



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 445**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07766400 .1**

96 Fecha de presentación : **31.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2046787**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.04.2009**

54

Título: **Compuestos de pirazolo[3,4-b]piridina y su uso como inhibidores de PDE4.**

30

Prioridad: **01.08.2006 GB 0615286**
05.04.2007 GB 0706790
30.07.2007 GB 0714815

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.07.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.07.2011

73

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

72

Inventor/es: **Allen, David George;**
Aston, Nicola Mary;
Barnett, Rodger Phillip;
Chudasama, Reshma Manesh;
Day, Caroline Jane;
Edlin, Christopher David;
Kindon, Leanda Jane y
Trivedi, Naimisha

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 362 445 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 PDE4

La presente invención se refiere a compuestos de pirazolo[3,4]piridina o sales de los mismos. La invención también se refiere al uso de los compuestos de pirazolo[3,4-b]piridina o sales de los mismos en terapia, por ejemplo como inhibidores de la fosfodiesterasa tipo IV (PDE4) y/o para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma o rinitis (por ejemplo rinitis alérgica y/o no alérgica).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (inhibidores de PDE4) pueden ser útiles en el tratamiento y/o la profilaxis de una variedad de enfermedades / afecciones, especialmente enfermedades inflamatorias y/o alérgicas, en mamíferos tales como seres humanos, por ejemplo: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (por ejemplo bronquitis crónica y/o enfisema), asma, rinitis (por ejemplo rinitis alérgica o no alérgica), artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis, urticaria, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis primaveral, granuloma eosinófilo, choque séptico, enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn), lesión por reperfusión del miocardio y/o cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico o síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, en mamíferos tales como seres humanos.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está caracterizada con frecuencia por la presencia de obstrucción del flujo de aire debido a bronquitis crónica y/o enfisema (por ejemplo, véase S.L. Wolda, *Emerging Drugs*, 2000, 5(3), 309-319).

Se cree que inhibidores de PDE4, por ejemplo cilomilast y roflumilast, son eficaces en el tratamiento de EPOC. 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; A.M. Vignola, *Respiratory Medicine*, 2004, 98, 495-503; D. Spina, *Drugs*, 2003, 63(23), 2575-2594; y la bibliografía citada en las publicaciones mencionadas anteriormente; G. Krishna *et al.*, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2004, 13 (3), 255-267 (véase especialmente las páginas 259-261 y referencias 102-111 y 201 en el mismo); y B.J. Lipworth, *The Lancet*, 2005, 365, 167-175.

El inhibidor de PDE4 cilomilast (Ariflo TM) a 15 mg por vía oral dos veces al día parece mejorar volumen espiratorio forzado en 1 s (VEF1) en pacientes con EPOC (C.H.Compton *et al.*, *The Lancet*, 2001, vol. 358, 265-270), y parece tener efectos antiinflamatorios en pacientes con EPOC (E.Gamble *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, 168, 976-982). Sobre cilomilast, véase también R.D. Border *et al.*, *Chest*, 2003, vol. 124 suppl. 4, pág.170S (resumen) y J.D. Eddleston *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 163, A277 (resumen). El inhibidor de PDE4 roflumilast parece mostrar pequeñas mejoras en VEF1 en pacientes con EPOC (véase B.J. Lipworth, *The Lancet*, 2005, 365, 167-175, y referencias 49-50 en el mismo).

Se cree que inhibidores de PDE4 son eficaces en el tratamiento y/o la profilaxis de asma (por ejemplo véase M.A.Giembycz, *Drugs*, febrero 2000, 59(2), 193-212; 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; P.J. Barnes, *Nature Reviews - Drug Discovery*, octubre 2004, 831-844; B.J. Lipworth, *The Lancet*, 2005, 365, 167-175; y la bibliografía citada en las publicaciones mencionadas anteriormente).

