Works Peasedown St. John Bath, BA2 8LL, Reino Unido	Intermedio 33	423	2,19
50					
55	Ejemplo de referencia 120	Sigma	Intermedio 33	398	1,77
60	Ejemplo de referencia 121	Documento US 4562184	Intermedio 33	452	2,21
65					

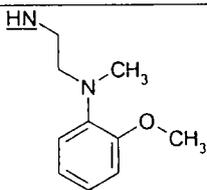
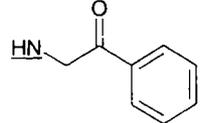
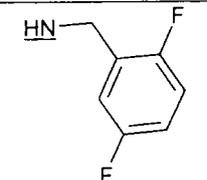
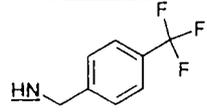
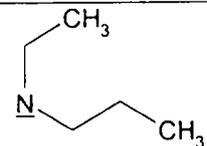
	NR⁴R⁵ (el átomo de N que une R ⁴ y R ⁵ al resto -CO-pirazolo-piridina está subrayado)	Fuente de R⁴R⁵NH	Material de partida	Ion MH⁺	T_{RET} (min)
5 10 15	Ejemplo de referencia 122 	Dynamit Nobel GmbH, Alemania; o Saville Whittle Ltd (agentes del Reino Unido de Dynamit Nobel), Vickers Street, Manchester M40 8EF, Reino Unido	Intermedio 33	372	1,93
20 25 30	Ejemplo de referencia 123 	Documento WO 02/66470	Intermedio 33	385	1,93
35 40	Ejemplo de referencia 125 	Aldrich	Intermedio 33	434	2,84
45 50 55	Ejemplo de referencia 126 	AstaTech, Inc. 8301 Torresdale Ave. 19C, Filadelfia, PA, 19136, Estados Unidos	Intermedio 33	473	2,5
60 65	Ejemplo de referencia 127 		Intermedio 33	425	1,99

	NR⁴R⁵ (el átomo de N que une R ⁴ y R ⁵ al resto -CO-pirazolo-piridina está subrayado)	Fuente de R⁴R⁵NH	Material de partida	Ion MH⁺	T_{RET} (min)
5					
10					
15	Ejemplo de referencia 128		<i>J. Org. Chem.</i> , 2001, 66(6), 1999	Intermedio 33	423 1,97
20	Ejemplo de referencia 129		Acros Organics	Intermedio 33	401 1,82
25	Ejemplo de referencia 130		Aldrich	Intermedio 33	374 2,08
30	Ejemplo de referencia 131		Combi-Blocks Inc., 7949 Silverton Av., Suite 915, San Diego, CA 92126, Estados Unidos (véase también el intermedio 8A)	Intermedio 33	374 2,04
35	Ejemplo de referencia 132		<i>J. Org. Chem.</i> , 1955, 20, 1657	Intermedio 33	487 2,39
40	Ejemplo de referencia 133		<i>J. Med. Chem.</i> , 1999, 42(14), 2504; o variación de: Lis y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1990,	Intermedio 33	473 2,24
45					
50					
55					
60					
65					

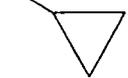
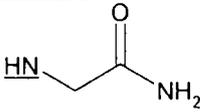
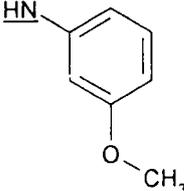
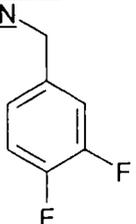
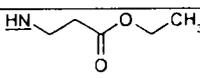
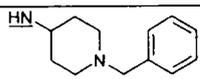
	NR⁴R⁵ (el átomo de N que une R ⁴ y R ⁵ al resto -CO-pirazolo-piridina está subrayado)	Fuente de R⁴R⁵NH	Material de partida	Ion MH⁺	T_{RET} (min)	
5						
10						
15		33(10), 2883, véase Equema III y ref. 24				
20						
25	Ejemplo de referencia 135		Aldrich	Intermedio 33	396	2,42
30	Ejemplo de referencia 136		Aldrich	Intermedio 33	415	2,03
35						
40	Ejemplo de referencia 137		Aldrich	Intermedio 33	401	1,78
45						
50	Ejemplo de referencia 138		Aldrich	Intermedio 33	381	1,81
55	Ejemplo de referencia 139		MicroChemistry-RadaPharma Shosse Entusiastov 56 Moscú, 111123 Rusia	Intermedio 33	387	1,74
60						
65						

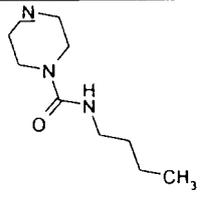
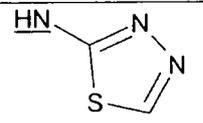
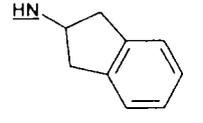
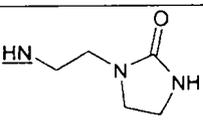
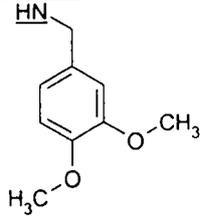
	NR ⁴ R ⁵ (el átomo de N que une R ⁴ y R ⁵ al resto -CO-pirazolo-piridina está subrayado)	Fuente de R ⁴ R ⁵ NH	Material de partida	Ion MH ⁺	T _{RET} (min)	
5						
10						
15	Ejemplo de referencia 140		Aldrich	Intermedio 33	360	2,16
20						
25	Ejemplo de referencia 141		Aldrich	Intermedio 33	401	1,81
30						
35	Ejemplo de referencia 142		Aldrich	Intermedio 33	417	1,75
40						
45	Ejemplo de referencia 143		Aldrich	Intermedio 33	376	2,16
50						
55	Ejemplo de referencia 144		Aldrich; o Baruah y col., <i>Synlett</i> , 1999, 4, 409	Intermedio 33	386	2,59
60						
65	Ejemplo de referencia 145		Aldrich	Intermedio 33	375	1,73
	Ejemplo de referencia		Fluorochem Ltd. Wesley Street Old Glossop	Intermedio 33	360	2,16

	NR⁴R⁵ (el átomo de N que une R ⁴ y R ⁵ al resto -CO-pirazolo-piridina está subrayado)	Fuente de R⁴R⁵NH	Material de partida	Ion MH⁺	T_{RET} (min)	
5						
10						
15	146	Derbyshire SK13 7RY Reino Unido				
20	Ejemplo de referencia 147		Aldrich; or Acros; o Jung y col., <i>Tetrahedron Lett.</i> , 2002, 43(48), 8735; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27(9), 1111; u <i>Organic Lett.</i> , 2002, 4 (12), 2055	Intermedio 33	410	2,4
25						
30						
35	Ejemplo de referencia 148		Berk Univar plc Berk House P.O.Box 56 Basing View Basingstoke Hants RG21 2E6, Reino Unido	Intermedio 33	473	2,26
40						
45						
50	Ejemplo de referencia 149		Aldrich	Intermedio 33	375	1,9
55						
60	Ejemplo de referencia 150		MicroChemistry- RadaPharma Shosse Entusiastov 56 Moscú, 111123	Intermedio 33	411	1,95
65						

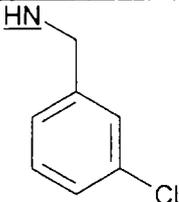
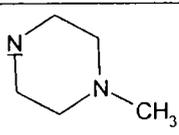
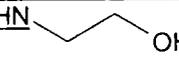
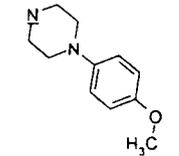
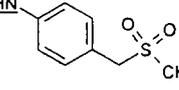
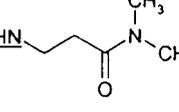
	NR ⁴ R ⁵ (el átomo de N que une R ⁴ y R ⁵ al resto -CO-pirazolo-piridina está subrayado)	Fuente de R ⁴ R ⁵ NH	Material de partida	Ion MH ⁺	T _{RET} (min)
		Rusia			
5					
10					
15					
20	Ejemplo de referencia 152 	<i>Nippon Kagaku Zasshi.</i> , 1960, 81 p.962.	Intermedio 33	453	1,96
25	Ejemplo de referencia 153 	Aldrich	Intermedio 33	408	2,35
30					
35	Ejemplo de referencia 154 	Aldrich	Intermedio 33	416	2,5
40	Ejemplo de referencia 155 	Aldrich; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27(9), 1111; u <i>Organic Letters</i> , 2002, 4 (12), 2055	Intermedio 33	448	2,68
45					
50	Ejemplo de referencia 156 	Alfa Aesar, A Johnson Matthey Company 30 Bond Street Ward Hill, MA 01835-8099 Estados Unidos	Intermedio 33	360	2,16
55					
60					
65					

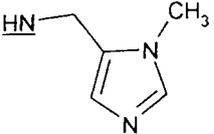
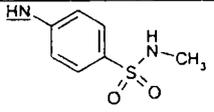
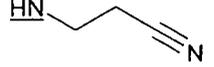
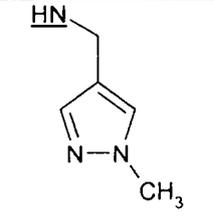
ES 2 331 119 T3

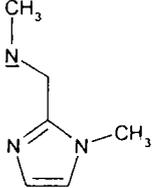
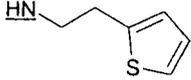
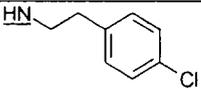
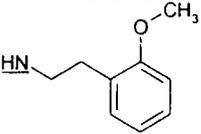
	NR⁴R⁵ (el átomo de N que une R ⁴ y R ⁵ al resto -CO-pirazolo-piridina está subrayado)	Fuente de R⁴R⁵NH	Material de partida	Ion MH⁺	T_{RET} (min)
5					
10					
15	Ejemplo de referencia 157	<u>HN</u> - 	Aldrich	Intermedio 33	330 2,04
20					
25	Ejemplo de referencia 158	<u>HN</u> - 	Aldrich	Intermedio 33	347 1,83
30					
35	Ejemplo de referencia 159	<u>HN</u> - 	Aldrich	Intermedio 33	396 2,49
40					
45	Ejemplo de referencia 160	<u>HN</u> - 	Aldrich	Intermedio 33	416 2,53
50					
55	Ejemplo de referencia 161	<u>HN</u> - 	Aldrich	Intermedio 33	390 2,18
60					
65	Ejemplo de referencia 162	<u>HN</u> - 	Aldrich	Intermedio 33	463 1,96

	NR⁴R⁵ (el átomo de N que une R ⁴ y R ⁵ al resto -CO-pirazolo-piridina está subrayado)	Fuente de R⁴R⁵NH	Material de partida	Ion MH⁺	T_{RET} (min)
5 10 15	Ejemplo de referencia 163 	Documento US 4987132	Intermedio 33	458	2,13
20 25	Ejemplo de referencia 164 	Aldrich	Intermedio 33	374	2,22
30 35	Ejemplo de referencia 165 	Aldrich; o TCI-America; o Maybridge-Int.	Intermedio 33	406	2,53
40 45 50	Ejemplo de referencia 166 	Maybridge Chemical Company Ltd. Trevillett Tintagel Cornwall PL34 0HW Reino Unido	Intermedio 33	402	1,3
55 60	Ejemplo de referencia 167 	Aldrich; or Baruah y col., <i>Synlett</i> , 1999, 4, 409	Intermedio 33	440	2,3

ES 2 331 119 T3

	NR⁴R⁵ (el átomo de N que une R ⁴ y R ⁵ al resto –CO-pirazolo-piridina está subrayado)	Fuente de R⁴R⁵NH	Material de partida	Ion MH⁺	T_{RET} (min)
5 10 15 20	Ejemplo de referencia 168 	Aldrich; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27(9), 1111; u <i>Organic Letters</i> , 2002, 4(12), 2055	Intermedio 33	414	2,58
25 30	Ejemplo de referencia 169 	Aldrich	Intermedio 33	373	1,64
35 40	Ejemplo de referencia 170 	Aldrich	Intermedio 33	334	1,85
45 50	Ejemplo de referencia 171 	Aldrich	Intermedio 33	465	2,29
55 60	Ejemplo de referencia 172 	Documento EP 666258	Intermedio 33	458	2,25
65	Ejemplo de referencia 173 	<i>J. Chem. Soc.</i> , 1954, 1171	Intermedio 33	389	1,98

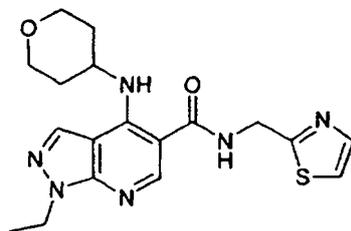
	NR⁴R⁵ (el átomo de N que une R ⁴ y R ⁵ al resto -CO-pirazolo-piridina está subrayado)	Fuente de R⁴R⁵NH	Material de partida	Ion MH⁺	T_{RET} (min)
5 10 15	Ejemplo de referencia 174 	Peakdale Molecular Ltd, Peakdale Science Park, Sheffield Road, Chapel-en-le-Frith, High Peak SK23 0PG, Reino Unido	Intermedio 33	384	1,76
20 25 30	Ejemplo de referencia 175 	Fluorochem Ltd. Wesley Street Old Glossop Derbyshire SK13 7RY Reino Unido	Intermedio 33	459	2,36
35 40 45	Ejemplo de referencia 176 	Lancaster Synthesis Ltd, Newgate, White Lund, Morecambe, Lancashire LA3 3DY, Reino Unido	Intermedio 33	343	2,01
50 55 60	Ejemplo de referencia 178 	TimTec, Inc. P O Box 8941 Newark, DE, 19714-8941 Estados Unidos	Intermedio 33	384	2,03

	NR⁴R⁵ (el átomo de N que une R ⁴ y R ⁵ al resto -CO-pirazolo-piridina está subrayado)	Fuente de R⁴R⁵NH	Material de partida	Ion MH⁺	T_{RET} (min)
5 10 15 20 25	Ejemplo de referencia 179 	ChemBridge Europe, 4 Clark's Hill Rise, Hampton Wood, Evesham, Worcestershire WR11 6FW, Reino Unido	Intermedio 33	398	1,70
30	Ejemplo de referencia 180 	Aldrich	Intermedio 33	400	2,41
35 40	Ejemplo de referencia 181 	Aldrich	Intermedio 33	428	2,61
45 50 55 60 65	Ejemplo de referencia 182 	Aldrich	Intermedio 33	424	2,49

ES 2 331 119 T3

Ejemplo de referencia 109

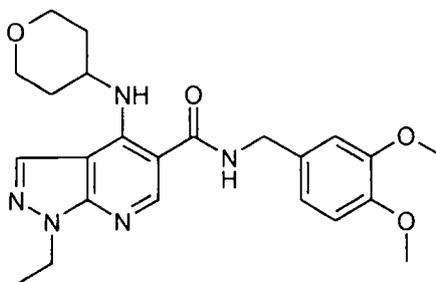
1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



Se proporciona más adelante un procedimiento alternativo para preparar el Ejemplo de referencia 109: se añadieron 1-Hidroxibenzotriazol (0,215 g, 1,59 mmol) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etil-carbodiimida (0,357 g, 1,86 mmol) a una suspensión del Intermedio 33 (0,384 g, 1,32 mmol) en OMF (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió (1,3-tiazol-2-ilmetil)amina (0,182 g, 1,59 mmol) (disponible comercialmente de MicroChemistry Building Blocks (Rusia) o Matrix Scientific (Estados Unidos), o que se puede preparar como se ha descrito en Synthesis 1998, 641, o Tetrahedron 1995, 51, 12731). La reacción se agitó durante 18 y después se repartió entre éter y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó *a vacío*. Se purificó el residuo mediante cromatografía (Biotage, sílice 90 g) eluyendo con ciclohexano: EtOAc seguido de EtOAc. El material se trituró con ciclohexano y se filtró para producir el Ejemplo de referencia 109 (0,244 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS mostró MH⁺ 387; T_{RET} = 2,49 min. ¹H RMN (400 MHz en CDCl₃, δ ppm) δ 9,74 (d, 1H) 8,50 (s, 1H) 7,94 (s, 1H) 7,74 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,94 (d, 2H) 4,45 (c, 2H) 4,15-4,00 (m, 3H), 3,63 (m, 2H), 2,15 (m, 2H) 1,85-1,73 (m, 3H) 1,48 (t, 3H).

Ejemplo de referencia 167

N-([3,4-Bis(metilo)fenil]metil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



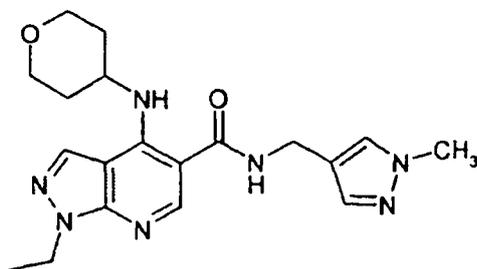
En una realización alternativa al procedimiento descrito anteriormente para los ejemplos 100-182, el ejemplo 167 se puede preparar según el siguiente procedimiento:

Una mezcla del intermedio 33 (0,498 g, 1,72 mmoles), EDC (0,46 g, 2,41 mmoles), y HOBt (0,278 g, 1,68 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 0,25 horas. Se añadió veratrilamina (3,4-dimetoxibencilamina, 0,31 ml, 2,05 mmoles, obtenible de Aldrich o Synlett, 1999, 4, 409), y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla de reacción se repartió entre Et₂O y agua. Se extrajo la fase acuosa Et₂O y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (Biotage, sílice 40 g) eluyendo con EtOAc: ciclohexano (2:1). Después se purificó el material mediante SPE (SCX-2, 10 g) eluyendo con metanol después con amoniaco en metanol (0,5M). Las fracciones de amoniaco metanol se reunieron y se evaporaron a vacío para proporcionar el ejemplo 167 en forma de una espuma blanca (0,633 g). LCMS mostró MH⁺ = 440; T_{RET} = 2,65 min. ¹H NMR (400 MHz en CDCl₃, 27°C, δ ppm) 9,78 (d, 1H) 8,37 (s, 1H) 7,94 (s, 1H) 6,94-6,82 (m, 3H) 6,29 (m a, 1H) 4,56 (d, 2H) 4,46 (c, 2H) 4,15-4,01 (m's, 3H) 3,89 (s, 6H) 3,63 (m, 2H) 2,15 (m, 2H) 1,78 (m, 2H) 1,49 (t, 3H).

ES 2 331 119 T3

Ejemplo de referencia 178

1-Etil-N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

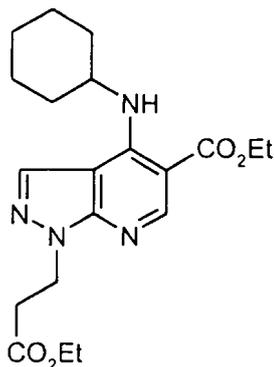


Los datos de ^1H RMN para el Ejemplo de referencia 178 (como se prepara mediante el procedimiento descrito en los Ejemplos y Ejemplos de referencia 100-182 anteriores) era como sigue:

^1H RMN (400 MHz en CDCl_3 , δ ppm) δ 9.90 (m, 1H) 8.37 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.49 (s, 1H), 7.40 (s, 1H) 6.39 (m, 1H) 4.50 4.42 (m, 4H) 4.15-4.00 (m, 3H) 3.89 (s, 3H), 3.63 (m, 2H) 2.52 (m, 2H) 2.20-2.10 (m, 2H) 1.85-1.73 (m, 3H) 1.48 (t, 3H).

Ejemplo de referencia 183

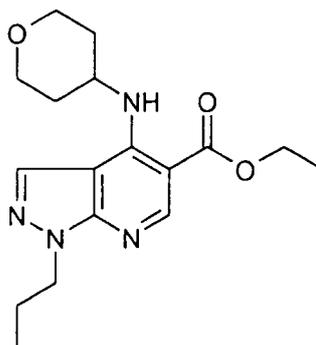
4-(Ciclohexilamino)-1-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo



Una mezcla vigorosamente agitada del intermedio 48 (40 mg), carbonato potásico anhidro (57 mg) y 3-bromopropanoato de etilo (0,027 ml) en DMF anhidro (1 ml) se calentó a 65°C durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción, y el residuo se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se evaporó hasta un aceite residual que se purificó mediante HPLC de autopurificación de masa dirigida para proporcionar el ejemplo 183 (5 mg). LCMS mostró $\text{MH}^+ = 389$; $T_{\text{RET}} = 3,65$ min.

Ejemplo de referencia 185

1-n-Propil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo

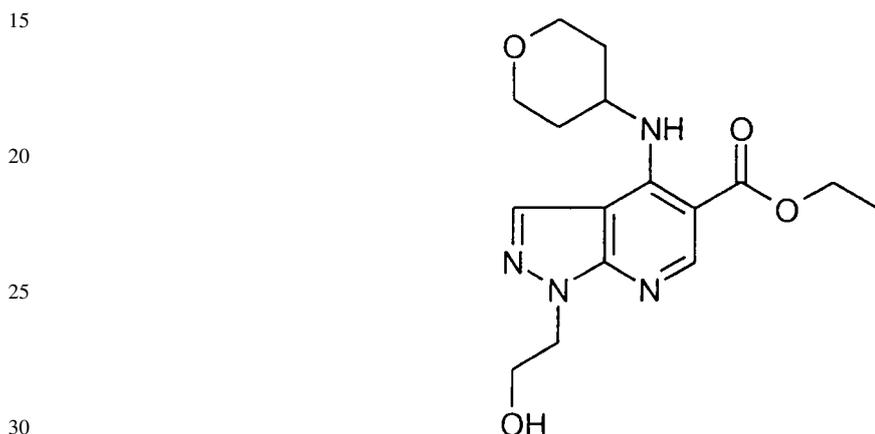


ES 2 331 119 T3

Hidruro sódico (0,067 g, 60% dispersión en aceite) se añadió a una solución agitada del ejemplo 20 (0,47 g) en DMF (19 ml), seguido de yoduro de n-propilo (0,17 ml). Se agitó la mezcla a 23°C durante 16 horas, después se concentró, se diluyó con cloroformo (30 ml) y se lavó con solución 1:1 de agua:salmuera (30 ml), se separaron las fases y la fase orgánica se concentró. El residuo se purificó en un cartucho de SPE (sílice, 10 g) eluyendo con volúmenes de 10 ml de diclorometano, 1:1 de dietílico:ciclohexano, y éter dietílico. Las fracciones reunidas de 1:1 éter dietílico: ciclohexano y éter dietílico se concentraron para proporcionar el ejemplo 185 en forma de una goma transparente (0,23 g). LCMS mostró $MH^+ = 333$; $T_{RET} = 3,14$ min.