Se notifica que el inhibidor de PDE4 roflumilast, administrado por vía oral a 500 ug una vez al día durante 9 días, es eficaz para mejorar el flujo de aire nasal durante el periodo de tratamiento (en comparación con placebo), en seres humanos con historias clínicas de rinitis alérgica pero asintomática en la exploración, y que estuvieron expuestos con provocación intranasal con alérgenos (extractos de polen) diariamente empezando el tercer día de tratamiento y cada tiempo aproximadamente 2 horas tras la administración del fármaco de estudio (B.M. Schmidt *et al.*, *J. Allergy & Clinical Immunology*, 108(4), 2001, 530-536).

Los inhibidores de PDE4 pueden ser eficaces en el tratamiento de artritis reumatoide (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 la bibliografía citada en estas publicaciones).

Se ha sugerido la inhibición de PDE4 para el tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn), véase K.H.Banner y M.A.Trevethick, *Trends Pharmacol. Sci.*, agosto 2004, 25(8), 430-436.

Para el uso de inhibidores de PDE4 en dermatitis atópica, véase por ejemplo:

- J.M. Hanifin *et al.*, "Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and *in vitro* anti-inflammatory effects in

atopic dermatitis”, J. Invest. Dermatol., 1996, 107(1), 51-56; que notifica reducciones de parámetros inflamatorios en pacientes con dermatitis atópica tratados con inhibidor de PDE4 CP80,633 (pomada al 0,5%, aplicación tópica dos veces al día);

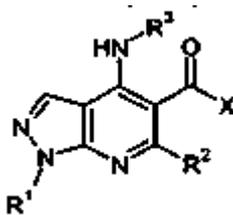
- 5 - C.E.M. Griffiths *et al.*, “Randomized comparison of the type 4 phosphodiesterase inhibitor cipamylline cream, cream vehicle and hydrocortisone 17-butyrate cream for the treatment of atopic dermatitis”, Br. J. Dermatol., 2002, 147 (2), 299-307, que notifica que la crema de cipamfilina (0,15%) es significativamente más eficaz que el vehículo, pero significativamente menos eficaz que la crema de 17-butirato de hidrocortisona (0,1%), en el tratamiento de pacientes con dermatitis atópica;
- 10 - T.C. Roos *et al.*, “Recent advances in treatment strategies for atopic dermatitis”, Drugs, 2004, 64(23), 2639-2666 (véase por ejemplo la página 2657 y las referencias 201-209 en el mismo);
- A.M.Doherty, Current Opinion Chem. Biol., 1999, 3(4), 466-473 (por ejemplo véase la página 470); y
- H.J.Dyke *et al.*, Expert Opinion Invest. Drugs, 2002, 11(1), 1-13 (por ejemplo véase la página 7 y referencias 74, 75 y 76 citadas en el mismo);

y la bibliografía citada en las referencias anteriores.

- 15 Para el uso de los inhibidores de PDE4 SB 207499 (cilomilast) y AWD 12-281 en modelos de ratón del tipo alérgico de dermatitis, véase W. Bäumer *et al.*, Eur. J. Pharmacol., 2002, 446, 195-200 y W. Bäumer *et al.*, J. Pharmacy Pharmacol., 2003, 55, 1107-1114.

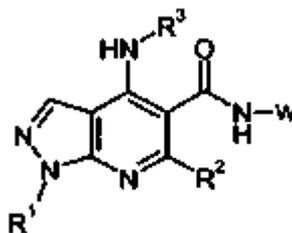
El documento WO 2004/056823 A1 (PCT/EP2003/014867, Glaxo Group Limited) da a conocer ciertos compuestos de pirazolo[3,4-b]piridina o sales de los mismos; y su uso como inhibidores de PDE4.

- 20 El documento WO 2004/024728 A2 (PCT/EP2003/011814, Glaxo Group Limited) da a conocer compuestos de pirazolo[3,4-b]piridina o sales de los mismos con un grupo 4-NHR³ y un grupo 5-C(O)-X, según la siguiente fórmula, en la que X es NR⁴R⁵ o OR^{5a}, y R² es un átomo de hidrógeno (H), metilo o fluoroalquilo C₁. Estos compuestos de pirazolo[3,4-b]piridina y sales se dan a conocer como que son inhibidores de la fosfodiesterasa tipo IV (PDE4):

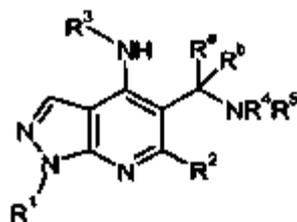


- 25 Se ha revisado el documento WO 2004/024728, y se ha mencionado el WO 2004/056823 en Expert Opin. Ther. Patents, 2005 (edición de enero), 15(1), 111-114.

Otros compuestos de pirazolo[3,4-b]piridina o sales de los mismos, y su uso como inhibidores de PDE4, se desvelan en las publicaciones de patente WO 2005/058892 A1 (PCT/EP2004/014490), WO 2005/090348 A1 (PCT/GB2005/000983), WO 2005/090352 A1 (PCT/EP2005/003038), WO 2005/090353 A1 (PCT/GB2005/000976),
 30 WO 2005/090354 A1 (PCT/GB2005/000987) (todos de Glaxo Group Limited). De éstos, el documento WO 2005/090348 A1 desvela compuestos de pirazolo[3,4-b]piridina o sales de los mismos con un grupo 4-NHR³ y un grupo 5-C(O)-NH-W, de acuerdo con la siguiente fórmula, en la que W es Ar, -CR⁴R⁵Ar o un grupo (y) o (y1), y R² es alquilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o -(CH₂)_ncicloalquilo C₃₋₆:



- 35 La solicitud de patente en trámite junto con la presente PCT/GB2006/003626, publicada el 5 de abril de 2007 como documento WO 2007/036733 A1, desvela compuestos de pirazolo[3,4-b]piridina de la siguiente fórmula o sales de los mismos, y su uso como inhibidores de PDE4:

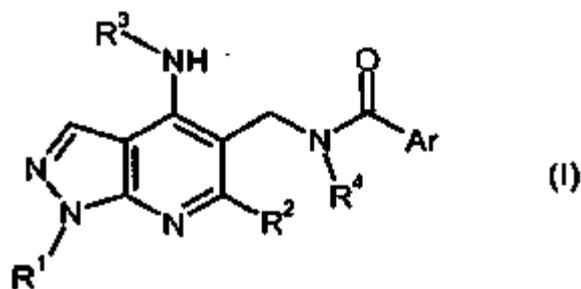


La solicitud de patente en trámite junto con la presente PCT/GB2006/003627, publicada el 5 de abril de 2007 como documento WO 2007/036734 A1, desvela *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-3-metil-5-isoxazol-carboxamida o una sal de la misma, y su uso como inhibidor de PDE4.

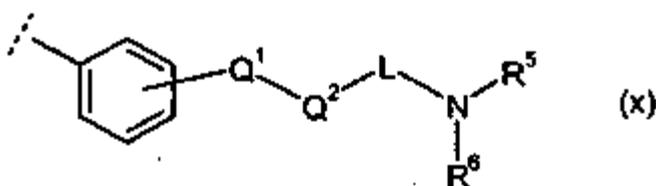
5 La invención

Los inventores han descubierto ahora nuevos compuestos de pirazolo[3,4-*b*]piridina que tienen una cadena secundaria larga que contiene un átomo de nitrógeno básico, compuestos que inhiben la fosfodiesterasa tipo IV (PDE4).