10 Ejemplo de referencia 186

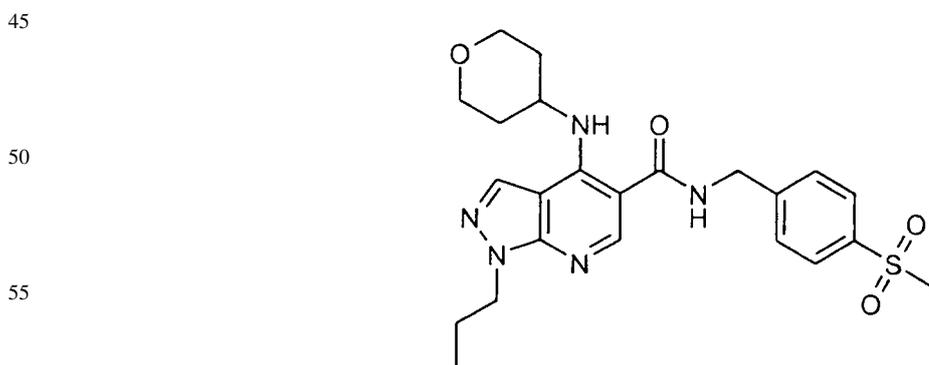
1-(2-Hidroxietil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo



Se añadió 2-bromoetanol (0,008 ml) a una solución del ejemplo 20 (0,03 g) en DMF anhidro (1,5 ml), con 2-*tert*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina (polímero enlazado, cargando 2,3 mmoles/g, 0,045 g). Se agitó la mezcla a 23°C durante 16 horas, después se drenó la solución de la resina, y se lavó la resina con DMF. Se concentraron las fases orgánicas reunidas, y se purificó el residuo en un cartucho de SPE (sílice, 1 g) eluyendo con 70-100% acetato de etilo en ciclohexano. Se concentraron las fracciones orgánicas para proporcionar el ejemplo 186 en forma de un sólido blanco (0,011 g). LCMS mostró $MH^+ = 335$; $T_{RET} = 2,47$ min.

40 Ejemplo de referencia 187

N-[4-(Metilsulfonyl)bencil]-1-n-propil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



60 El intermedio 50 (0,03 g) se agitó en DMF (1 ml) con DIPEA (0,035 ml) y HATU (0,038 g) durante 20 min. Se añadió a la mezcla clorhidrato de 4-(metilsulfonyl)bencilamina (0,024 g) y se agitó la solución durante 8 horas a 23°C. Se concentró la solución y el residuo se disolvió en diclorometano (6 ml) después se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (6 ml) y 1:1 de salmuera:agua (6 ml), se separó mediante material sinterizado hidrófobo. Se concentró la fase orgánica para proporcionar el ejemplo 187 en forma de un sólido blanco (0,039 g). LCMS mostró $MH^+ = 472$; $T_{RET} = 2,67$ min.

ES 2 331 119 T3

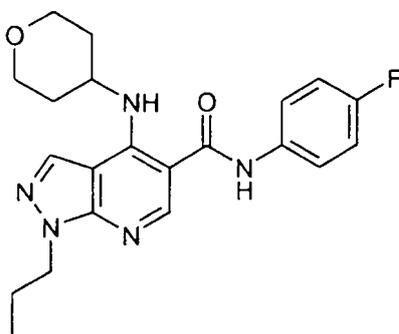
Ejemplo de referencia 188

N-(4-Fluorofenil)-1-*n*-propil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carboxamida

5

10

15



20 El procedimiento de síntesis es como si se describe en el ejemplo 187, excepto que en lugar de clorhidrato de 4-(metilsulfonil)bencilamina, se añadió a la mezcla 4-fluoroanilina (0,01 ml). El producto resultante requirió purificación posterior, que se realizó mediante HPLC autopurificación de masa dirigida, proporcionando el ejemplo 188 en forma de una goma transparente (0,03 g). LCMS mostró $MH^+ = 398$; $T_{RET} = 3,13$ min.

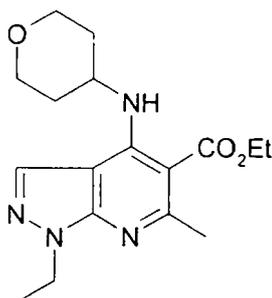
25 Ejemplo de referencia 189

1-Etil-6-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carboxilato de etilo

30

35

40



45 Se añadió clorhidrato de 4-aminotetrahidropirano (intermedio 8A, 0,413 g, 3,0 mmoles) a la mezcla del intermedio 51 (0,268 g, 1,0 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,87 ml, 5,0 mmoles) en acetonitrilo (3 ml). Se calentó la mezcla resultante a 85°C durante 24 horas. Se retiraron los volátiles a vacío y se disolvió el residuo en cloroformo (1,5 ml) y se aplicó a un cartucho de SPE (sílice, 5 g). Se eluyó el cartucho sucesivamente con Et₂O, EtOAc y EtOAc-MeOH (9/1). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron a vacío para proporcionar el producto deseado contaminado con el material de partida (intermedio 51). La purificación posterior usando un cartucho de SPE (sílice, 5 g) eluyendo con acetato de etilo-ciclohexano (1/3) proporcionó el ejemplo 189 (0,248 g). LCMS mostró $MH^+ = 333$; $T_{RET} = 2,75$ min.

50

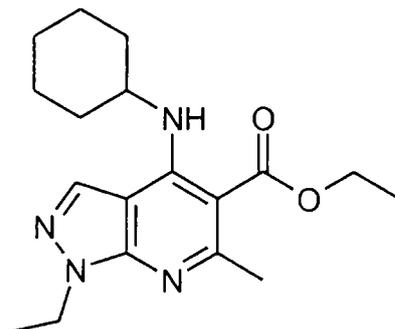
Ejemplo de referencia 190

4-(Ciclohexilamino)-1-etil-6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carboxilato de etilo

55

60

65

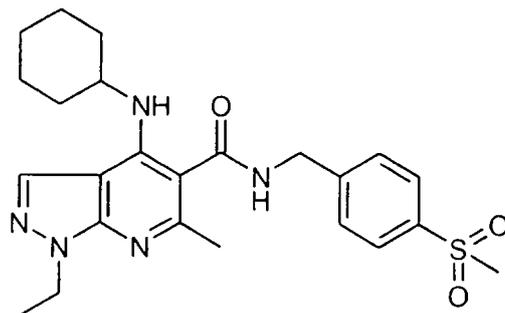


ES 2 331 119 T3

Se añadió ciclohexilamina (0,149 g, 1,5 mmoles) a la mezcla del intermedio 51 (0,201 g, 0,75 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,65 ml, 3,73 mmoles) en acetonitrilo (3 ml). Se calentó la mezcla resultante a 85°C durante 40 horas. Se retiraron los volátiles a vacío y el residuo se disolvió en cloroformo (1,5 ml) y se aplicó a un cartucho de SPE cartucho (sílice, 5 g). El cartucho se eluyó sucesivamente con Et₂O, EtOAc y MeOH. Se reunieron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para proporcionar el ejemplo 190 (0,128 g). LCMS mostró MH⁺ = 331; T_{RET} = 3,64 min.

Ejemplo de referencia 191

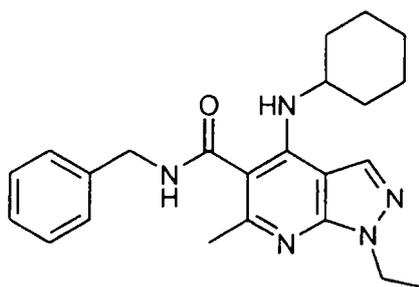
4-(Ciclohexilamino)-1-etil-6-metil-N-[4-(metilsulfonyl)encil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



Una mezcla del intermedio 52 (0,014 g, 0,046 mmoles), HATU (0,018 g, 0,048 mmoles) y DIPEA (0,022 ml, 0,125 mmoles) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después se añadió 1-[4-(metilsulfonyl)encil]metanamina (0,009 g, 0,046 mmoles), y se agitó la mezcla durante varios minutos para proporcionar una solución. Se almacenó esta solución a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró la solución a vacío, y el residuo se disolvió en cloroformo (0,5 ml) y se aplicó a un cartucho de SPE (aminopropilo, 0,5 g). El cartucho se eluyó sucesivamente con cloroformo (1,5 ml), EtOAc (1,5 ml) y EtOAc-MeOH (9:1, 1,5 ml). Se concentraron a vacío las fracciones que contenían el producto deseado para proporcionar el ejemplo 191 (0,005 g). LCMS mostró MH⁺ = 470; T_{RET} = 2,54 min.

Ejemplo de referencia 192

N-Bencil-4-(ciclohexilamino)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



El ejemplo de referencia 192 se preparó a partir del intermedio 52 usando un procedimiento análogo al del ejemplo 191. LCMS mostró MH⁺ = 392; T_{RET} = 2,43.

ES 2 331 119 T3

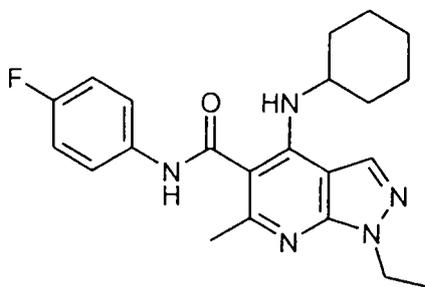
Ejemplo de referencia 193

4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-(4-fluorofenil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

5

10

15



20

El ejemplo de referencia 193 se preparó a partir del intermedio 52 usando un procedimiento análogo al del ejemplo 191. LCMS mostró $MH^+ = 396$; $T_{RET} = 2,6$ min.

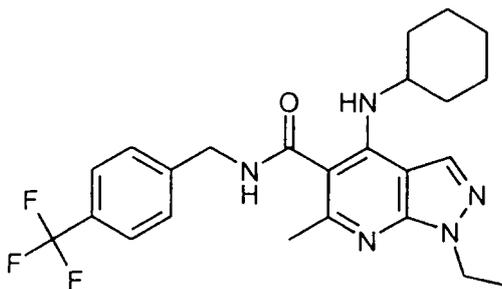
Ejemplo de referencia 194

25

4-(Ciclohexilamino)-1-etil-6-metil-N-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

30

35



40

El ejemplo de referencia 194 se preparó a partir del intermedio 52 usando un procedimiento análogo al del ejemplo 191. LCMS mostró $MH^+ = 460$; $T_{RET} = 2,74$ min.

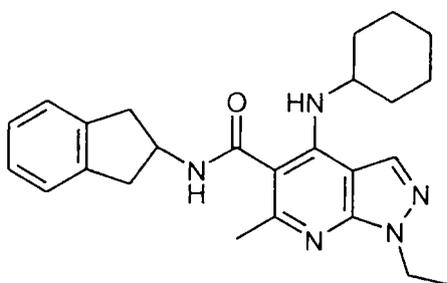
Ejemplo de referencia 195

45

4-(Ciclohexilamino)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

50

55



60

El ejemplo de referencia 195 se preparó a partir del intermedio 52 usando un procedimiento análogo al del ejemplo 191. LCMS mostró $MH^+ = 418$; $T_{RET} = 2,55$ min.

65

ES 2 331 119 T3

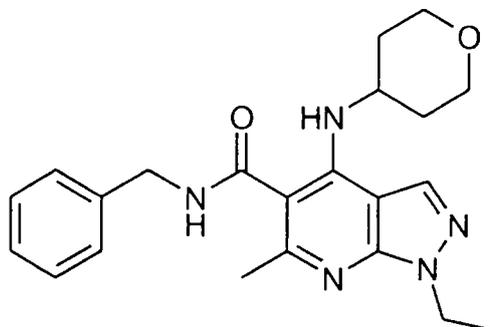
Ejemplo de referencia 196

N-Bencil-1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-pirano-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carboxamida

5

10

15



20

El ejemplo de referencia 196 se preparó a partir del intermedio 53 usando un procedimiento análogo al del ejemplo 191. LCMS mostró $MH^+ = 394$; $T_{RET} = 2,02$ min.

25 Ejemplo de referencia 197

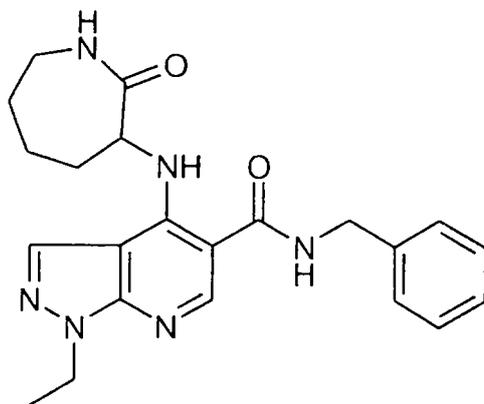
N-Bencil-1-etil-4-[(2-oxoazepan-3-il)amino]-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carboxamida

30

35

40

45



50

55

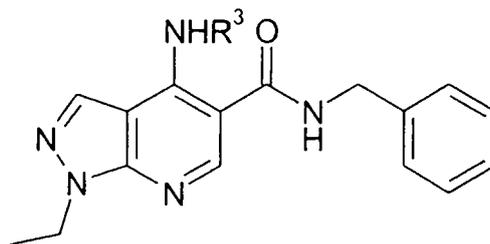
60

65

Se añadió 3-aminoazepan-2-ona (0,043 g, 0,335 mmoles, comercialmente disponible de Sigma-Aldrich Company Ltd) a una mezcla del intermedio 17 (0,021 g, 0,067 mmoles) y DIPEA (0,058 ml, 0,335 mmoles) en acetonitrilo (0,5 ml). Se calentó la mezcla resultante a 85°C durante 48 horas. Se retiraron los volátiles a vacío, y el residuo se disolvió en cloroformo (0,5 ml) y se aplicó a un cartucho de SPE (sílice, 0,5 g) que se eluyó sucesivamente con éter dietílico (1,5 ml), acetato de etilo (1,5 ml) y acetato de etilo-metanol (9/1, 1,5 ml). Se concentraron a vacío las fracciones que contenían el material deseado para proporcionar el ejemplo 197 (0,009 g). LCMS mostró $MH^+ = 407$; $T_{RET} = 2,81$ min.

ES 2 331 119 T3

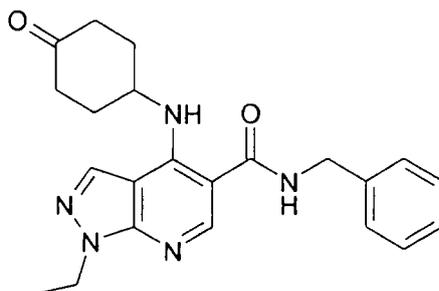
Similarmente preparados, pero sustituyendo la 3-aminoazepan-2-ona con el mismo o similar número de moles de otra amina R³NH₂ eran los siguiente compuestos:



Número de ejemplo	NHR ³	Fuente de R ³ NH ₂	Material de partida	Ion MH ⁺	T _{RET} (min)
Ejemplo de referencia 198		<i>J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1994, 537</i>	Intermedio 17	394	2,75
Ejemplo de referencia 199		Aldrich; o TCI-America	Intermedio 17	394	2,82
Ejemplo de referencia 200		Documento US 4219660	Intermedio 17	380	2,70

Ejemplo de referencia 201

N-Bencil-1-etil-4-[(4-oxociclohexil)amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carboxamida



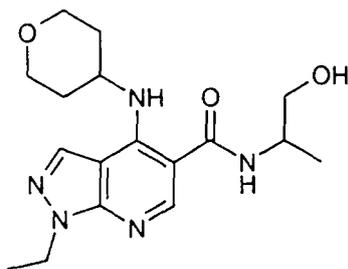
El intermedio 54 (0,048 g, 0,32 mmoles) se añadió a un mezcla del intermedio 17 (0,050 g, 0,16 mmoles) y DIPEA (0,17 ml, 0,98 mmoles) en acetonitrilo (3 ml). Se calentó la mezcla resultante a reflujo Después de 12 horas, se añadieron cantidades adicionales del intermedio 54 (0,044 g, 0,29 mmoles), DIPEA (0,17 ml, 0,98 mmoles) y

ES 2 331 119 T3

acetonitrilo (1 ml) a la mezcla de reacción que se mantenía a reflujo. Después de 36 horas, la mezcla de reacción se concentró a vacío, y el aceite residual se disolvió en diclorometano (8 ml) y se lavó con solución de bicarbonato sódico al 5% (2 ml). La evaporación de la solución orgánica proporcionó un aceite viscoso que se disolvió en diclorometano (2 ml) y se aplicó a un cartucho de SPE (sílice, 5 g). El cartucho se eluyó sucesivamente con un gradiente de acetato de etilo-ciclohexano (1:16, después 1:8, 1:4, 1:2, 1:1 y 1:0). Las fracciones que contenían el material deseado se concentraron a vacío para proporcionar el ejemplo 201 (0,018 g). LCMS mostró $MH^+ = 392$; $T_{RET} = 2,95$ min.

Ejemplo de referencia 202

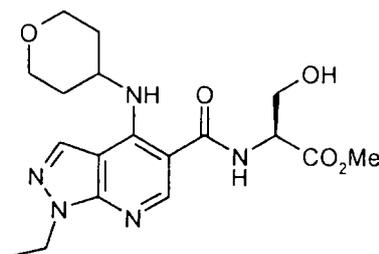
1-Etil-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



El intermedio 33 (0,1 g, 0,34 mmoles), EDC (0,066 g, 0,34 mmoles) y HOBt (0,05 g, 0,37 mmoles) se suspendieron en DMF (2 ml) y se agitaron a temperatura ambiente en nitrógeno durante 15 min. Se añadieron 2-aminopropan-1-ol (0,026 g, 0,34 mmoles) y trietilamina (0,036 g, 0,36 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente en nitrógeno durante 6 horas. Se retiraron los disolventes a vacío y el residuo se repartió entre DCM y agua. Se concentró la fase orgánica y se aplicó a un cartucho de SPE (aminopropilo, 5 g), que se eluyó con metanol. La concentración a vacío proporcionó el ejemplo 202 (0,095 g). LCMS mostró $MH^+ = 348$, $T_{RET} = 2,15$ min.

Ejemplo de referencia 203

(2S)-2-([1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]carbonil)amino)-3-hidroxi-propanoato de metilo

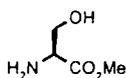


Esquema de reacción

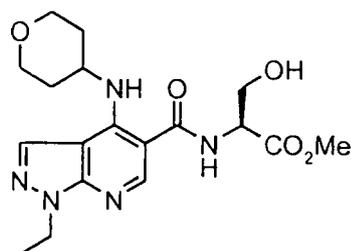


Intermedio 33

clorhidrato de



EDC, HOBt, Et₃N, DMF

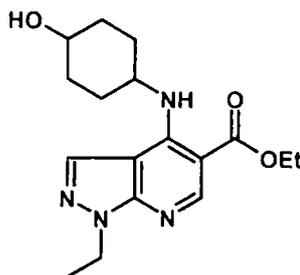


ES 2 331 119 T3

El intermedio 33 (0,1 g, 0,34 mmoles), EDC (0,066 g, 0,34 mmoles) y HOBT (0,05 g, 0,37 mmoles) se suspendieron en DMF (2 ml) y se agitaron a temperatura ambiente en nitrógeno durante 15 mins. Se añadieron clorhidrato del éster metílico de L-serina (0,054 g, 0,34 mmoles) y trietilamina (0,036 g, 0,36 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente en nitrógeno durante 18 horas. Se retiraron los disolventes a vacío y el residuo se repartió entre DCM y agua. Se concentró la fase orgánica a vacío y se aplicó a un cartucho de SPE (aminopropilo, 5 g), que se eluyó con metanol. La concentración a vacío proporcionó un residuo impuro que se purificó adicionalmente mediante un cartucho de SPE (sílice, 5 g), eluyendo con acetato de etilo seguido de 5% de metanol/acetato de etilo. Se concentraron las fracciones deseadas a vacío para proporcionar el ejemplo 203 (0,055 g). LCMS mostró $MH^+ = 393$; $T_{RET} = 2,22$ min.

Ejemplo de referencia 204

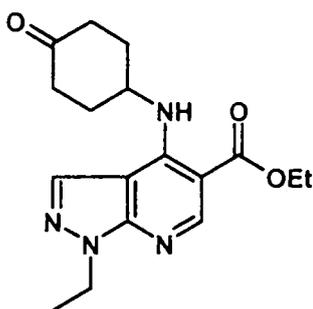
1-Etil-4-[(4-hidroxiciclohexil)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo



El intermedio 1 (1,5 g, 5,9 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (80 ml). Se añadieron *trans*-4-aminociclohexanol (0,817 g, 7,1 mmoles, comercialmente disponible de TCI-America; alternativamente (por ejemplo en forma de la sal de HCl) de Aldrich) y diisopropiletilamina (6,18 ml, 35,5 mmoles) y la mezcla se agitó a 85°C durante 16 h. Se concentró la mezcla a vacío, y el residuo se repartió entre DCM (120 ml) y agua (30 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para proporcionar un sólido amarillo claro. El sólido se disolvió en una mezcla de DCM (10 ml) y cloroformo (3 ml), y se aplicó en porciones iguales a dos cartuchos de SPE (sílice, 20 g) que se eluyó secuencialmente con un gradiente de EtOAc:ciclohexano (1:16, después 1:8, 1:4, 1:2, 1:1 y 1:0). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y se evaporaron a vacío para proporcionar el ejemplo 204 (1,893 g) en forma de un sólido blanco. LCMS mostró $MH^+ = 333$; $T_{RET} = 2,79$ min.