10 Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo (en particular, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo):



en la que Ar tiene la sub-fórmula (x):



en la que:

15 Q^1 es NH o NMe, en cuyo caso Q^2 es -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)NH- o -C(O)NMe-;

o Q^1 es un enlace o -O-, en cuyo caso Q^2 es un enlace;

o Q^1 es -C(O)-, en cuyo caso Q^2 es NH o NMe;

o Q^1 es -S(O)₂-, en cuyo caso Q^2 es NH, NMe o un enlace;

y L es (CH₂)_n en el que n es 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13;

20 o L es -(CH₂)_m¹-O-(CH₂)_m²-, en el que es el -(CH₂)_m²- que está unido al grupo NR⁵R⁶, y en el que m¹ es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, y m² es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9; con la condición de que m¹+m² sea 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12, y con la condición de que cuando m¹ es 1 entonces Q² sea -C(O)-;

y R⁵ es un átomo de hidrógeno (H), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH(Me)OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OMe, o -CH₂CH₂CH₂OMe; y

25 R⁶ es alquilo C₁₋₄, o R⁶ es alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente OH u Oalquilo C₁₋₃ (por ejemplo, OMe) que

no está sustituido en el átomo de carbono del alquilo que está unido al átomo de nitrógeno del grupo NR^5R^6 (por ejemplo, R^6 puede ser $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$);

5 o R^5 y R^6 tomados juntos son $-(\text{CH}_2)_2\text{-X-(CH}_2)_{2-}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-X-(CH}_2)_{3-}$, $-(\text{CH}_2)_p^1-$, $-\text{CHR}^{7a}\text{-(CH}_2)_p^2-$ o $-(\text{CH}_2)_p^3\text{-CHR}^{7b}\text{-(CH}_2)_p^4-$; en los que:

X es O o NR^8 en el que R^8 es un átomo de hidrógeno (H) o alquilo C_{1-3} (por ejemplo, H o metilo);

R^{7a} es $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{Oalquilo C}_{1-3}$ (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{OMe}$), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Oalquilo C}_{1-3}$ (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$) o alquilo C_{1-3} tal como metilo (por ejemplo, R^{7a} puede ser $-\text{CH}_2\text{OH}$ o preferentemente $-\text{CH}_2\text{OMe}$);

10 R^{7b} es OH, $-\text{Oalquilo C}_{1-3}$ (por ejemplo, OMe), $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{Oalquilo C}_{1-3}$ (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{OMe}$), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Oalquilo C}_{1-3}$ (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$) o alquilo C_{1-3} tal como metilo (por ejemplo, R^{7b} puede ser OH u OMe);

p^1 es 4, 5 ó 6 (por ejemplo, 4 ó 5),

p^2 es 3, 4 ó 5 (por ejemplo, 3 ó 4),

p^3 es 1 ó 2 y p^4 es 2, 3 ó 4 (por ejemplo, 2 ó 3), con la condición de que p^3+p^4 sea 3, 4 ó 5 (por ejemplo, 3 ó 4);

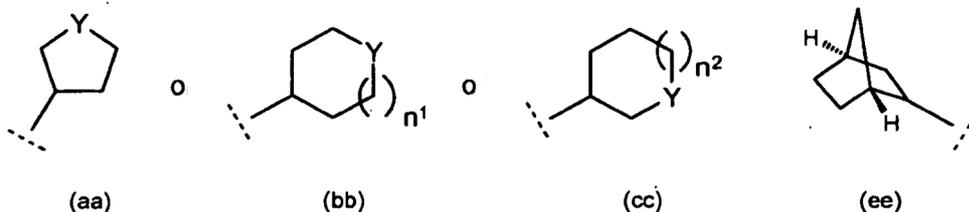
15 y en la que:

R^1 es alquilo C_{1-3} , $-\text{fluoroalquilo CH}_2\text{- C}_{1-2}$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

R^2 es un átomo de hidrógeno (H), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, fluoroalquilo C_{1-2} , ciclopropilo, ciclobutilo o (ciclopropil)metil-;

R^4 es un átomo de hidrógeno (H), metilo o etilo; y

20 R^3 es cicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido o cicloalqueno C_{5-7} mono-insaturado opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido de sub-fórmula (aa), (bb) o (cc) o un grupo bicíclico de sub-fórmula (ee);



25 en las que n^1 y n^2 son independientemente 1 ó 2; y en las que Y es O, S, SO_2 o NR^{10} ; en el que R^{10} es un átomo de hidrógeno (H), metilo, C(O)NH_2 , C(O)-metilo , o $\text{C(O)-fluoroalquilo C}_1$;