Ejemplo de referencia 205

1-Etil-4-[(4-oxociclohexil)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo



Se suspendió el ejemplo 204 (1,893 g, 5,7 mmoles) en acetona (12 ml) y se trató la suspensión agitada a 0°C con reactivo de Jones (1,81 ml). Después de 30 min, se añadió una cantidad adicional de reactivo de Jones (1,81 ml) a la mezcla de reacción que se mantenía a 0°C. Después de 2 h adicionales, se añadió a la mezcla de reacción una porción final de reactivo de Jones (1,44 ml), y se continuó agitando a 0°C durante 1 h. Se añadió isopropanol (3,8 ml) a la mezcla de reacción, seguido de agua (15 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Se lavaron con agua (8 ml) los extractos orgánicos reunidos, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta un sólido gris. Se disolvió el sólido en DCM (10 ml) y se aplicó en porciones iguales a dos cartuchos de SPE (sílice, 20 g) que se eluyeron secuencialmente con un gradiente de acetato de etilo:ciclohexano (1:16, después 1:8, 1:4, 1:2, y 1:1). Las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y se evaporaron a vacío para proporcionar el ejemplo 205 (1,893 g) en forma de un sólido blanco. LCMS mostró $MH^+ = 331$; $T_{RET} = 2,84$ min.

ES 2 331 119 T3

Ejemplo de referencia 207 (= ejemplo de referencia 5)

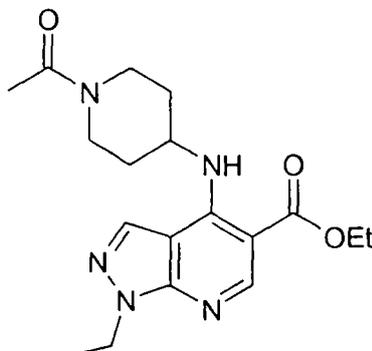
4-[(1-Acetil-4-piperidinil)amino]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo

5

10

15

20



25

El intermedio 1 (2,58 g), el intermedio 6 (2,0 g) y N,N-diisopropiletilamina (8,9 ml) se disolvieron en acetonitrilo (98 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 85°C durante 24 h, después se añadió una porción adicional del intermedio 6 (0,18 g) y calentando continuamente durante 10 h adicionales. Se concentró la reacción a vacío y se repartieron los residuos entre DCM y agua. Se separaron las fases y la fase orgánica se evaporó a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía usando Biotage (sílice 90 g) eluyendo con DCM: MeOH (5%) para proporcionar el ejemplo 207 (1,55 g) en forma de un sólido blanco. LCMS mostró MH^+ 360; $T_{RET} = 2,71$ min.

30

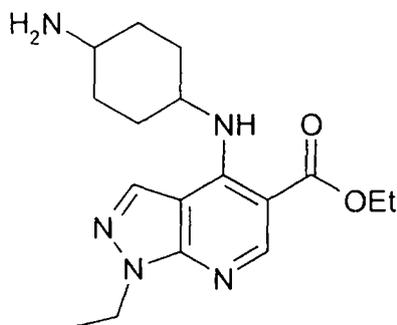
Ejemplo de referencia 209

4-[(4-aminociclohexil)amino]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo

35

40

45



50

El ejemplo de referencia 209 se preparó a partir del intermedio 1 y (4-aminociclohexil)amina usando un procedimiento análogo al usado para la preparación del ejemplo 207. LCMS mostró $MH^+ = 332$; $T_{RET} = 2,18$ min.

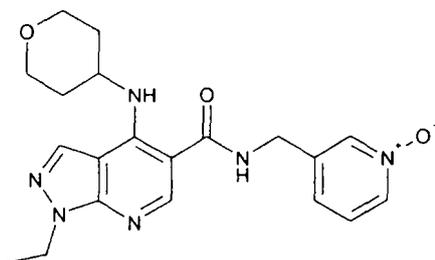
Ejemplo de referencia 210

55

1-Etil-N-[(1-óxido-3-piridinil)metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

60

65



ES 2 331 119 T3

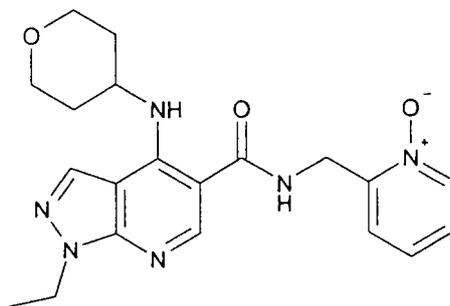
Una solución de ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (45 mg, 0,26 mmoles) en cloroformo (1 ml) se añadió gota a gota a 0°C a una solución agitada del ejemplo 138 (0,1 g, 0,26 mmoles) en cloroformo (1,5 ml). Después de 1,5 h a 0°C, se añadió una cantidad adicional de ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (45 mg, 0,26 mmoles) en cloroformo (1 ml), y continuó la agitación 0°C durante 1,5 h. Quedó una traza de material de partida, de modo que se añadió una cantidad adicional de ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (22 mg, 0,13 mmoles) en cloroformo (0,6 ml). Después de 3,5 h a 0°C, se añadió a la mezcla de reacción una solución de carbonato sódico 2 M (1 ml). Se separaron las fases mediante el paso a través de un material sinterizado hidrófobo y se extrajo la fase acuosa con más cloroformo (2 ml). Se reunieron los extractos orgánicos reunidos y se evaporaron hasta una espuma residual que se purificó mediante HPLC de autopurificación de masa dirigida para proporcionar el ejemplo 210 (44 mg). LCMS mostró $MH^+ = 397$; $T_{RET} = 2,13$ min.

Ejemplo de referencia 211

15 *1-Etil-N-[(1-óxido-2-piridinil)metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida*

20

25



30

El ejemplo de referencia 211 se preparó a partir del ejemplo 600 utilizando un procedimiento análogo al usado para la preparación del ejemplo 210. LCMS mostró $MH^+ = 397$; $T_{RET} = 2,20$ min.

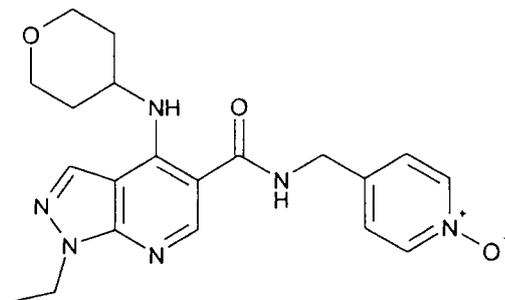
Ejemplo de referencia 212

35

1-Etil-N-[(1-óxido-4-piridinil)metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

40

45



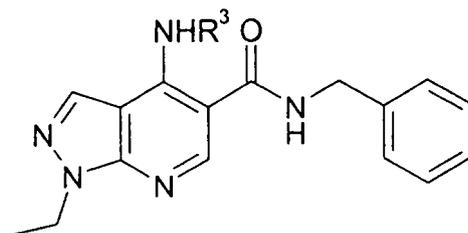
50

Ejemplo de referencia 212 se preparó a partir del ejemplo 33 utilizando un procedimiento análogo al usado para la preparación del ejemplo 210. LCMS mostró $MH^+ = 397$; $T_{RET} = 2,13$ min.

55 Ejemplos de referencia 214 a 230

60

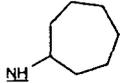
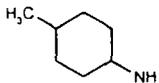
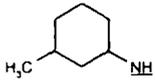
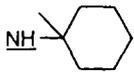
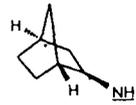
65



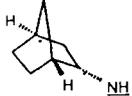
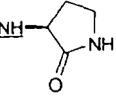
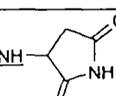
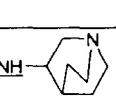
ES 2 331 119 T3

Procedimiento general

Se trató el intermedio 17 (0,15 mmoles) con una alícuota de la amina (0,95 ml, equivalente a 0,19 mmoles) a partir de una solución madre en acetonitrilo (0,2 M) y N,N-diisopropiletilamina (0,24 mmoles). Se calentó la mezcla a durante 20 h, después se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante SPE (sílice) para proporcionar el producto deseado.

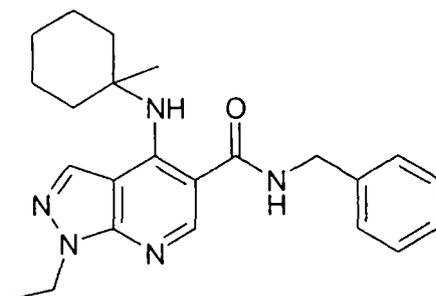
Nº de ejemplo/Ejemplo de referencia	NHR ³	Fuente de R ³ NH ₂	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
214		<i>J. Med. Chem.</i> , 1994, 37(17), 2360	Intermedio 17	393	2,16
221		Aldrich	Intermedio 17	350	3,18
222		Aldrich	Intermedio 17	392	3,62
223		Aldrich	Intermedio 17	392	3,63,3,68
224		Pfaltz-Bauer	Intermedio 17	392	3,61,3,66
225		<i>J. Org. Chem.</i> , 1985, 50(11), 1859	Intermedio 17	392	3,54
226		Aldrich	Intermedio 17	390	3,56

ES 2 331 119 T3

227		Aldrich	Intermedio 17	390	3,52
228		Documento WO 99/12933	Intermedio 17	379	2,66
229		Documento EP 1188744	Intermedio 17	393	2,58
230		Aldrich	Intermedio 17	405	2,19

Ejemplo de referencia 225

1-etil-4-[(1-metilciclohexil)amino]-N-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

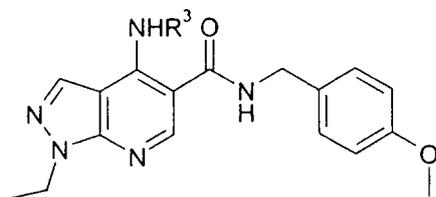


Un procedimiento preferido para la preparación del ejemplo 225 que implica 1-metilciclohexilamina y un tiempo de reacción más largo es como sigue:

Una solución del intermedio 17 (46 mg), 1-metilciclohexilamina (26 mg) y diisopropiltilamina (94 mg) en acetonitrilo (1 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 77 h. Se añadieron más 1-metilciclohexilamina (102 mg), diisopropiltilamina (93 mg) y acetonitrilo (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 68 h adicionales. Se enfrió la solución y se concentró a vacío. Se trituró el residuo en acetato de etilo y e filtró. Se purificó el residuo mediante HPLC de autopurificación de masa dirigida para proporcionar el ejemplo 225 (19 mg). LCMS mostró $MH^+ = 392$; $T_{RET} = 3,46$ min.

Los ejemplos de referencia 231, 247 y 257, mostrados más adelante y que implican también 1-metilciclohexilamina, se pueden también preferiblemente preparar de una manera similar.

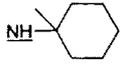
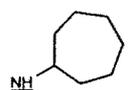
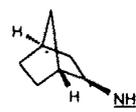
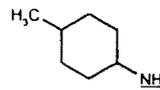
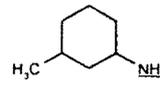
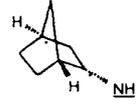
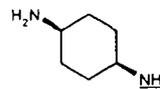
Ejemplos de referencia 231-239



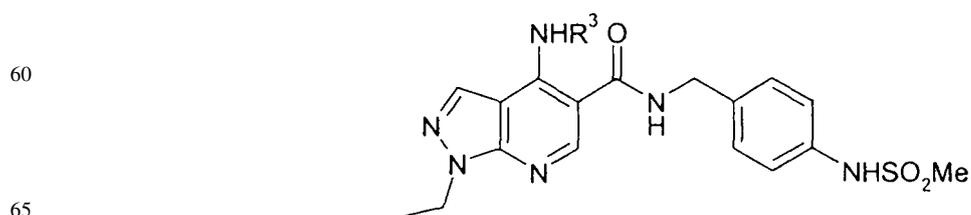
ES 2 331 119 T3

Procedimiento general

El intermedio 55 (0,15 mmoles) se trató con una alícuota de la amina (0,95 ml, equivalente a 0.19 mmoles) a partir de una solución madre en acetonitrilo (0,2 M) y N,N-diisopropiletilamina (0,24 mmoles). Se calentó la mezcla a reflujo durante 20 h, después se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante SPE (sílice) para proporcionar producto deseado.

Nº de ejemplo/ Ejemplo de referencia	NHR ³	Fuente de R ³ NH ₂	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
231		<i>J. Org. Chem.</i> , 1985, 50(11), 1859	Intermedio 55	422	3,43
233		Aldrich	Intermedio 55	380	3,20
234		Aldrich	Intermedio 55	422	3,58
235		Aldrich	Intermedio 55	420	3,52
236		Aldrich	Intermedio 55	422	3,57,3,64
237		Pfaltz-Bauer	Intermedio 55	422	3,56,3,62
238		Aldrich	Intermedio 55	420	3,48
239		<i>J. Med. Chem.</i> , 1994, 37(17), 2360	Intermedio 55	423	2,16

Ejemplos de referencia 240-249



ES 2 331 119 T3

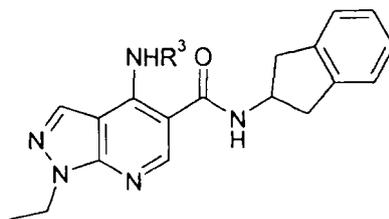
Procedimiento general

Se trató el intermedio 56 (0,15 mmoles) con una alícuota de la amina (0,95 ml, equivalente a 0,19 mmoles) a partir de una solución madre en acetonitrilo (0,2 M) y N,N-diisopropiletilamina (0,24 mmoles). Se calentó la mezcla a reflujo durante 20 h, después se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante SPE (sílice) para proporcionar el producto deseado.

Nº de ejemplo/ Ejemplo de referencia	NHR ³	Fuente de NH ₂ R ³	Material de partida	MH ⁺ ion	Tiempo de retención LC-MC
240		Aldrich	Intermedio 56	485	3,26
241		Aldrich	Intermedio 56	443	2,94
242		Aldrich	Intermedio 56	483	3,20
243		Aldrich	Intermedio 56	483	3,14
244		Aldrich	Intermedio 56	485	3,25,3,33
245		Pfatzl-Bauer	Intermedio 56	485	3,24,3,31
247		<i>J. Org. Chem.</i> , 1985, 50(11), 1859	Intermedio 56	483	3,10
248		<i>J. Med. Chem.</i> , 1994, 37(17), 2360	Intermedio 56	486	2,05
249		Aldrich	Intermedio 56	471	3,21

ES 2 331 119 T3

Ejemplos de referencia 250-258



Procedimiento general

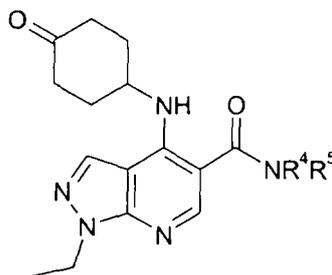
Se trató el intermedio 57 (0,15 mmoles) con una alícuota de la amina (0,95 ml, equivalente a 0,19 mmoles) a partir de una solución madre en acetonitrilo (0,2 M) y N,N-diisopropiletilamina (0,24 mmoles). Se calentó la mezcla a reflujo durante 20 h, después se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante SPE (sílice) para proporcionar el producto deseado.

Nº de ejemplo/ Ejemplo de referencia	NHR ³	Fuente de NH ₂ R ³	Material de partida	Ion MH ⁺	Tiempo de retención LC-MC
250		Aldrich	Intermedio 57	418	3,78
251		Aldrich	Intermedio 57	376	3,42
253		Pfaltz-Bauer	Intermedio 57	418	3,78, 3,84
254		Aldrich	Intermedio 57	418	3,82, 3,86
255		Aldrich	Intermedio 57	416	3,66
256		Aldrich	Intermedio 57	416	3,77
257		<i>J. Org. Chem.</i> , 1985, 50(11), 1859	Intermedio 57	418	3,74
258		<i>J. Med. Chem.</i> , 1994, 37(17), 2360	Intermedio 57	419	2,38

ES 2 331 119 T3

Ejemplos de referencia 259-275

5
10
15



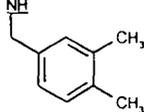
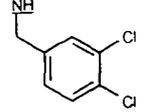
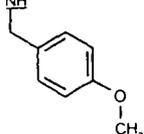
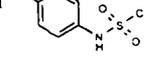
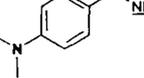
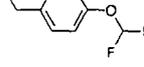
Procedimiento general

20 Una mezcla el intermedio 58 (0,1 mmoles), HATU (0,1 mmoles) y DIPEA (0,4 mmoles) en DMF (0,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después se añadió una solución de la amina (0,1 mmoles) en DMF (0,2 ml) y la mezcla se agitó durante varios minutos para proporcionar a una solución. La solución se almacenó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en cloroformo (0,5 ml) y se aplicó a un cartucho de SPE (aminopropilo, 0,5 g). Se eluyó el cartucho sucesivamente con cloroformo (1,5 ml), EtOAc (1,5 ml) y EtOAc:MeOH (9:1, 1,5 ml). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC de autopurificación de masa dirigida.

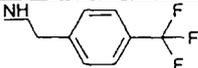
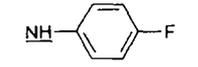
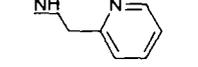
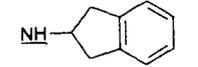
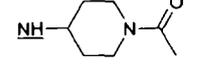
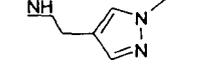
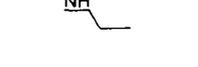
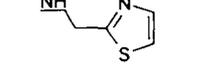
30
35
40
45
50
55

Nº de ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
201		Aldrich	Intermedio 58	392	2,60
259		Documento EP 666258	Intermedio 58	470	2,44
260		Salor; o ICN Biomedicals, Inc.; o <i>Synthesis</i> , 1982, 12, 1036	Intermedio 58	420	3,09

60
65

N° de ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
261		CHMSRV-AS; o Matrix Scientific; o <i>Chem. Ber.</i> , 1969, 102, 2770	Intermedio 58	420	3,09
262		Aldrich; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27(9), 1111.	Intermedio 58	454	3,20
263		Acros; o Aldrich; <i>Tetrahedron Lett.</i> , 2002, 43(48), 8735; o <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27 (9), 1111; u <i>Org. Lett.</i> , 2002, 4 (12), 2055	Intermedio 58	422	2,86
264		Lis y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1990, 33(10), 2883; véase Esquema III y ref. 24	Intermedio 58	485	2,64
265		Aldrich	Intermedio 58	435	2,54
266		Fluorochem; o documento Documento WO	Intermedio 58	458	2,81

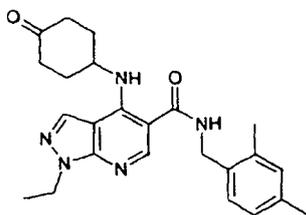
ES 2 331 119 T3

N° de ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
		98/45268			
267		Aldrich; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27(9), 1111; u <i>Org. Lett.</i> , 2002, 4(12), 2055	Intermedio 58	460	2,96
268		Peakdale	Intermedio 58	470	2,39
269		Aldrich	Intermedio 58	396	2,80
270 (como sal de CF ₃ CO ₂ H)		Aldrich	Intermedio 58	393	1,89
271		TCI-America; o Aldrich; o Maybridge-Int	Intermedio 58	418	2,77
272		Documento WO 99/38877	Intermedio 58	427	2,13
273		N.D. Instituto Zelinsky	Intermedio 58	396	2,15
274		Aldrich	Intermedio 58	330	2,10
275		Matrix Scientific	Intermedio 58	399	2,29

ES 2 331 119 T3

Ejemplo de referencia 260 (procedimiento alternativo)

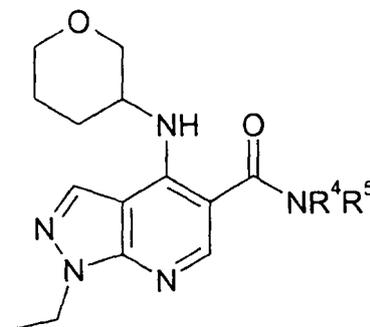
N-[(2,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-4-[(4-oxociclohexil)amino]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carboxamida



Procedimiento alternativo para preparar el Ejemplo de referencia 260

Se agitó una solución del Intermedio 58 (45 mg), HATU (63 mg) y DIPEA (39 mg) en acetonitrilo (5 ml) durante 10 min. Se añadió una solución de 2,4-dimetilbencilamina (24 mg) (disponible de Salor; o ICN Biomedicals, Inc.; o Synthesis, 1982, 12, 1036) en acetonitrilo (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Se concentró la solución durante y se repartió el residuo entre acetato de etilo (25 ml) y 0,5 M de bicarbonato de sodio (20 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dejar una goma que se aplicó a un cartucho de SPE (5 g). Se eluyó el cartucho con acetato de etilo. Se combinaron las fracciones que contenían el compuesto deseado y se concentraron a vacío para proporcionar el Ejemplo de referencia 260 (32 mg). LC-MS mostró MH⁺ = 420; T_{RET} = 3,16 min. δ_H (CDCl₃): 1,49 (3H, t), 2,11 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,40 (2H, m), 2,52 (2H, m), 2,61 (2H, m), 4,36 (1 H, m), 4,47 (2H, q), 4,55 (2H, d), 6,14 (1 H, t), 7,01 + 7,18 (2H, AA'BB'), 7,04 (1 H, s), 8,01 (1 H, s), 8,36 (1 H, s), 9,96 (1 H, d).

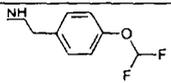
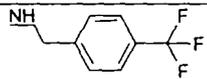
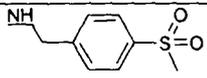
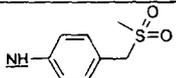
Ejemplos de referencia 276-287



Procedimiento general

Una mezcla del intermedio 59 (0,1 mmoles), HATU (0,1 mmoles) y DIPEA (0,4 mmoles) en DMF (0,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después se añadió una solución de la amina (0,1 mmoles) en DMF (0,2 ml) y la mezcla se agitó durante varios minutos para proporcionar una solución. Se almacenó la solución a temperatura ambiente durante 16 horas después se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en cloroformo (0,5 ml) y se aplicó a un cartucho de SPE (aminopropilo, 0,5 g). Se eluyó el cartucho sucesivamente con cloroformo (1,5 ml), EtOAc (1,5 ml) y EtOAc:MeOH (9:1, 1,5 ml). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a vacío y se purificó el mediante HPLC de autopurificación de masa dirigida.