30 y en la que, cuando R^3 es cicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido, entonces R^3 es cicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido en un carbono o carbonos del anillo con uno o dos sustituyentes que son independientemente: oxo ($=\text{O}$); OH; metoxi; C_1 fluoroalcoxi; NH_2 ; alquilo C_{1-2} ; fluoroalquilo C_1 ; $-\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CH}(\text{Me})\text{OH}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; $-\text{C(O)OH}$; $-\text{C(O)NHR}_2^4$ en el que R^{24} es H o metilo; $-\text{C(O)R}^{25}$ en el que R^{25} es metilo; flúor; hidroxiiimino ($=\text{N-OH}$); o (alcoxi C_{1-2})imino ($=\text{N-OR}^{26}$ en el que R^{26} es alquilo C_{1-2}); y en el que cualquier sustituyente OH, metoxi, fluoroalcoxi o NH_2 no está unido al carbono del anillo R^3 que está unido al grupo $-\text{NH-}$ de fórmula (I);

35 y en la que, cuando R^3 es el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido de sub-fórmula (aa), (bb) o (cc), entonces el grupo heterocíclico de sub-fórmula (aa), (bb) o (cc) está opcionalmente sustituido en un carbono o carbonos del anillo con uno o dos sustituyentes oxo ($=\text{O}$);

y en la que, cuando R^3 es cicloalqueno C_{5-7} mono-insaturado opcionalmente sustituido, entonces el cicloalqueno está opcionalmente sustituido en un carbono del anillo con un sustituyente que es flúor o metilo, y el carbono del anillo R^3 unido al grupo $-\text{NH-}$ de fórmula (I) no toma parte en el doble enlace del cicloalqueno;

40 y en la que:

cuando R^3 es el grupo heterocíclico de sub-fórmula (aa) e Y es NR^{10} , entonces R^{10} no es C(O)-metilo o $\text{C(O)-fluoroalquilo C}_1$; y

cuando R^3 es el grupo heterocíclico de sub-fórmula (bb) e Y es NR^{10} , entonces R^{10} no es metilo; y

cuando R^3 es el grupo heterocíclico de sub-fórmula (cc), entonces Y es O, S, SO_2 o NR^{10} en el que R^{10} es H o metilo;

y en la que:

5 cuando R^3 es cicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido, entonces cualquier sustituyente $-C(O)NHR^4$ o $-C(O)R^{25}$ en un carbono del anillo está: en la posición 3 de un anillo de ciclobutilo R^3 ; o en la posición 3 ó 4 de un anillo de ciclopentilo R^3 ; o en la posición 4 de un anillo de ciclohexilo R^3 ; o en la posición 3, 4, 5 ó 6 de un anillo de cicloheptilo R^3 (en el que, en este sentido, se determina que la posición 1 del anillo de cicloalquilo R^3 está en el punto de unión con el -NH- en la fórmula (I), que es el átomo del anillo que está conectado con el -NH- en la fórmula (I));

10 y en la que:

cuando R^3 es cicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido, entonces cualquier sustituyente OH, metoxi, fluoroalcoxi, $-CH_2OH$, $-CH(Me)OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2NH_2$ o $-C(O)OH$ en un carbono del anillo está: en la posición 3 de un anillo de ciclobutilo R^3 ; o en la posición 3 ó 4 de un anillo de ciclopentilo R^3 ; o en la posición 3, 4 ó 5 de un anillo de ciclohexilo R^3 ; o en la posición 3, 4, 5 ó 6 de un anillo de cicloheptilo R^3 .

15 En los compuestos, por ejemplo, en los compuestos de fórmula (I), un grupo o resto "alquilo" puede ser de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo, por ejemplo, alquilo C_{1-8} o alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-3} o alquilo C_{1-2} , que pueden emplearse, incluyen alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-3} o alquilo C_{1-2} tal como metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, o n-hexilo o cualquier isómero ramificado de los mismos, tal como isopropilo, t-butilo, sec-butilo, isobutilo, 3-metilbutan-2-ilo, 2-etilbutan-1-ilo, o similares.