ES 2 331 119 T3

N° de ejemplo/Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
276		Aldrich	Intermedio 59	392	2,60
277		Fluorochem; o documento WO 98/45268	Intermedio 59	446	2,84
278		Aldrich; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27(9), 1111; u <i>Org. Lett.</i> , 2002, 4 (12), 2055	Intermedio 59	448	3,0
279		Acros	Intermedio 59	458	2,40
280		EP 382570	Intermedio 59	458	2,47

Nº de ejemplo/Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
281		Aldrich	Intermedio 59	384	2,85
282 (como sal de CF ₃ CO ₂ H)		Aldrich	Intermedio 59	381	1,89
283		TCl-America; o Aldrich; o Maybridge-Int	Intermedio 59	406	2,80
284		Documento WO 99/38877	Intermedio 59	415	2,14
285		N.D. Zelinsky Institute Aldrich	Intermedio 59	384	2,16
286		Aldrich	Intermedio 59	318	2,11
287		Matrix Scientific	Intermedio 59	399	2,29

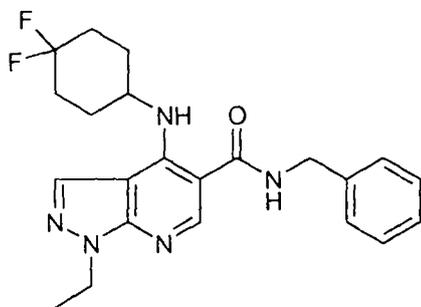
40 Ejemplo 288

4-[(4,4-Difluorociclohexil)amino]-1-etil-N-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

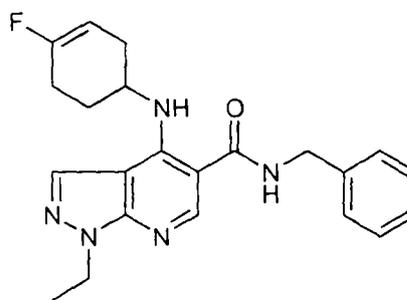
y

45 Ejemplo 289

1-Etil-4-[(4-fluoro-3-ciclohexen-1-il)amino]-N-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



Ejemplo 288



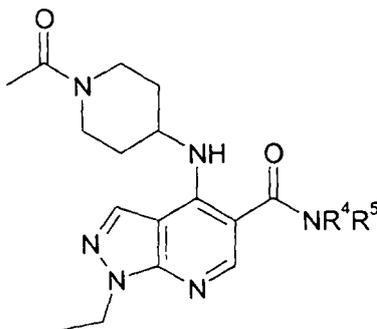
Ejemplo 289

65 Se añadió diisopropiletamina (0,113 ml, 0,65 mmoles) a una mezcla agitada del intermedio 17 (40 mg, 0,13 mmoles) e intermedio 63 (45 mg, 0,26 mmoles) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla se agitó a 85°C. Después de 18h, se añadió a la mezcla de reacción una porción adicional del intermedio 63 (22,5 mg, 0,13 mmoles) y diisopropiletamina (0,113 ml, 0,65 mmoles) y se continuó la agitación a 90°C durante 24 h. Después la mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre DCM (20 ml) y agua (5 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con

ES 2 331 119 T3

DCM adicional (10 ml). Se secaron los extractos orgánicos reunidos (Na_2SO_4) y se evaporaron a vacío a vacío para proporcionar un aceite marrón (65 mg) que se purificó parcialmente en un cartucho de SPE (sílice, 10 g), eluyendo con acetato de etilo: éter de petróleo (1:8; 1:4; 1:2; 1:1 y 1:0). El aceite marrón claro de dos componentes (34 mg) resultante se separó mediante HPLC de autopurificación de masa dirigida para proporcionar el ejemplo 288 (19 mg) en forma de una espuma blanca (LCMS mostró $\text{MH}^+ = 414$; $T_{\text{RET}} = 3,24$ min) y el ejemplo 289 (9 mg) en forma de un sólido blanco (LCMS mostró $\text{MH}^+ = 394$; $T_{\text{RET}} = 3,21$ min).

Ejemplos y Ejemplos de referencia 290-319

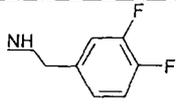
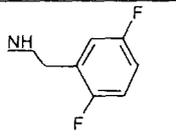
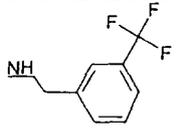
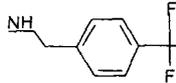
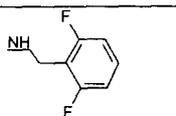
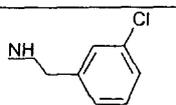
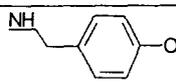


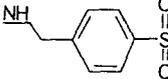
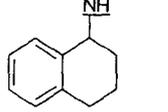
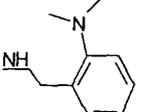
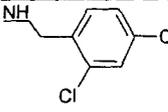
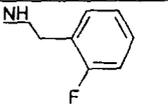
Procedimiento general

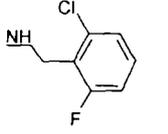
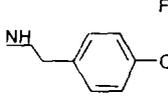
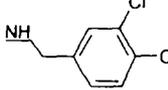
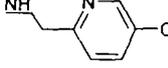
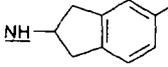
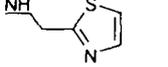
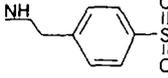
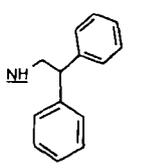
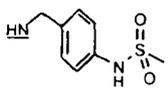
Una mezcla del intermedio 60 (0,1 mmoles), HATU (0,1 mmoles) y DIPEA (0,4 mmoles) en DMF (0,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después se añadió una solución de la amina (0,1 mmoles) en DMF (0,2 ml) y la mezcla se agitó durante varios minutos para proporcionar una solución. Se almacenó la solución a temperatura ambiente durante 16 horas después se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en cloroformo (0,5 ml) y se aplicó a un cartucho de SPE (aminopropilo, 0,5 g). Se eluyó el cartucho sucesivamente con cloroformo (1,5 ml), EtOAc (1,5 ml) y EtOAc:MeOH (9:1, 1,5 ml). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC de autopurificación de masa dirigida.

N° de ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR^4R^5	Fuente de HNR^4R^5	Material de partida	Ion MH^+	Tiempo de retención LC-MC
290		Aldrich; o TCI-America; o Maybridge-Int	Intermedio 60	447	2,96
291		Aldrich; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27(9), 1111.	Intermedio 60	488/490	3,16
292		Aldrich; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27(9), 1111; u <i>Org. Lett.</i> , 2002, 4 (12), 2055	Intermedio 60	439	2,84

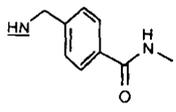
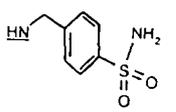
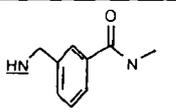
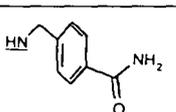
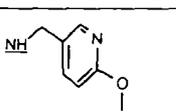
ES 2 331 119 T3

Nº de ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
293		Aldrich	Intermedio 60	457	2,92
294		Aldrich	Intermedio 60	457	2,87
295		Aldrich; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27(9), 1111.	Intermedio 60	489	3,06
296		Aldrich; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27(9), 1111; u <i>Org.</i> <i>Lett.</i> , 2002, 4 (12), 2055	Intermedio 60	489	3,08
297		Aldrich	Intermedio 60	457	2,82
298		Aldrich; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27(9), 1111; u <i>Org.</i> <i>Lett.</i> , 2002, 4(12), 2055	Intermedio 60	455	2,98
299		Aldrich; o Acros; o Jung	Intermedio 60	451	2,79

N° de ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
		y col., <i>Tetrahedron Lett.</i> , 2002, 43(48), 8735; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27(9), 1111; u <i>Org. Lett.</i> , 2002, 4(12), 2055			
300		Aldrich	Intermedio 60	437	2,82
301		Peakdale Molecular Ltd	Intermedio 60	528	2,76
302		Aldrich	Intermedio 60	461	3,00
303		Peakdale Molecular Ltd	Intermedio 60	464	2,31
304		Aldrich; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27(9), 1111.	Intermedio 60	489	3,16
305		Aldrich; u <i>Org. Lett.</i> , 2002, 4,(12), 2055	Intermedio 60	439	2,84

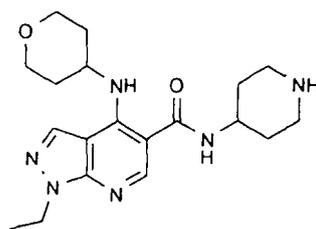
N° de ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
306		Fluka	Intermedio 60	473	2,92
307		Fluorochem Ltd; documento WO 98/45268	Intermedio 60	487	2,95
308		Apin	Intermedio 60	485	2,94
309		Key Organics Ltd	Intermedio 60	456	2,65
310		<i>J. Med. Chem.</i> , 2001, 44(26), 4628	Intermedio 60	481	3,16
311		Manchester Organics Ltd	Intermedio 60	428	2,28
312		Acros Chimica	Intermedio 60	499	2,37
313		Aldrich	Intermedio 60	511	3,18
314		Lis y coll., <i>J. Med. Chem.</i> , 1990, 33(10), 2883, véase Esquema III y ref. 24	Intermedio 60	514	2,60

ES 2 331 119 T3

Nº de ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
315		Documento WO 94/17035	Intermedio 60	478	2,47
316		Sigma	Intermedio 60	500	2,50
317		Peakdale Molecular Ltd	Intermedio 60	478	2,49
318		Documento WO 02/85860	Intermedio 60	464	2,42
319		Syngene	Intermedio 60	452	2,45

Ejemplo de referencia 320

1-Etil-N-4-piperidinil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

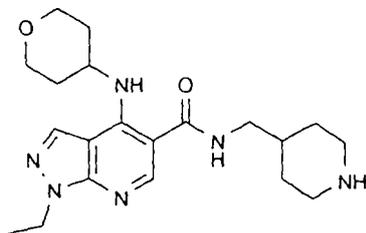


Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (30 ml, 4 M, 0.12 moles) a una suspensión del ejemplo 126 (1,3 g, 2,75 mmoles), en dioxano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se dejó reposar la mezcla de reacción durante 14 h, después se evaporó la solución, formando un azeótropo con DCM para proporcionar a sólido blanco la sal clorhidrato. Se suspendió el sólido en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con solución de hidróxido sódico (2 N, 50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar el ejemplo 318 en forma de un sólido blanco (995 mg). LCMS mostró MH⁺ = 373; T_{RET} = 1,89 min.

ES 2 331 119 T3

Ejemplo de referencia 321

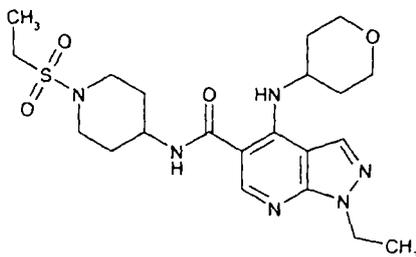
1-Etil-N-(4-piperidinilmetil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (30 ml, 4 M, 0,12 mol) a una suspensión del intermedio 72 (1,2, 2,5 mol), en dioxano (10 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 h. Se dejó reposar la reacción durante 14 h, después se evaporó la solución, formando un azeótropo con DCM para proporcionar un sólido blanco (1,24 g). Se suspendió una porción del sólido (68 mg) en acetato de etilo y se lavó con una solución de hidróxido sódico 2 M. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para proporcionar el ejemplo 321 en forma de un sólido blanco (60 mg). LCMS mostró $\text{MH}^+ = 387$; $T_{\text{RET}} = 1,92$ min.

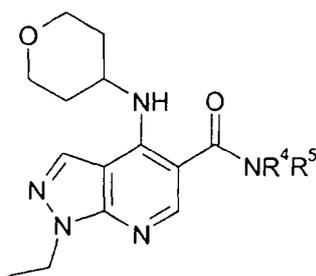
Ejemplo de referencia 322

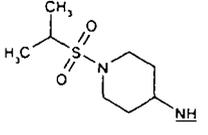
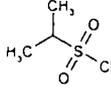
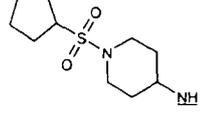
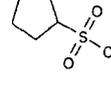
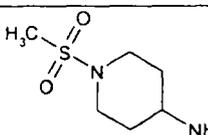
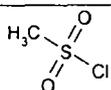
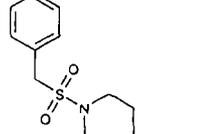
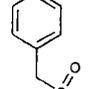
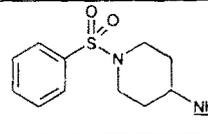
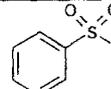
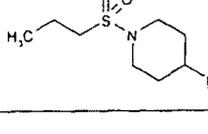
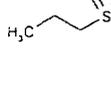
1-Etil-N-[1-(etilsulfonyl)-4-piperidinil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



Se añadió trietilamina (0,023 ml, 0,16 mmoles) a una solución del ejemplo 320 (0,043 g, 0,115 mol) en DCM (1 ml). Se enfrió la mezcla (baño de hielo/agua durante 10 min) y se añadió cloruro de etanosulfonylo (0,014 ml, 0,138 mmoles). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 18 h, después se retiró el disolvente con una corriente de nitrógeno. Se disolvió el residuo en diclorometano (1,5 ml) y se agitó con agua (1,5 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo con nitrógeno, y se aplicó a un cartucho de SPE (sílice, 2 g) eluyendo con 60%-100% de acetato de etilo en ciclohexano. Se concentraron las fracciones deseadas a vacío para proporcionar el ejemplo 322 en forma de un sólido blanco (32 mg). LCMS mostró $\text{MH}^+ = 465$; $T_{\text{RET}} = 2,52$ min.

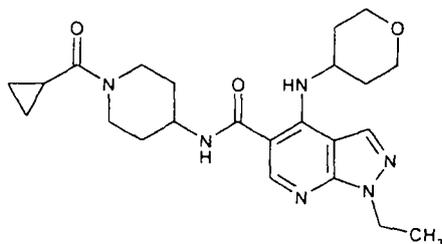
De manera similar se prepararon los siguientes, usando el mismo número, o similar de moles de reactivos y el mismo volumen o similar de disolventes:



N° de ejemplo/Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Cloruro de sulfonilo	Fuente de cloruro de sulfonilo	Ion MH	Tiempo de retención LC-MC
323			Aldrich	479	2,58
324			J. Org. Chem., 1952, 17, 1529	505	2,75
325			Aldrich	451	2,41
326			Aldrich	527	2,90
327			Aldrich	513	2,66
328			Aldrich	479	2,42

Ejemplo de referencia 329

N-[1-(Ciclopropilcarbonil)-4-piperidinil]-1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carboxamida

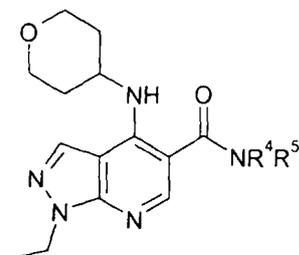


Ácido ciclopropanocarboxílico (0,011 ml, 0,138 mmoles), EDC (0,031 g, 0,161 mmoles) y HOBt (0,019 g, 0,138 mmoles) se suspendieron en DMF (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió el ejemplo 320 (0,043 g, 0,115 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se retiró la mayoría del disolvente usando una corriente de nitrógeno y se repartió el residuo entre DCM (3 ml) y agua (3 ml). Se extrajo la fase orgánica con nitrógeno y se aplicó a un cartucho de SPE (aminopropilo, 1 g), que se eluyó con metanol. La concentración mediante extracción con nitrógeno proporcionó un compuesto impuro que se purificó posteriormente

ES 2 331 119 T3

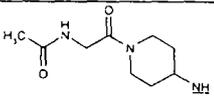
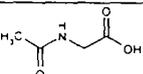
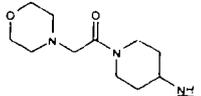
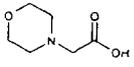
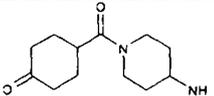
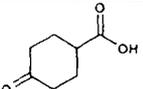
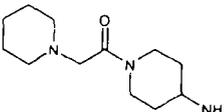
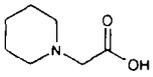
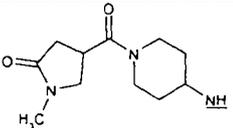
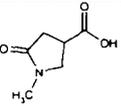
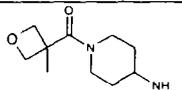
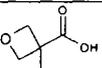
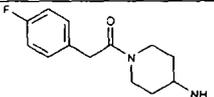
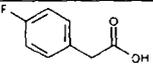
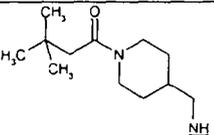
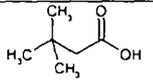
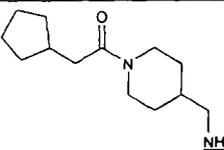
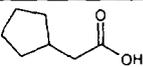
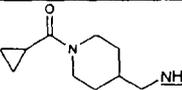
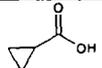
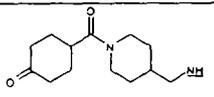
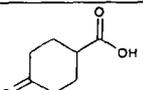
mediante un cartucho de SPE (sílice, 1 g), eluyendo con 50-100% de EtOAc in ciclohexano seguido de 5% de metanol en EtOAc. Las fracciones deseadas se concentraron a vacío para proporcionar el ejemplo 329 en forma de un sólido blanco (49 mg). LCMS mostró $MH^+ = 441$; $T_{RET} = 2,23$ min.

5 Similarmente preparados, usando el mismo o similar número de moles de reactivos y volúmenes de disolventes, y usando el ejemplo 320 como material de partida para preparar los ejemplos 330 a 343, pero usando el ejemplo 321 (número similar de moles) en lugar del ejemplo 320 como material de partida para preparar los ejemplos 344 a 349, fueron los siguientes:



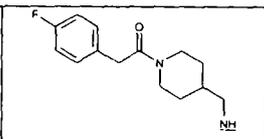
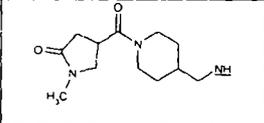
Nº de ejemplo/Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Ácido carboxílico	Fuente de ácido carboxílico	Ion MH ⁺	Tiempo de retención LC-MC
330			Aldrich	467	2,50
331			Aldrich	471	2,73
332			Aldrich	471	2,72
333			Aldrich	483	2,81
334			Aldrich	443	2,27
335			Combi-Blocks	485	2,17
336			Aldrich	429	2,38

ES 2 331 119 T3

5	337			Aldrich	472	2,20
10	338			Synchem OHG	500	1,91
15	339			<i>J. Med. Chem., 1998, 41(5), 760</i>	497	2,17
20	340			Micro- Chemistry Building Blocks	498	1,94
25	341			Interchim Intermedios	498	2,07
30	342			DE 3618135	471	2,33
35	343			Aldrich	509	2,75
40	344			Aldrich	485	2,78
45	345			Aldrich	497	2,85
50	346			Aldrich	455	2,50
55	347			<i>J. Med. Chem., 1998, 41(5), 760</i>	511	2,42
60						

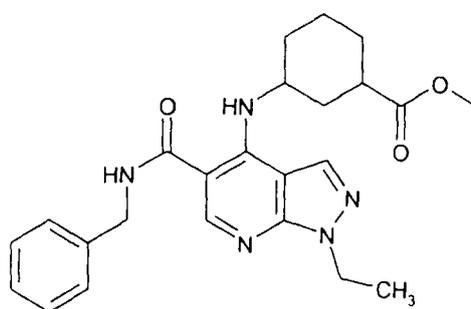
65

ES 2 331 119 T3

5	348		Aldrich	523	2,78
10	349		Interchim Intermedios	512	2,29

Ejemplo de referencia 350

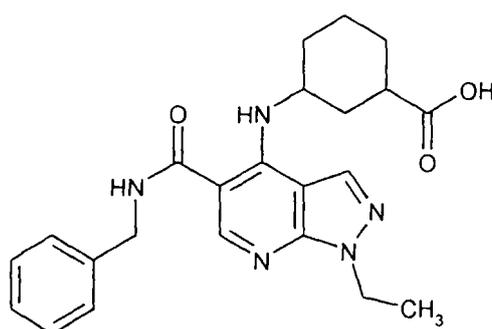
3-[(1-Etil-5-[(fenilmetil)amino]carbonil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino]ciclohexanocarboxilato de metilo



El ejemplo de referencia 350 se preparó a partir del intermedio 17 y utilizando un procedimiento análogo al usado para la preparación del ejemplo 207. LCMS mostró $MH^+ = 436$; $T_{RET} = 3,20$.

Ejemplo de referencia 351

Ácido 3-[(1-etil-5-[(fenilmetil)amino]carbonil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino]ciclohexanocarboxílico



Se añadió una solución de hidruro sódico (0,5 ml) a una suspensión agitada del ejemplo 350 (0,12 g, 0,275 mmoles) en metanol (3,5 ml) y agua (0,8 ml). Después de agitar a temperatura ambiente, se concentró la solución de reacción, se diluyó con agua (3 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 2 M. SE recogió el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el ejemplo 351, en forma de un sólido blanco (0,105 g). LCMS mostró $MH^+ = 422$; $T_{RET} = 2,95$ min.

ES 2 331 119 T3

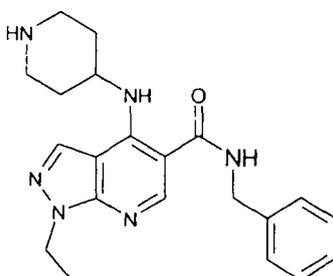
Ejemplo de referencia 352

1-Etil-N-(fenilmetil)-4-(4-piperidinilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

5

10

15



20

Se añadió ácido clorhídrico acuoso (20 ml, 5 M) a una solución del intermedio 65 (2,58 g, 5,40 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 22 h después se evaporó a vacío. Se repartió el residuo entre DCM y agua. Se basificó la fase acuosa con solución acuosa de hidróxido sódico (2 M) y se extrajo con éter dietílico. Se evaporaron las fases orgánicas a vacío para proporcionar el ejemplo 352 en forma de un sólido blanco (2,04 g). LCMS mostró $MH^+ = 379$; $T_{RET} = 2,10$ min.

25

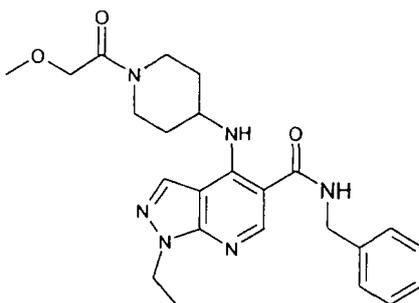
Ejemplo de referencia 353

1-Etil-4-({1-[(metiloxi)acetil]-4-piperidinil}amino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo

30

35

40



45

Se añadieron cloruro de etoxiacetilo (0,016 mg, 0,144 mmoles) y trietilamina (0,02 mol, 0,144 mmoles) a una solución del ejemplo 352 (0,046 g, 0,122 mmoles) en DCM en un Reactivial. Se agitó la reacción durante 22 h a 20°C, después se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa de carbonato ácido de sodio. Se separó la fase orgánica y se aplicó directamente a un cartucho de SPE (sílice 2 g). Se eluyó el cartucho con DCM: MeOH (1% seguido de 3%) para proporcionar el ejemplo 353 en forma de un sólido blanco (0,05 g). LCMS mostró $MH^+ = 451$; $T_{RET} = 2,66$ min.

50

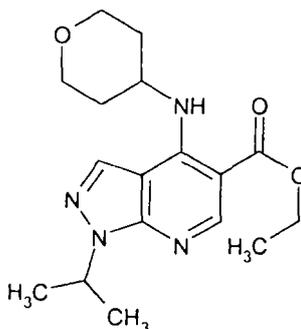
Ejemplo de referencia 354

1-(1-Metiletil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo

55

60

65



Preparado de una manera similar al ejemplo 186 usando el ejemplo 20 (0,03 g, 0,1 mmoles), con bromuro de isopropilo (10 uL, 0,11 mmoles), se añadieron posteriormente 0,11 mmoles de agente alquilante después de 16 horas. Se formó el compuesto final en forma de una goma transparente (16 mg). LCMS mostró $MH^+ = 333$; $T_{RET} = 3,16$ min.

ES 2 331 119 T3

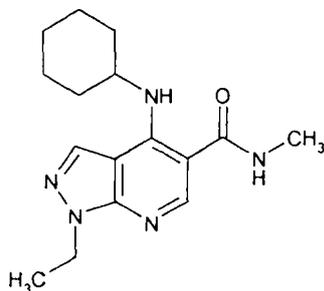
Ejemplo de referencia 355

4-(Ciclohexilamino)-1-etil-N-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

5

10

15



20

El intermedio 64 (0,02 g, 0,084 mmoles) y diisopropilamina (0,044 ml, 0,252 mmoles) se suspendieron en N-metil pirrolidina (1 ml) y se añadió ciclohexilamina (0,012 ml, 0,1 mmoles). Se calentó la mezcla a 85°C con agitación en un Reactival™ durante 8 h, después se concentró a vacío. El residuo se repartió entre DCM (2 ml) y agua (2 ml). Se separaron las fases y se concentró la fase orgánica a vacío, después se purificó mediante HPLC de autopurificación de masa dirigida para proporcionar el ejemplo 355 (0,012 g). LCMS mostró $MH^+ = 302$; $T_{RET} = 2,85$ min.

25

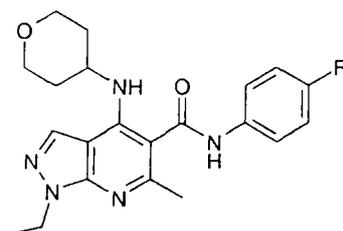
Ejemplo de referencia 356

1-Etil-N-(4-fluorofenil)-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

30

35

40



El ejemplo 356 se preparó a partir del intermedio 53 usando un procedimiento análogo al del ejemplo 191. LCMS mostró $MH^+ = 398$; $T_{RET} = 2,18$ min.

45

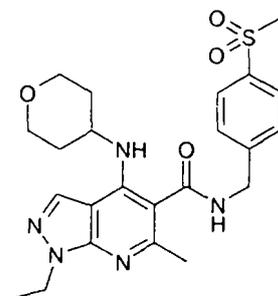
Ejemplo de referencia 357

1-Etil-6-metil-N-([4-(metilsulfonyl)fenil]metil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

50

55

60



65

El ejemplo 357 se preparó a partir del intermedio 53 usando un procedimiento análogo al del ejemplo 191. LCMS mostró $MH^+ = 472$; $T_{RET} = 2,15$ min.

ES 2 331 119 T3

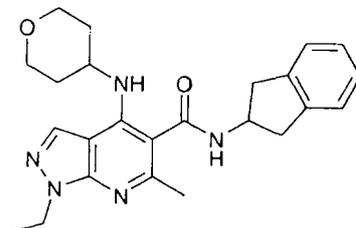
Ejemplo de referencia 358

N-(2,3-Dihidro-1*H*-inden-2-il)-1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carboxamida

5

10

15



Ejemplo de referencia 358 se preparó a partir del intermedio 53 utilizando un procedimiento análogo al del ejemplo 191. LCMS mostró $MH^+ = 394$; $T_{RET} = 2,04$ min.

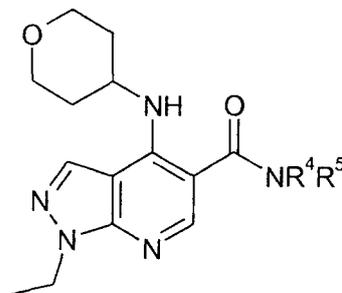
20

Ejemplos de referencia 360-414

25

30

35



Procedimiento general

40

45

El intermedio 33 (1,89 g) se trató con cloruro de tionilo (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se retiró el exceso de cloruro de tionilo a vacío para proporcionar el intermedio 73, que se presumió que era el cloruro de ácido del intermedio 33 en forma de un sólido en crema. Se resuspendió el sólido en tetrahidrofurano (32,5 ml) y se añadió una alícuota de la suspensión a una mezcla de la amina (0,11 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,165-0,22 mmoles) en THF (0,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 24 h y se retiró el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC de autopurificación de masa dirigida.

50

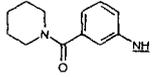
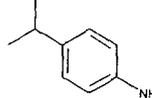
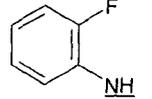
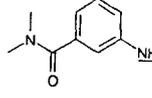
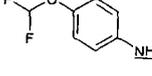
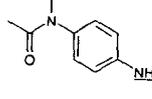
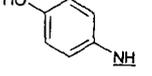
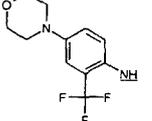
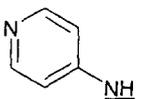
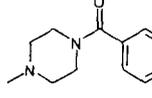
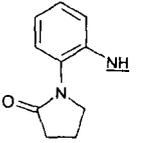
(Tabla pasa a página siguiente)

55

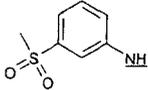
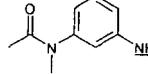
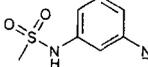
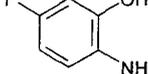
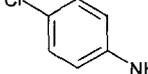
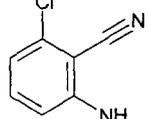
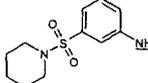
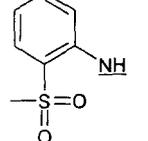
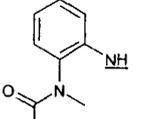
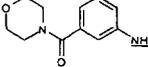
60

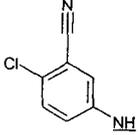
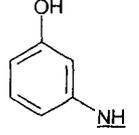
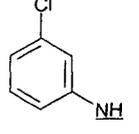
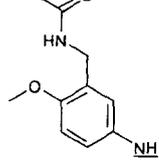
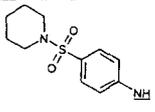
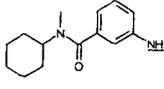
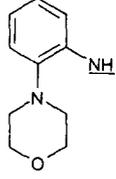
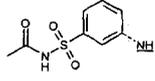
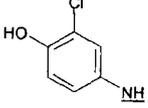
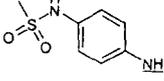
65

ES 2 331 119 T3

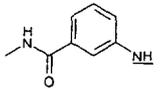
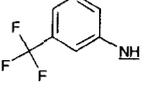
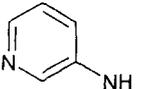
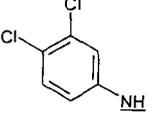
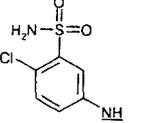
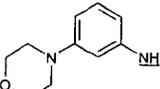
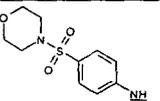
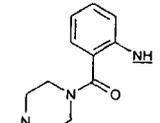
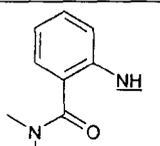
Número de ejemplo/Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
360		Intermedios Interchim	Intermedio 33	477	2,98
361		Aldrich	Intermedio 33	408	3,45
362		Aldrich	Intermedio 33	384	3,09
363		Butt Park Ltd.	Intermedio 33	437	2,69
364		Aldrich	Intermedio 33	432	3,21
365		Maybridge Chemical Company Ltd.	Intermedio 33	437	2,72
366		Aldrich	Intermedio 33	382	2,67
367		Interchim Intermedios	Intermedio 33	519	3,01
368		Aldrich	Intermedio 33	367	2,19
369		Butt Park Ltd.	Intermedio 33	492	2,21
370		J. Chem. Soc. C, 1969, 1444	Intermedio 33	449	2,72

ES 2 331 119 T3

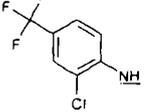
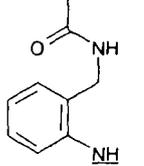
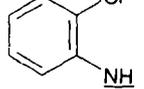
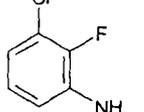
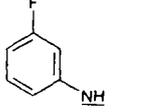
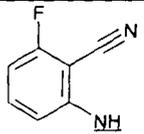
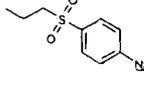
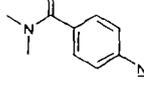
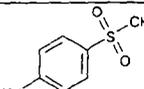
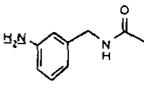
Número de ejemplo/Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
371		Peakdale Technologies Limited M	Intermedio 33	444	2,81
372		<i>J. Heterocycl. Chem.</i> , 1975, 12(2), 225	Intermedio 33	437	2,74
373		Interchim Intermedios	Intermedio 33	459	2,79
374		Apollo Scientific Ltd.	Intermedio 33	400	2,99
375		Aldrich	Intermedio 33	400	3,35
376		Lancaster	Intermedio 33	425	3,07
377		Maybridge CombiChem	Intermedio 33	513	3,33
379		Peakdale Technologies Limited	Intermedio 33	444	2,99
380		<i>J. Heterocycl. Chem.</i> , 1975, 12(2), 225	Intermedio 33	437	2,64
381		Interchim Intermedios	Intermedio 33	479	2,68

Número de ejemplo/Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
382		Aceto Corporation	Intermedio 33	425	3,38
383		Aldrich	Intermedio 33	382	2,78
384		Aldrich	Intermedio 33	400	3,38
386		Documento WO 03/32986	Intermedio 33	467	2,65
387		Maybridge Chemical Company Ltd.	Intermedio 33	513	3,35
388		Intermedio 67	Intermedio 33	505	3,23
389		Lancaster	Intermedio 33	451	3,17
390		Documento EP 538945	Intermedio 33	487	2,80
391		Aldrich	Intermedio 33	416	2,99
392		Interchim Intermedios	Intermedio 33	459	2,74

ES 2 331 119 T3

Número de ejemplo/Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
393		Butt Park Ltd.	Intermedio 33	423	2,66
394		Aldrich	Intermedio 33	434	3,43
395		Aldrich	Intermedio 33	367	2,40
396		Aldrich; Reetz, <i>Synthesis</i> , 1999, 9, 1555	Intermedio 33	434	3,67
397		Bayer AG	Intermedio 33	479	2,89
398		Biblioteca exploratoria	Intermedio 33	451	2,91
399		Maybridge Chemical Company Ltd.	Intermedio 33	515	3,02
400		TimTec	Intermedio 33	492	2,20
401		Biblioteca exploratoria	Intermedio 33	437	2,68

ES 2 331 119 T3

Número de ejemplo/Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
402		Lancaster	Intermedio 33	468	3,53
403		<i>Heterocycles</i> , 1983 20(3), 445	Intermedio 33	437	2,70
404		Aldrich	Intermedio 33	400	3,09
405		Aldrich	Intermedio 33	418	3,21
406		Aldrich	Intermedio 33	384	3,19
407		Aldrich	Intermedio 33	409	2,95
408		<i>Helv. Chim. Acta</i> , 1983 66(4), 1046	Intermedio 33	472	3,07
409		Butt Park Ltd.	Intermedio 33	437	2,68
411		Salor	Intermedio 33	444	2,69
413		Peakdale Molecular Limited	Intermedio 33	437	2,35

ES 2 331 119 T3

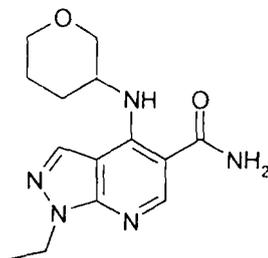
Ejemplo de referencia 414

1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

5

10

15



El ejemplo de referencia 414 se preparó a partir del intermedio 59 usando el procedimiento general descrito para el procedimiento de los ejemplos 360-413. LCMS mostró $MH^+ = 398$; $T_{RET} = 2,90$ min.

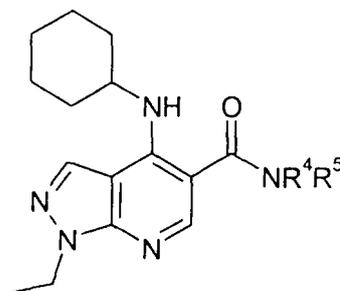
20

Ejemplos de referencia 415-487

25

30

35



Procedimiento general

40

45

Una mezcla del intermedio 61 (0,1 mmoles), HATU (0,1 mmoles) y DIPEA (0,4 mmoles) en DMF (0,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después se añadió una solución de la amina (0,1 mmoles) en DMF (0,2 ml) y la mezcla se agitó durante varios minutos para proporcionar una solución. Se almacenó la solución a temperatura ambiente durante 16 horas, después se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en cloroformo (0,5 ml) y se aplicó a un cartucho de SPE (aminopropilo, 0,5 g). Se eluyó el cartucho sucesivamente con cloroformo (1,5 ml), EtOAc (1,5 ml) y EtOAc:MeOH (9:1, 1,5 ml). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentró a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC de autopurificación de masa dirigida.

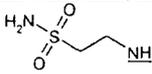
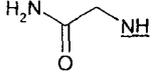
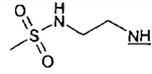
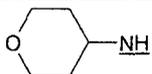
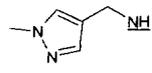
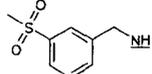
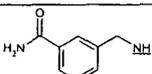
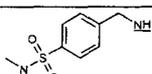
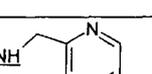
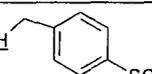
50

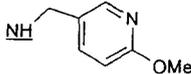
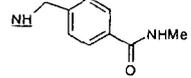
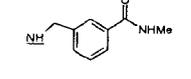
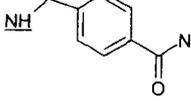
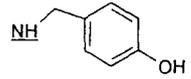
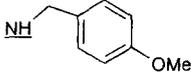
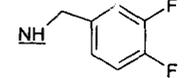
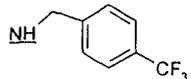
(Tabla pasa a página siguiente)

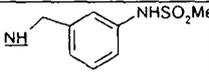
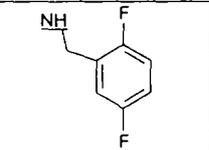
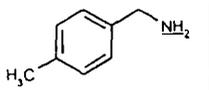
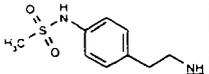
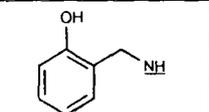
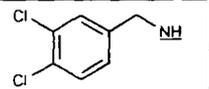
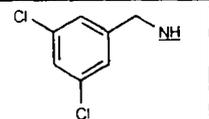
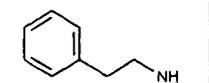
55

60

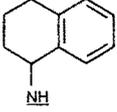
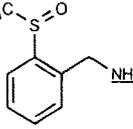
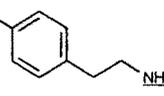
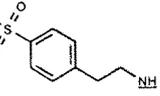
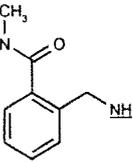
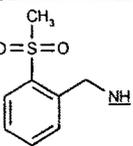
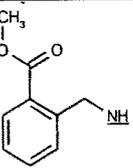
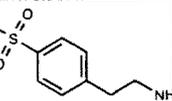
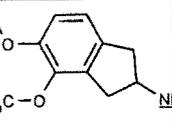
65

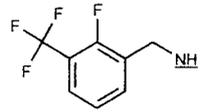
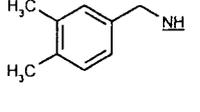
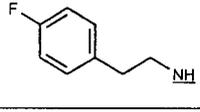
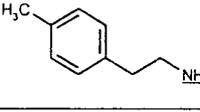
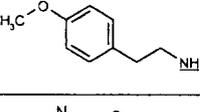
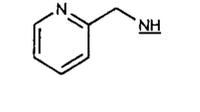
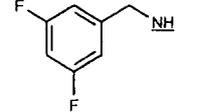
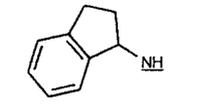
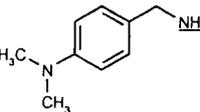
Número de ejemplo/Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
415		Rare Chemicals GmbH	Intermedio 61	395	2,80
416		Aldrich	Intermedio 61	345	2,64
417		Ultrafine (UFC Ltd)	Intermedio 61	409	2,84
418		Intermedio 8A; o Intermedio 8 (Combi-Blocks)	Intermedio 61	372	3,03
419		N.D. Zelinsky Instituto de química orgánica	Intermedio 61	382	2,96
420		Peakdale Molecular Ltd.	Intermedio 61	456	3,22
421		Peakdale Molecular Ltd.	Intermedio 61	421	3,03
422		Aldrich	Intermedio 61	372	3,09
423		<i>J. Org. Chem.</i> , 1955, <u>20</u> , 1657	Intermedio 61	485	3,44
424		Key Organics Ltd	Intermedio 61	413	3,39
425		Acros	Intermedio 61	456	3,19

Número de ejemplo/Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
426		Documento WO 00/17163	Intermedio 61	409	3,3
427		Peakdale Molecular Ltd	Intermedio 61	421	3,23
428		Peakdale Molecular Ltd	Intermedio 61	435	3,07
429		Peakdale Molecular Ltd	Intermedio 61	421	2,97
430		Apin	Intermedio 61	394	3,25
431		Acros; o Aldrich; o Jung y col., <i>Tetrahedron Lett.</i> , 2002, 43(48), 8735; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27(9), 1111; u <i>Org. Lett.</i> , 2002, 4, 2055	Intermedio 61	408	3.51
432		Aldrich	Intermedio 61	414	3,68
433		Aldrich; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27 (9),	Intermedio 61	446	3,81

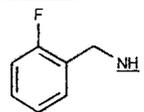
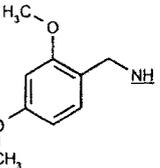
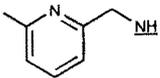
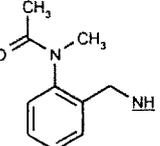
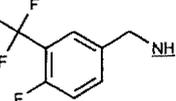
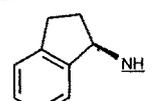
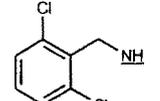
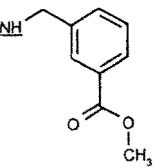
Número de ejemplo/Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
		1111.			
434		<i>J. Med. Chem.</i> , 1999, 42(14), 2504	Intermedio 61	471	3,23
435		Aldrich	Intermedio 61	414	3,66
436		Aldrich; u <i>Organic Letters</i> , 2002, 4 (12), 2055	Intermedio 61	392	3,69
438		Key Organics Ltd	Intermedio 61	485	3,25
439		Buttpark	Intermedio 61	394	3,52
440		Aldrich; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27(9), 1111.	Intermedio 61	446	4
441		Lancaster; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27(9), 1111.	Intermedio 61	446	4,08
442		Aldrich	Intermedio 61	392	3,62

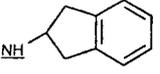
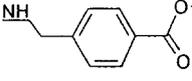
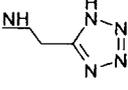
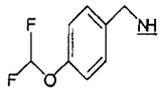
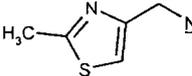
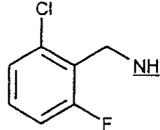
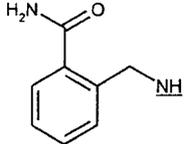
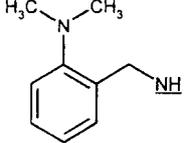
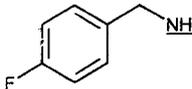
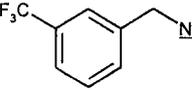
ES 2 331 119 T3

Número de ejemplo/Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
443		Aldrich	Intermedio 61	418	3,83
444		Documento WO 01/38323	Intermedio 61	440	3,07
445		Aldrich	Intermedio 49	408	3,31
446		Acros	Intermedio 61	471	3,13
447		Peakdale Molecular Ltd	Intermedio 61	435	3,13
448		Peakdale Molecular Ltd	Intermedio 61	456	3,32
449		Peakdale Molecular Ltd	Intermedio 61	436	3,56
450		Aldrich	Intermedio 61	471	2,79
451		J. Med. Chem., 1982, 25(12), 1442	Intermedio 61	465	3,11

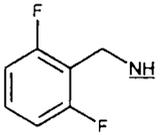
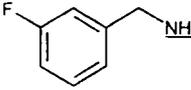
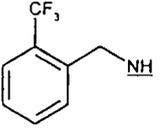
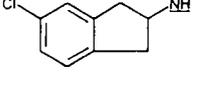
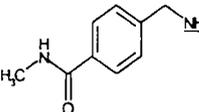
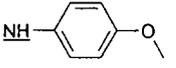
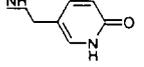
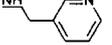
Número de ejemplo/Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
452		ABCR	Intermedio 61	464	3,47
453		Matrix Scientific; o <i>Chem. Ber.</i> , 1969, 102, 2770	Intermedio 61	407	3,35
454		Aldrich	Intermedio 61	411	3,18
455		Aldrich	Intermedio 61	407	3,3
456		Aldrich	Intermedio 61	423	3,09
457 (como sal de CF ₃ C(O)OH)		Aldrich	Intermedio 61	379	2,92
458		Aldrich	Intermedio 61	414	3,68
459		Aldrich	Intermedio 61	404	3,72
460 (como sal de CF ₃ C(O)OH)		Aldrich	Intermedio 61	421	3,29

ES 2 331 119 T3

Número de ejemplo/Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
461		Aldrich	Intermedio 61	396	3,58
462		Aldrich	Intermedio 61	438	3,53
463 (como sal de CF ₃ C(O)OH)		Inorganic Chemistry, 1997, 36(9), 1967	Intermedio 61	413	3,4
464 (como sal de CF ₃ C(O)OH)		Peakdale Molecular Ltd	Intermedio 61	449	3,18
465		ABCR	Intermedio 61	422	3,77
466		Aldrich	Intermedio 61	404	3,72
467		Pfaltz-Bauer; o Meindl y col., J. Med. Chem., 1984, 27(9), 1111.	Intermedio 61	446	3,85
468		Peakdale Molecular Ltd	Intermedio 61	436	3,53

Número de ejemplo/Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
469		Aldrich	Intermedio 61	404	3,66
470		Aldrich	Intermedio 61	435	3,52
471		Esprit	Intermedio 61	370	2,82
472		Apollo	Intermedio 61	444	3,63
473		MicroChemistry-RadaPharma	Intermedio 61	399	3,16
474		Fluka	Intermedio 61	430	3,72
475		<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 1977, <u>99</u> , 3075	Intermedio 61	421	3,04
477		<i>J. Org. Chem.</i> , 2001, 66(6), 1999	Intermedio 61	421	2,89
478		Aldrich	Intermedio 61	396	3,59
479		Aldrich; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27(9), 1111.	Intermedio 61	446	3,80

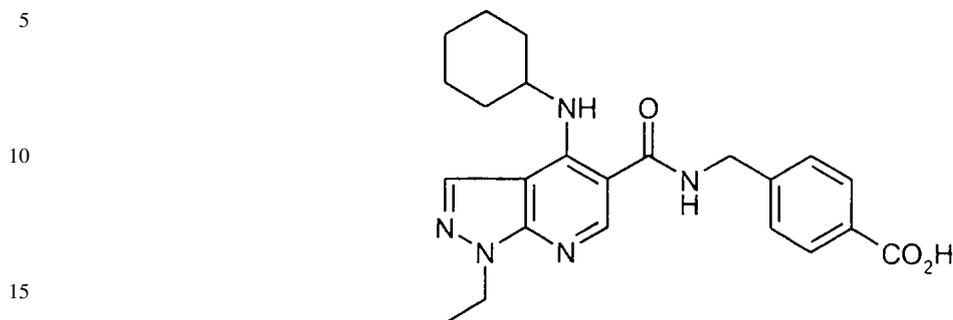
ES 2 331 119 T3

Número de ejemplo/Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
480		Aldrich	Intermedio 61	414	3,57
481		Aldrich; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27 (9), 1111.	Intermedio 61	396	3,62
482		Aldrich	Intermedio 61	446	3,82
483		<i>J. Med. Chem.</i> , 2001, 44(26), 4628	Intermedio 61	438	3,95
484		Documento WO 9417035	Intermedio 61		
485		Aldrich	Intermedio 61	394	3,61
486		MicroChemistry-RadaPharma	Intermedio 61	395	2,78
487		Aldrich	Intermedio 61	379	2,71

ES 2 331 119 T3

Ejemplo de referencia 488

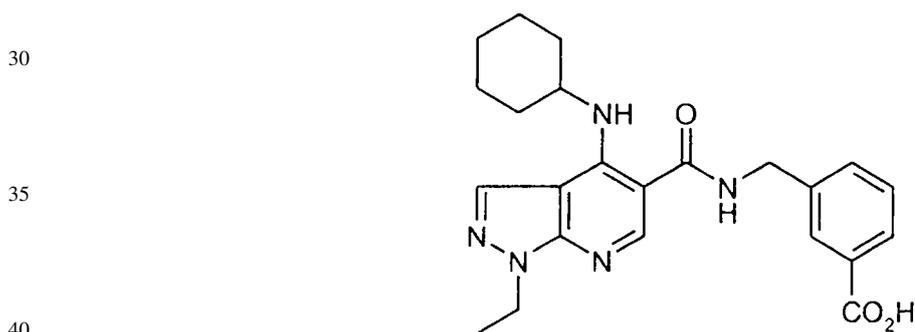
Ácido 4-[[[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-il]carbonil]amino]metil]benzoico



20 Se añadió una solución de hidróxido sodio (29 μL , 0,058 mmoles) a una solución agitada del ejemplo 470 (6 mg, 0,014 mmoles) en metanol (28 μL) y agua (2 μL). Se agitó la solución resultante a 50°C en nitrógeno. Después de 16 h, se diluyó la mezcla con agua (0,5 ml) y se ajustó hasta pH 4 con ácido acético. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar el ejemplo 488 en forma de un sólido blanco (4,5 mg). LCMS mostró $\text{MH}^+ = 422$; $T_{\text{RET}} = 3,26$ min.

25 Ejemplo de referencia 489

Ácido 3-[[[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-il]carbonil]amino]metil]benzoico

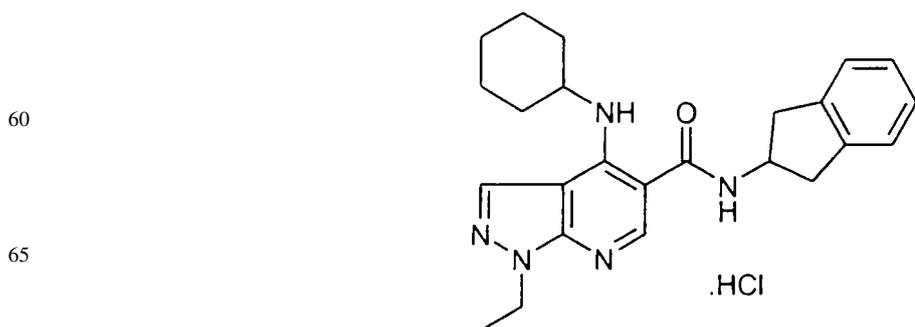


45 Se añadió una solución de hidróxido sódico 2 M (83 μL , 0,166 mmoles) a una solución agitada del ejemplo 468 (18 mg, 0,042 mmoles) en metanol (88 μL) y agua (5 μL). Se agitó la solución resultante a 50°C en nitrógeno. Después de 16 h, se añadió a la mezcla de reacción una cantidad adicional de solución de hidróxido sódico 2 M (29 μL , 0,058 mmoles). Después de 24 h, se diluyó la mezcla de reacción con agua (0,5 ml) y se ajustó hasta pH 4 con ácido acético. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 0,5 ml), y se secaron los extractos reunidos (Na_2SO_4) y se evaporaron a vacío para proporcionar a sólido (21 mg). Se purificó este sólido en un cartucho de SPE (sílice, 1 g) eluyendo con acetato de etilo:ciclohexano (1:1) seguido de metanol. Se reunieron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para proporcionar el ejemplo 489 en forma de un sólido blanco (4,6 mg). LCMS mostró $\text{MH}^+ = 422$; $T_{\text{RET}} = 3,22$ min.

50

Ejemplo de referencia 490

55 Clorhidrato de 4-(ciclohexilamino)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



ES 2 331 119 T3

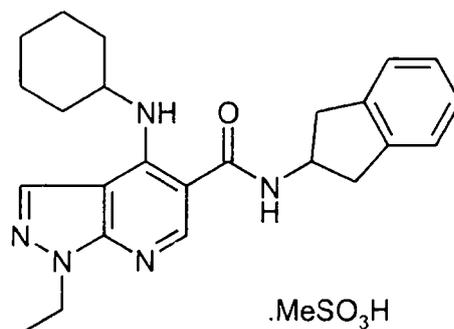
Se trató una solución del ejemplo 469 (71 mg, 0,17 mmoles) en THF anhidro (2 ml) con cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 0,3 ml). Después de dejar en reposo durante 16 horas se recogió el sólido resultante mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar el ejemplo 490 en forma de cristales parecidos a bastones (36 mg). LCMS mostró $MH^+ = 404$; $T_{RET} = 3,60$ min.

5

Ejemplo de referencia 491

Metanosulfonato de 4-(ciclohexilamino)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

10

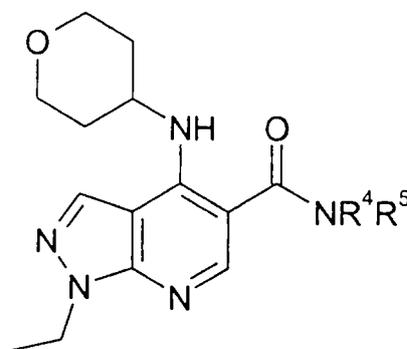


Se trató una solución del ejemplo 469 (71 mg, 0,17 mmoles) en THF anhidro (2 ml) con ácido metansulfónico anhidro (11,4 μ L, 0,17 mmoles). Después de reposar a temperatura ambiente durante 16 horas se recogió el sólido resultante mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar el ejemplo 491 en forma de cristales parecidos a bastones (23 mg). LCMS mostró $MH^+ = 404$; $T_{RET} = 3,59$ min.

30

Ejemplos y Ejemplos de referencia 492-649

35



Procedimiento general

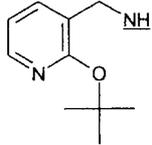
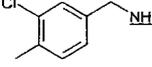
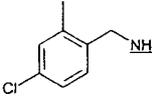
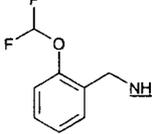
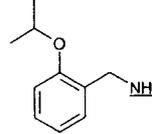
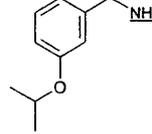
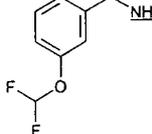
Una mezcla del intermedio 33 (0,1 mmoles), HATU (0,1 mmoles) y DIPEA (0,4 mmoles) en DMF (0,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después se añadió una solución de la amina (0,1 mmoles) en DMF (0,2 ml) y se agitó la mezcla durante varios minutos para proporcionar una solución. Se almacenó la solución a temperatura ambiente durante 16 horas, después se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en cloroformo (0,5 ml) y se aplicó a un cartucho de SPE (aminopropilo, 0,5 g). Se eluyó el cartucho sucesivamente con cloroformo (1,5 ml), EtOAc (1,5 ml) y EtOAc:MeOH (9:1, 1,5 ml). Se concentraron las fracciones que contenían el producto deseado a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC de autopurificación de masa dirigida.

55

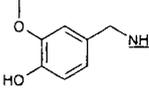
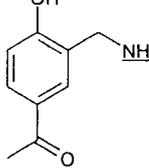
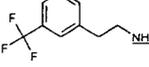
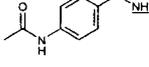
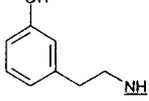
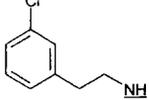
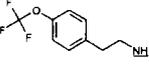
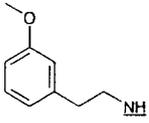
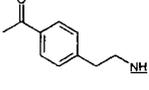
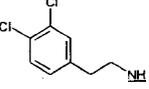
60

65

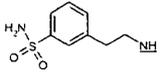
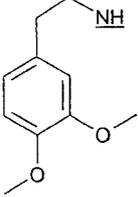
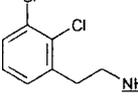
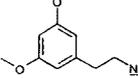
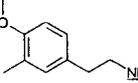
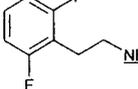
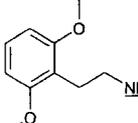
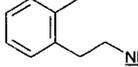
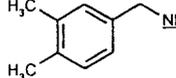
ES 2 331 119 T3

Número del ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
492 (en forma de sal de CF ₃ C(O)OH)		Peakdale Molecular Ltd.	Intermedio 33	453	2,90
493		Maybridge Chemical Company Ltd.; o Documento WO 01/30745	Intermedio 33	428	2,92
494		Trans World Chemicals, Inc.; o DE 1953059	Intermedio 33	428	2,91
495		Fluorochem Ltd.	Intermedio 33	446	2,70
496		Peakdale Molecular Ltd.	Intermedio 33	438	2,83
497		Peakdale Molecular Ltd.	Intermedio 33	438	2,79
498		Fluorochem Ltd.	Intermedio 33	446	2,73

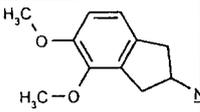
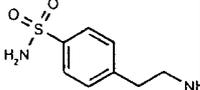
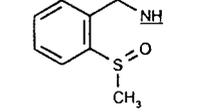
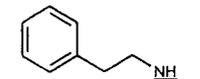
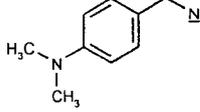
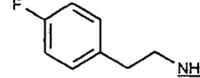
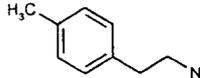
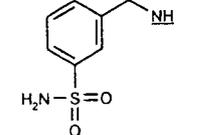
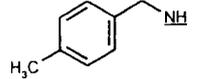
ES 2 331 119 T3

Número del ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH ⁺	Tiempo de retención LC-MC
499		Aldrich	Intermedio 33	426	2,50
500		<i>Nippon Kagaku Zasshi</i> ; 1952, <u>73</u> ; 393	Intermedio 33	438	2,62
501		Apollo Scientific Ltd.	Intermedio 33	462	2,88
502		Apin Chemicals Ltd.	Intermedio 33	437	2,19
503		Sigma	Intermedio 33	410	2,60
504		Aldrich	Intermedio 33	428	2,80
505		Miteni S.p.A.	Intermedio 33	478	2,97
506		Aldrich	Intermedio 33	424	2,58
507		<i>J. Med. Chem.</i> , 1997, 20(9), 1210	Intermedio 33	436	2,44
508		Fluorochem Ltd.	Intermedio 33	462	2,99

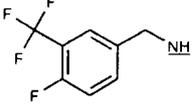
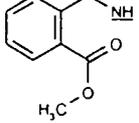
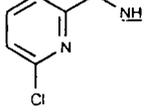
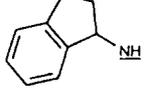
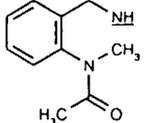
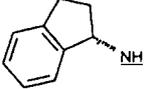
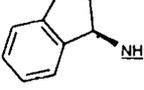
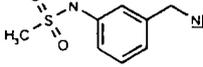
ES 2 331 119 T3

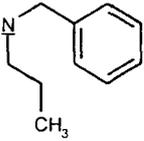
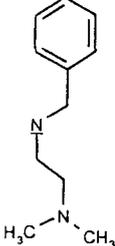
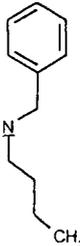
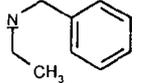
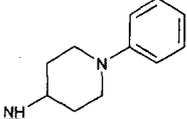
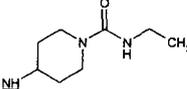
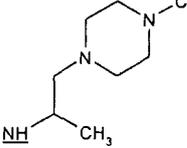
Número del ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
509		JP 11080156	Intermedio 33	473	2,2
510		Aldrich	Intermedio 33	454	2,41
512		Synchem OHG	Intermedio 33	462	2,96
513		Apin Chemicals Ltd.	Intermedio 33	454	2,59
514		<i>J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1</i> , 1977, 386	Intermedio 33	438	2,75
515		SIGMA-RBI	Intermedio 33	430	2,65
516		Documento WO 9303022	Intermedio 33	454	2,67
517		SIGMA-RBI	Intermedio 33	408	2,73
518		Matrix Scientific; o <i>Chem. Ber.</i> , 1969, 102, 2770	Intermedio 33	408	3,2

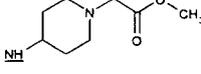
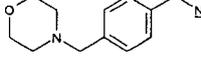
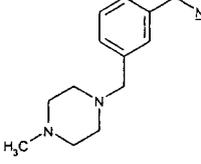
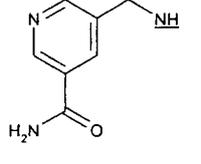
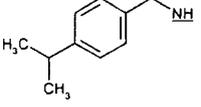
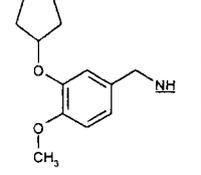
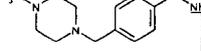
ES 2 331 119 T3

Número del ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
519		<i>J. Med. Chem.</i> , 1982 25(12), 1442	Intermedio 33	466	3
521		Acros	Intermedio 33	473	2,62
522		Documento WO 01/38323	Intermedio 33	445	2,55
523		Aldrich	Intermedio 33	394	3
524		Aldrich	Intermedio 33	423	2,51
525		Aldrich	Intermedio 33	412	3,06
526		Aldrich	Intermedio 33	408	3,16
527		<i>Yakugaku Zasshi</i> , 1950 70, 71	Intermedio 33	459	2,6
528		Aldrich; u <i>Organic Letters</i> , 2002, 4 (12), 2055	Intermedio 33	394	3,08

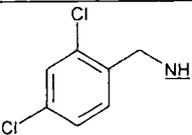
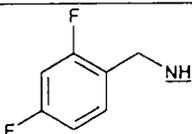
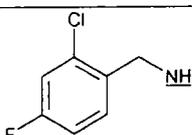
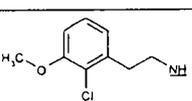
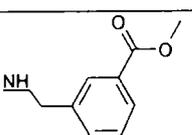
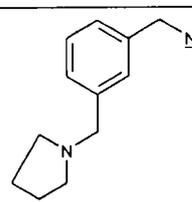
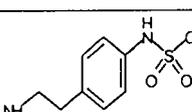
ES 2 331 119 T3

Número del ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
530		Lancaster	Intermedio 33	466	3,31
531		<i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 1976, 78(22), 6978	Intermedio 33	438	3
532 (en forma de sal de CF ₃ C(O)OH)		<i>Inorganic Chemistry</i> , 1997, 36(9), 1967	Intermedio 33	415	2,82
533		Aldrich	Intermedio 33	406	3,14
534		Peakdale Molecular Ltd.	Intermedio 33	451	2,71
535		Aldrich	Intermedio 33	406	3,15
536		Aldrich	Intermedio 33	406	3,15
537		<i>J. Med. Chem.</i> , 1999, 42 (14), 2504	Intermedio 33	473	2,58

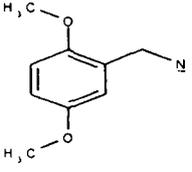
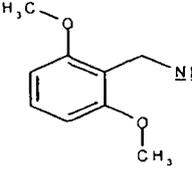
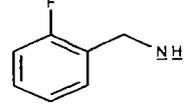
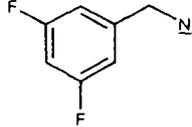
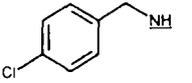
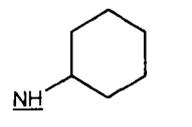
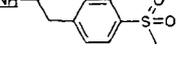
Número del ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
538		Chemical Building Blocks	Intermedio 33	422	2,92
540		Aldrich	Intermedio 33	451	2,13
541		Aldrich	Intermedio 33	436	3,15
542		Aldrich	Intermedio 33	408	2,85
544		Janssen Pharmaceuticals	Intermedio 33	449	2,67
545		Intermedio 69	Intermedio 33	444	2,34
546 (en forma de sal de H-C(O)OH = sal de		Arzneimittel Forschung, 1974, 24 (4a), 584	Intermedio 33	430	1,95

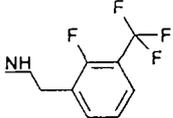
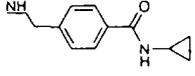
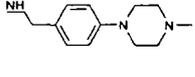
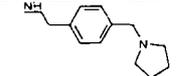
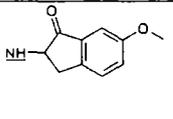
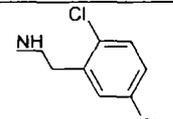
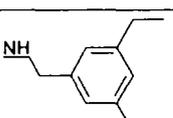
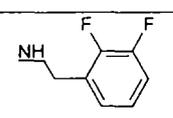
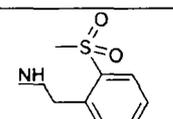
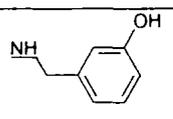
Número del ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
adición de ácido fórmico)					
547		Documento WO 97/25323	Intermedio 33	445	1,96
548 (en forma de sal de CF ₃ C(O)OH)		Documento WO 03/32980	Intermedio 33	479	2,21
549 (en forma de sal de CF ₃ C(O)OH)		Documento WO 03/32980	Intermedio 33	492	2,24
550 (en forma de sal de CF ₃ C(O)OH)		Documento WO 02/85860	Intermedio 33	424	2,33
551		Salor	Intermedio 33	422	3,36
552		Documento WO 95/00516	Intermedio 33	494	3,22
553 (en forma de		Documento WO 03/32980	Intermedio 33	492	2,21

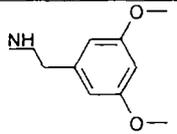
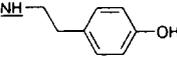
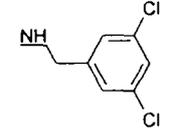
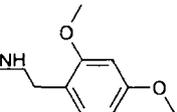
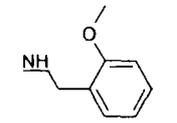
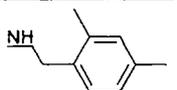
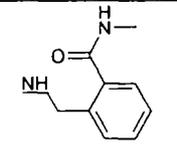
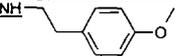
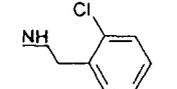
ES 2 331 119 T3

Número del ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
sal de CF ₃ C(O)OH)					
554		Aldrich; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27(9), 1111.	Intermedio 33	448	3,4
555		Aldrich	Intermedio 33	416	3,06
556		Salor	Intermedio 33	432	3,21
557		Documento DE 2300018	Intermedio 33	458	3,12
558		Peakdale Molecular Ltd	Intermedio 33	436	3,41
559 (en forma de sal de CF ₃ C(O)OH)		JP 10045736	Intermedio 33	463	2,28
560		Documento WO 02/16318 Documento EP 338793	Intermedio 33	487	2,74

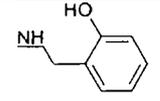
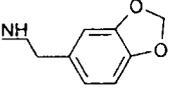
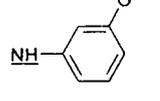
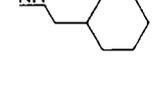
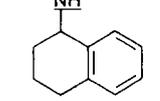
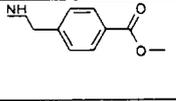
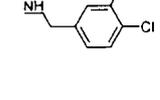
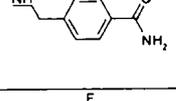
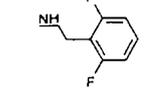
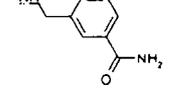
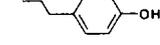
ES 2 331 119 T3

Número del ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
561		Maybridge Chemical Company Ltd.	Intermedio 33	440	2,99
562		Lancaster	Intermedio 33	440	3,00
563		Aldrich	Intermedio 33	398	3,01
564		Aldrich; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27 (9), 1111.	Intermedio 33	416	3,11
565		Aldrich; u <i>Organic Letters</i> , 2002, 4 (12), 2055	Intermedio 33	414	3,19
567		Aldrich	Intermedio 33	372	3,01
568		<i>J. Biol. Chem.</i> , 1997, 272(3), 1493	Intermedio 33	472	2,69

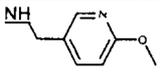
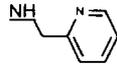
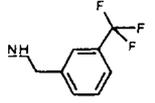
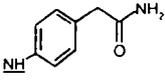
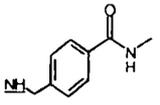
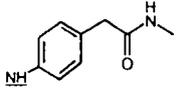
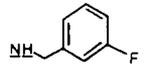
Número del ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
569		Fluorochem Ltd.	Intermedio 33	466	3,29
570		Intermedio 71	Intermedio 33	463	2,66
571		Maybridge intermedios de reactivos	Intermedio 33	478	2,25
572		Documento WO 99/67204	Intermedio 33	463	2,24
573		<i>Eur. J. Med. Chem.</i> , 1987, 22(5), 417	Intermedio 33	450	2,90
574		Lancaster	Intermedio 33	446/448 /450	3,35
575		<i>Eur. J. Med. Chem.</i> , 1987, 33(5), 363	Intermedio 33	436	3,48
576		Avocado	Intermedio 33	416	3,06
577		Documento WO 02/30930	Intermedio 33	458	2,80
578		Apin	Intermedio 33	458	2,80

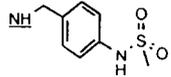
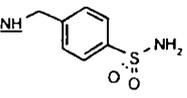
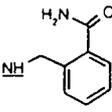
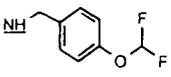
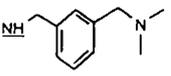
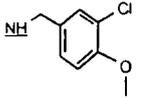
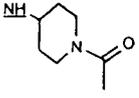
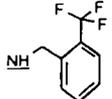
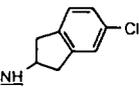
Número del ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
579		Aldrich	Intermedio 33	458	2,80
580		Aldrich	Intermedio 33		
581		Lancaster; o <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27(9), 1111.	Intermedio 33	446/448 /450	2,80
582		Aldrich	Intermedio 33	440	2,96
583		Aldrich	Intermedio 33	410	2,98
584		ICN Biomedicals, Inc.; o Salor; o <i>Synthesis</i> , 1982, 12, 1036	Intermedio 33	408	3,18
585		Documento WO 03/32986	Intermedio 33	437	2,62
586		Aldrich	Intermedio 33	424	3,05
587		Aldrich	Intermedio 33	414/416	3,13

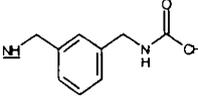
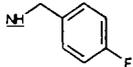
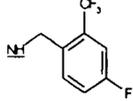
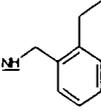
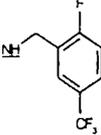
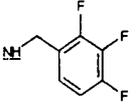
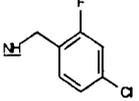
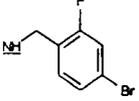
ES 2 331 119 T3

Número del ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
588		Buttpark	Intermedio 33	396	2,14
589		Aldrich	Intermedio 33	424	2,76
590		Lancaster	Intermedio 33	396	2,95
591		Aldrich; o Synlett, 1999, 4, 409	Intermedio 33	386	3,10
592		Aldrich	Intermedio 33		
593		Apin	Intermedio 33	438	2,82
594		Aldrich; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27(9), 1111.	Intermedio 33	448/450 /452	3,26
595		Documento WO 02/85860	Intermedio 33	423	2,29
596		Aldrich	Intermedio 33	416	3,0
597		Aldrich	Intermedio 33	423	2,56
598		Apin	Intermedio 33	396	2,54

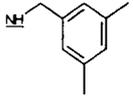
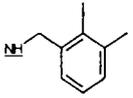
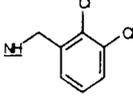
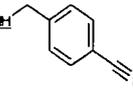
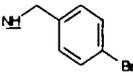
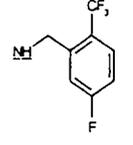
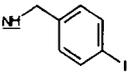
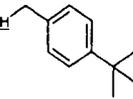
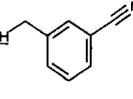
ES 2 331 119 T3

Número del ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
599		Documento WO 00/17163	Intermedio 33	411	2,72
600		Aldrich; o <i>J. Med. Chem.</i> , 2003, 46(4), 461.	Intermedio 33	381	1,89
601		Aldrich; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27(9), 1111.	Intermedio 33	448	2,96
602		Peakdale Molecular Limited	Intermedio 33	423	2,28
603		Documento WO 94/17035	Intermedio 33	437	2,28
604		<i>J. Pharm Sci.</i> , 1987, 76(1), 18-20	Intermedio 33	437	2,34
605		Aldrich; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27(9), 1111; u <i>Organic Letters</i> , 2002, 4 (12), 2055	Intermedio 33	398	2,71

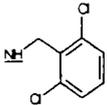
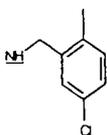
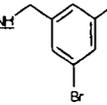
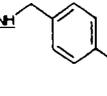
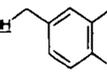
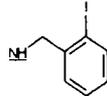
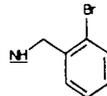
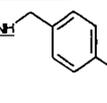
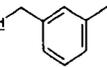
Número del ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
606		Lis y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1990, 33(10), 2883, véase Esquema III y ref. 24	Intermedio 33	473	2,40
607		Sigma	Intermedio 33	459	2,31
608		Peakdale Molecular Ltd.	Intermedio 33	423	2,55
609		Fluorochem Ltd.	Intermedio 33	446	2,82
610		DE 19937494	Intermedio 33	437	1,86
611		FluorochemL	Intermedio 33	444	2,80
612		Documento WO00/72834	Intermedio 33	415	2,12
613		Aldrich	Intermedio 33	448	2,96
615		<i>J. Med. Chem.</i> , 2001, 44(26), 4628	Intermedio 33	440	3,03

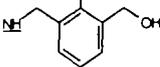
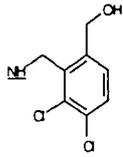
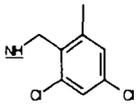
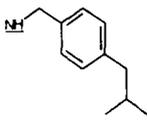
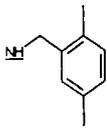
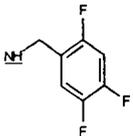
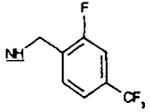
Número del ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
616		Intermedio 75 (en forma de sal de HCl)	Intermedio 33	451	2,62
617		Aldrich; u <i>Organic Letters</i> , 2002, 4 (12), 2055	Intermedio 33	398	2,90
618		Alfa	Intermedio 33	466	2,98
619		<i>Energy & Fuels</i> , (1994), 8 (4), 990-1001	Intermedio 33	408	2,86
620		Alfa	Intermedio 33	466	2,94
621		Apollo	Intermedio 33	434	2,82
622		Acros	Intermedio 33	432	2,9
623		Acros	Intermedio 33	476	2,95

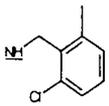
ES 2 331 119 T3

Número del ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
624		Apollo; o <i>Eur. J. Med. Chem.</i> , 1998, 33(5), 363	Intermedio 33	408	2,88
625		Maybridge	Intermedio 33	408	2,83
626		Lancaster	Intermedio 33	448	3,02
627		Apin	Intermedio 33	405	2,56
628		Ubi-Chem	Intermedio 33	458	2,89
629		ABCR	Intermedio 33	466	2,97
630		Lancaster	Intermedio 33	505.9	2,97
631		Apollo	Intermedio 33	436	3,11
632		Documento WO 98/33767; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27(9), 1111.	Intermedio 33	405	2,55

ES 2 331 119 T3

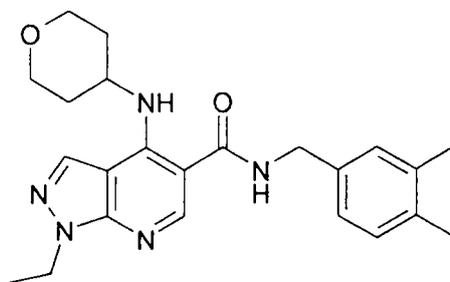
Número del ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
633		Pfaltz-Bauer; o Meindl y col., <i>J. Med. Chem.</i> , 1984, 27 (9), 1111	Intermedio 33	448	2,88
634		Transworld	Intermedio 33	428	3,22
635		Apin (usado en forma de sal HCl)	Intermedio 33	536	3,47
636		Matrix	Intermedio 33	408	3,18
637		Avocado	Intermedio 33	466	3,25
638		Pfaltz-Bauer	Intermedio 33	505.9	2,92
639		Alfa	Intermedio 33	458	3,10
640		Documento WO 03/35621 (usado en forma de sal de HCl)	Intermedio 33	410	2,49
641		Documento WO 03/35621	Intermedio 33	410	2,51

Número del ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
		(usado en forma de sal de HCl)			
642		Documento DE 2136624 (usado en forma de sal de HCl)	Intermedio 33	424	2,55
643		(usado en forma de sal de HCl)	Intermedio 33	478	2,96
644		Aldrich	Intermedio 33	462	3,13
645			Intermedio 33	436	3,18
646		Matrix	Intermedio 33	408	2,84
647		Apollo	Intermedio 33	434	2,80
648		ABCR	Intermedio 33	466	2,99

Número del ejemplo/ Ejemplo de referencia	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH ⁺	Tiempo de retención LC-MC
649		Lancaster	Intermedio 33	428	2,87

Ejemplo 518

N-[(3,4-dimetil fenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida; también conocida como: *N*-(3,4-dimetilbencil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

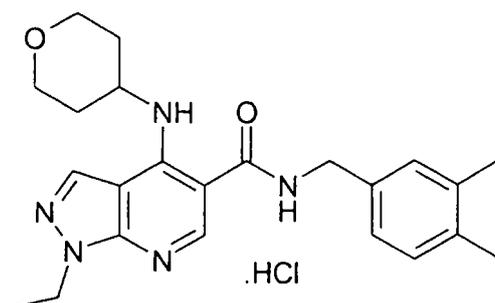


Un procedimiento alternativo para preparar el ejemplo 518 se proporciona a continuación:

A una solución del intermedio 33 (3,5 g, 12,07 mmoles) en DMF (500 ml) se añadió HATU (4,5 g, 12,07 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 3,4-dimetilbencilamina (1,63 g, 12,07 mmoles, obtenible de Matrix Scientific, Columbia, Estados Unidos o mediante un procedimiento descrito en *Chem. Ber.*, 1969, 102, 2770) seguido de DIPEA (4,5 ml, 26,55 mmoles) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 16 horas. Se retiró el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml) y acetato de etilo (250 ml), se reextrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 200 ml), se reunieron los extractos orgánicos, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El aceite viscoso resultante se recristalizó con acetato de etilo caliente (aproximadamente 100 ml) para proporcionar el compuesto de título en forma de un sólido cristalina blanco (3,36 g, 80%). LCMS mostró MH⁺ = 408; T_{ret} = 3,06 min. δ_H (D₆ DMSO) 1,36 (3H, t), 1,51 (2H, m), 2,00 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,50 (2H, m), 3,61 (2H, m), 3,83 (2H, m), 4,17 (1H, m), 4,36 (2H, q), 4,38 (2H, d), 7,02-7,09 (3H, m), 8,17 (1H, s), 8,62 (1H, s), 8,93 (1H, t), 9,96 (1H, d); δ_C (D₆ DMSO) 14,65, 18,91, 19,33, 32,81, 41,06, 41,86, 48,57, 64,94, 101,69, 102,18, 124,44, 128,22, 129,24, 133,28, 134,31, 135,78, 136,91, 149,26, 149,59, 151,36, 168,81.

Ejemplo 518A

Clorhidrato de *N*-[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida; también conocido como: clorhidrato de *N*-(3,4-dimetilbencil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



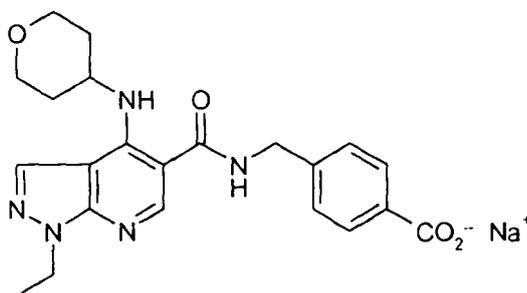
ES 2 331 119 T3

Una solución del ejemplo 518 (1,3 g, 3,19 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (200 ml) se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 8 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se recogió el precipitado blanco resultante mediante filtración y se recrystalizó con metanol caliente (100 ml) para proporcionar el compuesto de título ejemplo 518A en forma de un sólido cristalino blanco (1,12 g, 79%).

LCMS mostró $MH^+ = 408$; $T_{ret} = 3,21$ min. δ_H (D_6 DMSO) 1,39 (3H, t), 1,59 (2H, m), 2,01 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,20 (3H, s), 3,64 (2H, t), 3,83 (2H, m), 4,28 (1H, m), 4,40 (2H, d), 4,50 (2H, c), 7,04-7,11 (3H, m), 9,40 (1H, s (a)), 10,72 (1H, s (a)).

Ejemplo de referencia 650

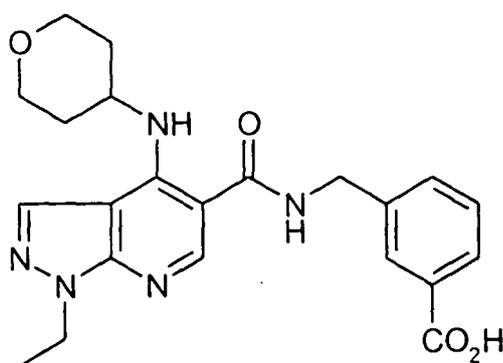
Sal sódica del ácido 4-[[[1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-il]carbonil]amino]metil]benzoico



Se añadió una solución de hidróxido sódico 2 M (98 μ L, 0,196 mmoles) a una solución agitada del ejemplo 593 (22 mg, 0,049 mmoles) en metanol (104 μ L) y agua (6 μ L). La solución resultante se agitó a 50°C en nitrógeno. Después de 16 h, se diluyó la mezcla de reacción con agua (0,5 ml) y se ajustó hasta pH 4 con ácido acético. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 0,5 ml), y se secaron los extractos reunidos (Na_2SO_4) y se evaporaron a vacío para proporcionar un sólido (15 mg). Se suspendió este sólido en agua (0,5 ml) y se trató con una solución de hidróxido sódico 2 M (15 μ L). La evaporación del disolvente a vacío proporcionó el ejemplo 650 en forma de un sólido blanco (11 mg). LCMS mostró $MH^+ = 425$; $T_{RET} = 2,69$ min.

Ejemplo de referencia 651

Ácido 3-[[[1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo-[3,4-b]piridina-5-il]carbonil]amino]metil]benzoico



Se añadió una solución de hidróxido sódico 2 M (98 μ L, 0,196 mmoles) a una solución agitada del ejemplo 558 (22 mg, 0,049 mmoles) en metanol (104 μ L) y agua (6 μ L). Se agitó la solución resultante a 50°C en nitrógeno. Después de 16 h, se diluyó la mezcla de reacción con agua (0,5 ml) y se ajustó hasta pH 4 con ácido acético. Se recogió el precipitado sólido mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar el ejemplo 651 en forma de un sólido blanco (15 mg). LCMS mostró $MH^+ = 425$; $T_{RET} = 2,72$ min.

ES 2 331 119 T3

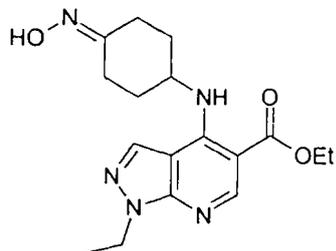
Ejemplo de referencia 652

1-Etil-4-{{4-(hidroxiimino)ciclohexil}amino}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo

5

10

15



20

Una mezcla del ejemplo de referencia 205 (200 mg), clorhidrato de hidroxilamina (50 mg) y carbonato potásico anhidro (420 mg) en acetonitrilo (10 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 17 horas. La solución se enfrió y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar el ejemplo 652 en forma de un polvo blanco (203 mg). LCMS mostró MH⁺ = 346; T_{RET} = 2,84 min.

25

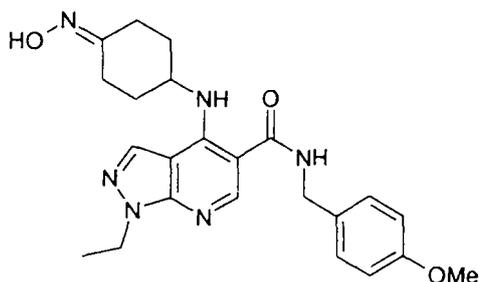
Ejemplo de referencia 653

1-Etil-4-{{4-(hidroxiimino)ciclohexil}amino}-N-{{4-(metiloxi)fenil}metil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

30

35

40



45

Una mezcla del ejemplo de referencia 263 (217 mg), clorhidrato de hidroxilamina (43 mg) y carbonato potásico anhidro (355 mg) en acetonitrilo (10 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 17 horas. Se enfrió la solución y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar el ejemplo de referencia 653 en forma de un sólido amarillo (186 mg). LCMS mostró MH⁺ = 437; T_{RET} = 2,82 min. 1,49 (3H, t), 1,80 (2H, m), 2,2-2,4 (4H, m), 2,54 (1 H, m), 3,13 (1 H, dt), 3,81 (3H, s), 4,13 (1 H, m); 4,46 (2H, q), 4,54 (2H, d), 6,28 (1 H, t), 6,90 + 7,28 (4H, AA'BB'), 7,98 (1 H, s), 8,36 (1 H, s), 9,84 (1 H, d). Protón hidroxilo no visible.

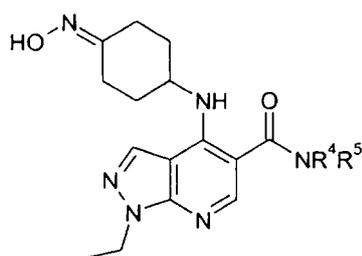
50

Los siguientes ejemplos de referencia se prepararon mediante un procedimiento similar, por ejemplo usando el mismo número o uno similar de moles de reactivos y el mismo número o volúmenes de disolventes:

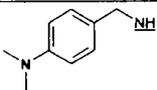
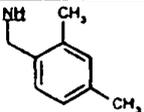
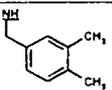
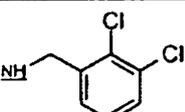
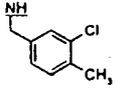
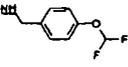
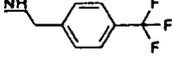
55

60

65



ES 2 331 119 T3

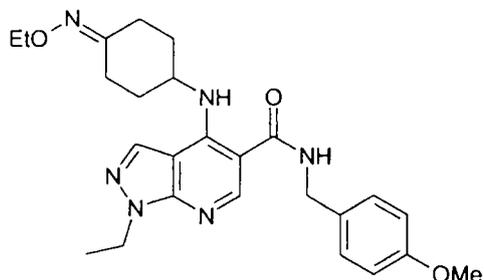
Ejemplo N°	NR ⁴ R ⁵	Fuente de HNR ⁴ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención I C-MC.
654		Aldrich	Ejemplo 619	450	2,35
680		Salor, o INC Biomedicals, Inc ; o Synthesis, 1982, 12,1036	Ejemplo 619	435	3,10
681		CHMSRV - AS o Matrix Scientific; o Chem Ber., 1969, 102, 2770	Ejemplo 261	435	3,08
682		Lancaster	Ejemplo 677	475	3,20
683		Maybridge Chemical Company Ltd, o documento WO 01/30745	Ejemplo 678	455	3,17
684		Trans World Chemicals, Inc.; O documentor DE 1953059.	Ejemplo 679	455	3,17
685		Fluorochem; o documento WO 98/45268	Ejemplo 266	473	3,00
686		Aldrich; o Meindl et al, J. F Med.Chem., 1984, 27(9), 1111 ; u Org. Lett., 2002, 4 (12), 2055	Ejemplo 267	475	3,13

Véase a continuación la preparación alternativa del ejemplo 681.

ES 2 331 119 T3

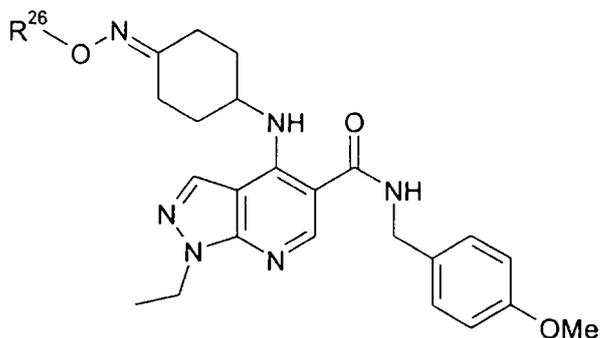
Ejemplo 655

1-Etil-4-({4-[(etilo)imino]ciclohexil}amino)-N-[[4-(metilo)fenil]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



Una mezcla del ejemplo de referencia 263 (25 mg), clorhidrato de etoxiamina ($R^{26}ONH_2$ donde $R^{26} = Et$, 20 mg) y diisopropiletilamina (30 mg) en acetonitrilo (3 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 3,25 horas. Se enfrió la solución y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a un cartucho de SPE (5 g). Se eluyó el cartucho con EtOAc. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a vacío para proporcionar el ejemplo de referencia 655 en forma de una goma incolora (20 mg). LCMS mostró $MH^+ = 465$; $T_{RET} = 3,28$ min.

Los siguientes ejemplos de referencia se prepararon mediante un procedimiento similar, por ejemplo usando el mismo número o uno similar de moles de reactivos y el mismo número o volúmenes de disolventes:



N° de ejemplo/ Ejemplo de referencia	R^{26}	Fuente de $R^{26}ONH_2$	Starting Material	Ion MH^+	Tiempo de retención LC-MC
656	Me	Aldrich	Ejemplo de referencia 263	451	2,52
657	<i>t</i> Bu	Aldrich	Ejemplo de referencia 263	493	3,66

ES 2 331 119 T3

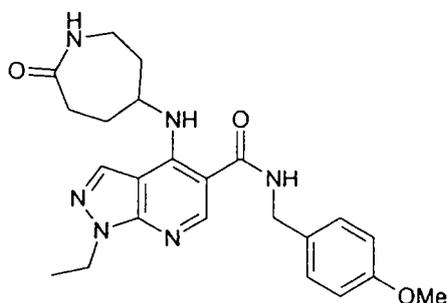
Ejemplo de referencia 658

1-Etil-N-([4-(metiloxi)fenil]metil)-4-[(7-oxohexahidro-1H-azepin-4-il)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

5

10

15



20 Una suspensión de cloruro cianúrico (150 mg) en DMF (0,2 ml) se agitó durante 30 min. Se diluyó la suspensión hasta 7 ml con DMF con agitación. Se retiró una porción de 1,0 ml de la suspensión resultante y se añadió al ejemplo 653 (52 mg). Se agitó la solución resultante durante 90 horas, después se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica y se lavó consecutivamente con carbonato sódico saturado, 10% p/v de ácido cítrico y salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a un cartucho de SPE (2 g). Se eluyó sucesivamente con EtOAc:ciclohexano (1:1), EtOAc y después una mezcla de (100:8:1) de diclorometano, etanol y amoniaco. Las fracciones que contenían el producto deseado (eluido en la solución amoniacal) se concentraron a vacío para proporcionar el ejemplo de referencia 658 en forma de un aceite incoloro (11 mg). LCMS mostró MH⁺ = 437; T_{RET} = 2,50 min.

25

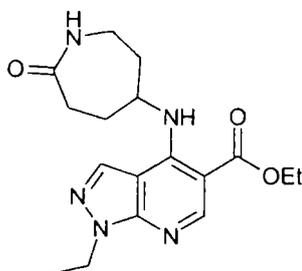
30 Ejemplo de referencia 659

1-Etil-4-[(7-oxohexahidro-1H-azepin-4-il)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo

35

40

45



El ejemplo de referencia 659 se prepare a partir del ejemplo 652, utilizando un procedimiento idéntico al usado para el ejemplo 658. LCMS mostró MH⁺ = 346; T_{RET} = 2,56 min.

50

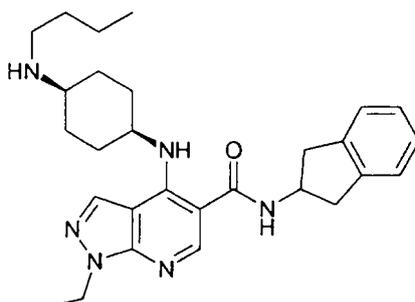
Ejemplo de referencia 660

4-[[cis-4-(Butilamino)ciclohexil]amino]-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida

55

60

65



ES 2 331 119 T3

Una solución del ejemplo de referencia 258 (25 mg), butiraldehído (5 mg) y ácido acético glacial (30 mg) en DCM (3 ml) se agitó durante 10 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (21 mg). Se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 horas. Se añadió gota a gota bicarbonato sódico (1,0 Molar, 3 ml) con agitación. Después de agitar durante 5 min. se separaron las fases. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se aplicó a un cartucho de SPE (5 g). Se eluyó el cartucho con una mezcla de diclorometano, etanol y amoniaco (100:8:1). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a vacío para proporcionar el ejemplo de referencia 660 en forma de un sólido en crema amorfo (19 mg). LCMS mostró MH⁺ = 346; T_{RET} = 2,56 min.

10 Ejemplos 661 a 664



Procedimiento general

25 Se trató el intermedio 17 (0,16 mmoles) en acetonitrilo (1 ml) con la amina R³NH₂ (0,8 mmoles) en acetonitrilo (1 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,8 mmoles). Se calentó la mezcla a 50°C durante 18 h, después se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con agua (3 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml). Se evaporaron los extractos orgánicos reunidos, y se purificó el residuo mediante HPLC de autopurificación de masa dirigida para proporcionar el producto deseado que contenía ácido fórmico. Se disolvió este material en cloroformo-metanol (10/1, 5,5 ml) y se lavó con solución de carbonato ácido de sodio al 5% (1 ml) para proporcionar después de la evaporación de los disolventes el producto puro.

30

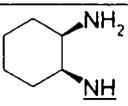
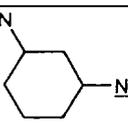
35

Nº de Ejemplo /ejemplo de referencia	NHR ³	Fuente de R ³ NH ₂	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
45 214		J. Med. Chem., 1994, 37(17), 2360	Intermedio 17	393	2,16
50 661		Aldrich	Intermedio 17	393	2,16
55 662		Aldrich	Intermedio 17	393	2,29

60

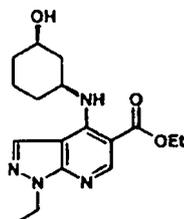
65

ES 2 331 119 T3

663		Aldrich	Intermedio 17	393	2,30
664		Peakdale Molecular Ltd	Intermedio 17	393	2,21
<p>** Para NHR³ en los ejemplos de referencia 214 y 661 - 663, NHR³ es el isómero cis o trans como se ha mostrado. Para los Ejemplos de referencia 662 - 664, NHR³ es el grupo 3-amino- o 2-amino- ciclohex-1-ilamino en una forma racémica.</p>					

20 Ejemplo de referencia 665

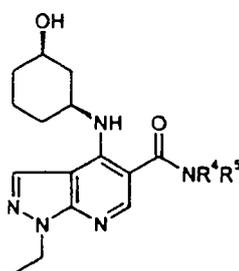
1-Etil-4-[[[(1SR,3RS)-3-hidroxiciclohexil]amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo



[grupo cis-(3-hidroxiciclohex-1-il)amino, racémico]

35 Se añadió 3-Aminociclohexanol (0,677 g, 5,9 mmol, como se describe en J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1994, 537) en acetonitrilo (10 ml) y etanol (1 ml) a temperatura ambiente a una solución agitada del Intermedio 1 (1,24 g, 4,9 mmol) y diisopropiletilamina (4,26 ml, 24,5 mmol) en acetonitrilo (25 ml). La mezcla resultante se agitó a 85°C durante 17 h. la mezcla se concentró a vacío, y el resto se repartió entre DCM (50 ml) y agua (10 ml). Se separaron las fases y se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se evaporó para proporcionar un aceite de color naranja-marrón. Se purificó el aceite mediante cromatografía Biotage (sílice 100 g) eluyendo con 30-50% de EtOAc en ciclohexano para proporcionar el ejemplo de referencia 665 en forma de una espuma de color blanco (0,681 g). LCMS mostró MH⁺ = 333; T_{RET} = 2,76 min.

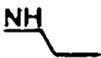
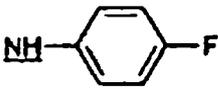
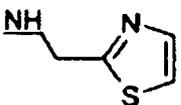
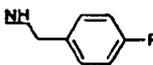
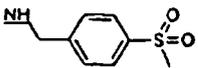
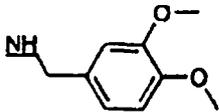
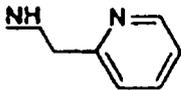
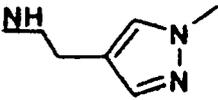
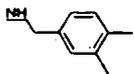
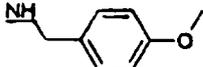
45 Ejemplos de referencia 666-676



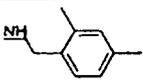
grupo { cis-(3-hidroxiciclohex-1-il)amino, racémico]

60 *Procedimiento General*

Una mezcla del Intermedio 76 (0,1 mmol), HATU (0,1 mmol) y DIPEA (0,4 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después se añadió una solución de la amina HNR⁴R⁵ (0,12 mmol) en DMF (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante varios minutos para proporcionar una solución. La solución se almacenó a temperatura ambiente durante 16 h, después se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de autopurificación dirigida por masa.

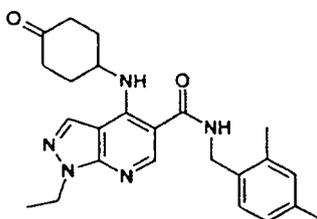
N° de Ejemplo /ejemplo de referencia	NH ₄ R ⁵	Fuente de NH ₄ R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
666		Aldrich	Intermedio 76	332	2,35
667		Aldrich	Intermedio 76	398	2,96
668		Manchester Organics, Ltd	Intermedio 76	401	2,48
669		Aldrich	Intermedio 76	412	2,88
670		Aldrich	Intermedio 76	472	2,57
671		Aldrich	Intermedio 76	454	2,67
672		Aldrich	Intermedio 76	395	2,15
673		N. D Zelinsky Institute	Intermedio 76	398	2,35
674		Matrix Scientific, o Chem Ber, 1969, 102, 1970	Intermedio 76	422	3,08
675		Aldrich	Intermedio 76	424	2,81

ES 2 331 119 T3

676		ICN Biomedicals Inc, o Salor o Synthesis, 1982, 12, 1036	Intermedio 76	422	3,08
-----	---	--	------------------	-----	------

Ejemplo de referencia 260: (Procedimiento alternativo)

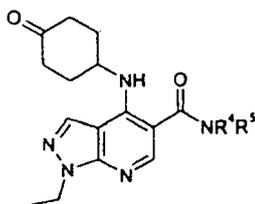
N-[(2,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-4-[(4-oxociclohexil)amino]-1H-pirazol[3,4-b]piridina-5-carboxamida

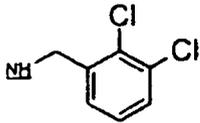
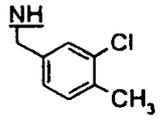
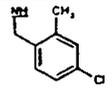


Procedimiento alternativo para preparar el ejemplo de referencia 260

Se agitó una solución del Intermedio 58 (45 mg), HATU (63 mg) y OIPEA (39 mg) en acetonitrilo (5 ml) 10 min. Se añadió una solución de 2,4-dimetilbencilamina (24 mg) (disponible de Salor; o ICN Biomedicals, Inc.; o Synthesis, 1982, 12, 1036) en acetonitrilo (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La solución se concentró y se repartió el residuo entre acetato de etilo (25 ml) y 0,5 M de bicarbonato de sodio (20 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dejar una goma que se aplicó a un cartucho SPE (5 g). El cartucho se eluyó con acetato de etilo. Se combinaron las fracciones que contenían el compuesto deseado y se concentraron a vacío para proporcionar el ejemplo de referencia 260 (3,2 mg). LC-MS mostrado MH⁺ = 420; T_{RET} = 3,16 min. δ_n (CDCl₃): 1,49 (3H, t), 2,11 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,40 (2H, m), 2,52 (2H, m), 2,61 (2H, m), 4,36 (1 H, m), 4,47 (2H, q), 4,55 (2H, d), 6,14 (1 H, t), 7,01 + 7,18 (2H, AA'BB'), 7,04 (1 H, s), 8,01 (1 H, s), 8,36 (1 H, s), 9,96 (1 H, d).

Se prepararon los siguientes Ejemplos de referencia 677-679 de una manera similar al ejemplo de referencia 260 (procedimiento alternativo anterior), por ejemplo usando el mismo o similar número de moles de reactivos y volúmenes de disolventes,

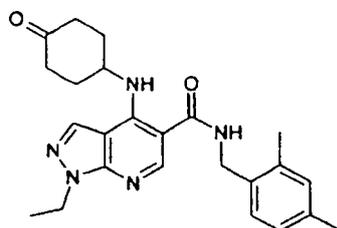


N° de Ejemplo /ejemplo de referencia	NH4R ⁵	Fuente de NH4R ⁵	Material de partida	Ion MH+	Tiempo de retención LC-MC
677		Lancaster	Intermedio 58	460	3,28
678		Maybridge-Chemical Ltd, o documento 01/30745	Intermedio 58	440	3,25
679		Trans World Chemicals, Inc; o documento DE 1953059	Intermedio 58	440	3,24

Los ejemplos de referencia 680-686 y su preparación se muestran anteriormente conjuntamente con el ejemplo de referencia 653.

Preparación alternativa del Ejemplo de referencia 681

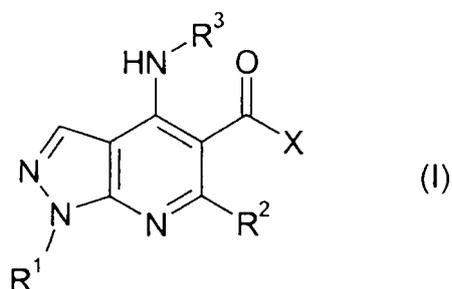
N-[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-4-[[4-(hidroxiimino)ciclohexil]amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



una mezcla del Ejemplo de referencia 261 (35 mg), clorhidrato de hidroxilamina (10 mg) y diisopropiletilamina (26 mg) en acetonitrilo (4 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Se enfrió la solución y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se aplicó el residuo a un cartucho de SPE (10 g). Se eluyó el cartucho con EtOAc: ciclohexano (1: 1) y después EtOAc. Se combinaron las fracciones deseadas que contenían el compuesto deseado y se concentraron a vacío para proporcionar el Ejemplo de referencia 681 en forma de un sólido amorfo de color blanco (18 mg). LCMS mostró MH⁺ = 435; T_{RET} = 3,08 min. ¹H (CDCl₃) 1,49 (3H, t), 1,79 (2H, m), 2,24 (6H, s), 2,19-2,38 (4H, m), 2,56 (2H, dt), 4,13 (1 H, m), 4,46 (2H, q), 4,53 (2H, d), 6,36 (1 H, t), 7,09 (2H, t), 7,12 (1 H, s), 7,98 (1 H, s), 8,38 (1 H, s), 9,79 (1 H, d). Protón hidroxilo no visible.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo:

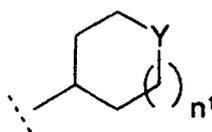


en la que:

20 R¹ es etilo;

R² es un átomo de hidrógeno (H);

25 R³ es un grupo heterocíclico de subfórmula (bb);



(bb)

35 en la que n¹ es 1; y en la que Y es O, S, SO₂, o NR¹⁰; en la que R¹⁰ es un átomo de hidrógeno (H), C(O)NH₂, C(O)-alquilo(C₁-C₂) o C(O)-fluoroalquiloC₁,

y X es NR⁴R⁵, en el que:

40 R⁴ es un átomo de hidrógeno (H); y

45 R⁵ es (4-alquilC₁₋₃-fenil)metilo; (4-fluoroalquilC₁-fenil)metilo; (4-alcoxilfenilC₁₋₂)metilo; (4-fluoroalcoxi C₁-fenil)metilo; (3,4-dimetil-fenil)metilo; (2,4-dimetil-fenil)metilo; (3,5-dimetil-fenil)metilo; (2,3-dimetilfenil)metilo; (2,5-dimetil-fenil)metilo; (4-metil-3-cloro-fenil)metilo; (3-metil-4-cloro-fenil)metilo; (2-metil-4-cloro-fenil)metilo; (2-cloro-4-fluorofenil)metilo; (2,4-difluoro-fenil)metil, (4-bromo-2-fluorofenil)metilo; (4-cloro-2-fluorofenil)metilo; (3,4-diclorofenil)metilo; (2,4-dicloro-fenil)metilo; (2,6-dicloro-fenil)metilo; (2,3-dicloro-fenil)metilo; (2,4-dicloro-6-metil-fenil)metilo; o [2,3-dicloro-6-(hidroximetil)-fenil]metilo.

50 2. Un compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que R¹⁰ es un átomo de hidrógeno (H) o C(O)metilo.

3. Un compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que Y es O o NR¹⁰.

55 4. Un compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que R³ es tetrahidro-2H-piran-4-ilo.

5. Un compuesto o sal según la reivindicación 1 que es:

1-etil-N-(4-metoxibencil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

60 1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-N-[4-(trifluorometil)bencil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

4-[(1-acetil-4-piperidinil)amino]-N-[(3,4-diclorofenil)metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

65 4-[(1-acetil-4-piperidinil)amino]-1-etil-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-pirazolo [3,4-b]piridina-5-carboxamida,

ES 2 331 119 T3

4-[(1-acetil-4-piperidinil)amino]-1-etil-N-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1H-pirazolo [3,4-b]piridina-5-carboxamida,

4-[(1-acetil-4-piperidinil)amino]-N-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

5 4-[(1-acetil-4-piperidinil)amino]-N-({4-[(difluorometil)oxi]fenil}metil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

N-[(3-cloro-4-metilfenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

10 N-[(4-cloro-2-metilfenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

N-[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

15 1-etil-N-[(4-metilfenil)metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

1-etil-N-{{4-(1-metiletil)fenil}metil}-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

20 N-[(2,4-diclorofenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

N-[(2,4-difluorofenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo [3,4-b]piridina-5-carboxamida,

25 N-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

N-[(2,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

30 N-[(3,4-diclorofenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

N-({4-[(difluorometil)oxi]fenil}metil)-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

35 N-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

N-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

40 N-[(3,5-dimetilfenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

N-[(2,3-dimetilfenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

45 N-[(2,3-diclorofenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

N-[(2,6-diclorofenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

1-etil-N-[(4-etilfenil)metil]-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

50 N-{{2,3-dicloro-6-(hidroximetil)fenil}metil}-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

55 N-[(2,4-dicloro-6-metilfenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

N-[(2,5-dimetilfenil)metil]-1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida,

o una sal de los mismos.

60

6. Un compuesto o sal según cualquier reivindicación precedente, que es el compuesto o una sal farmacéuticamente del mismo.

65 7. Un compuesto o sal según cualquier reivindicación precedente, que está en una forma de particular de tamaño reducido, en el que el tamaño de partícula (valor de D50) del compuesto de tamaño reducido o sal es 0,5 a 10 micrómetros.

ES 2 331 119 T3

8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable según cualquier reivindicación precedente, para uso como una sustancia terapéutica activa en un mamífero tal como un ser humano.

5 9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable según cualquier reivindicación precedente, para uso en el tratamiento y/o profilaxis de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, granuloma eosinófilo, soriasis, artritis reumatoide, choque séptico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lesión por reperfusión del miocardio y cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, esclerosis múltiple, alteración cognitiva en un trastorno neurológico, depresión, o dolor, en un mamífero tal como un ser humano.

10 10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 9, para uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica o dermatitis atópica en un mamífero tal como un ser humano.

15 11. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 9, para uso en el tratamiento y/o profilaxis de dermatitis atópica en un ser humano.

20 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12, que es adecuada, y/o adaptada, para la administración inhalada, en la que el compuesto o sal está en una forma de tamaño de partícula reducido, en la que el tamaño de partícula (valor de D50) del compuesto de tamaño reducido está entre 0,5 y 10 micrómetros.

14. Una composición según la reivindicación 12, para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad inflamatoria y/o alérgica, o alteración cognitiva en un trastorno neurológico, en un mamífero tal como un ser humano.

30 15. Una composición según la reivindicación 12, para uso en tratamiento y/o profilaxis de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica o dermatitis atópica en un mamífero tal como un ser humano.

35 16. El uso de un compuesto de fórmula (I), como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad inflamatoria y/o alérgica, o alteración cognitiva en un trastorno neurológico, en un mamífero tal como un ser humano.

40 17. El uso de un compuesto de fórmula (I), como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, granuloma eosinófilo, soriasis, artritis reumatoide, choque séptico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lesión por reperfusión del miocardio y cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, esclerosis múltiple, alteración cognitiva en un trastorno neurológico, depresión, o dolor, en un mamífero tal como un ser humano.

45 18. El uso según la reivindicación 16 ó 17, en el que el medicamento es para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica o dermatitis atópica, en un mamífero tal como un ser humano.

50 19. El uso según la reivindicación 16 ó 17, en el que el medicamento es para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) en un ser humano.

55 20. El uso según la reivindicación 19, en el que el medicamento es para el tratamiento y/o profilaxis de dermatitis atópica en un ser humano.

21. El uso según la reivindicación 19, en el que el medicamento es para el tratamiento y/o profilaxis de alteración cognitiva en un trastorno neurológico, o de depresión, en un ser humano.

60 22. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en el que el medicamento es para la administración oral o inhalada y es una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 12.

65 23. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, conjuntamente con un agonista del adreno-receptor β_2 , un antihistamínico, un antialérgico, o un agente antiinflamatorio.

24. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, conjuntamente con un antagonista del receptor muscarínico (M).

ES 2 331 119 T3

25. Una composición farmacéutica según la reivindicación 24, en el que el antagonista del receptor muscarínico (M) es un antagonista del receptor M₃.

5 26. Una combinación que comprende una combinación como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, conjuntamente con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, siendo la composición una composición farmacéutica separada o combinada para la administración de los compuestos individuales de la combinación o bien de manera secuencial o simultánea.

10 27. Una composición farmacéutica según la reivindicación 26, para la administración inhalada, y en la que la combinación comprende el compuesto o sal conjuntamente con un agonista del adreno-receptor β_2 , o un antagonista del receptor muscarínico (M), y en la que la composición farmacéutica es para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) en un ser humano.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65