20 Se desea un significado correspondiente para "alcoxi", "alquileno", y términos similares obtenidos a partir de alquilo. Por ejemplo, "alcoxi" tal como alcoxi C_{1-6} o alcoxi C_{1-4} o alcoxi C_{1-2} incluye derivados metoxi, etoxi, propiloxi y oxo de los alquilos indicados anteriormente. "Alquilsulfonilo" tal como alquilsulfonilo C_{1-4} incluye metilsulfonilo (metanosulfonilo), etilsulfonilo, y otros obtenidos a partir de los alquilos indicados anteriormente. "Alquilsulfoniloxi" tal como alquilsulfoniloxi C_{1-4} incluye metanosulfoniloxi (metilsulfoniloxi), etanosulfoniloxi, y col.

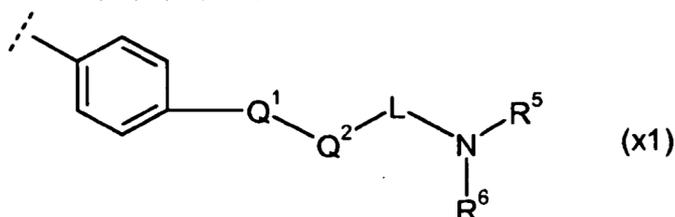
25 "Cicloalquilo", por ejemplo, cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, cicloalquilo C_{4-7}), incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y similares. Adecuadamente, un grupo cicloalquilo C_{3-8} puede ser cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquilo C_{5-6} o cicloalquilo C_{4-7} o cicloalquilo C_{6-7} , es decir, que contiene un anillo carbocíclico de 3-6 miembros o de 5-6 miembros o de 4-7 miembros o de 6-7 miembros.

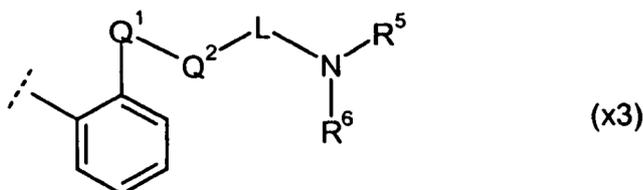
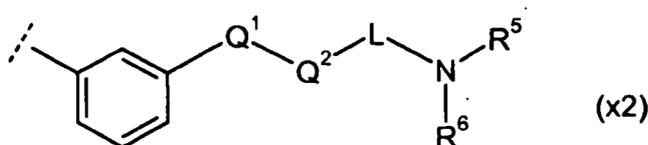
30 "Fluoroalquilo" incluye grupos alquilo con uno, dos, tres, cuatro, cinco o más sustituyentes flúor, por ejemplo, fluoroalquilo C_{1-4} o fluoroalquilo C_{1-3} o fluoroalquilo C_{1-2} tal como monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo (CF_3CH_2-), 2,2-difluoroetilo (CHF_2CH_2-), 2-fluoroetilo (CH_2FCH_2-), etc. "Fluoroalcoxi" incluye fluoroalcoxi C_{1-4} o fluoroalcoxi C_{1-2} tal como trifluorometoxi, pentafluoroetoxi, monofluorometoxi, difluorometoxi, etc.

35 Un átomo de halógeno ("halo") presente en los compuestos, por ejemplo, en los compuestos de fórmula (I), se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo ("flúor", "cloro", "bromo" o "yodo"), por ejemplo, flúor, cloro o bromo. Cuando la memoria descriptiva establece que el átomo o resto A está "enlazado" o "unido" a un átomo o resto B, significa que el átomo/resto A está unido directamente al átomo/resto B, normalmente por medio de un enlace covalente o un doble enlace covalente, y excluye A que está unido directamente a B a través de uno o más átomos/restos intermedios (por ejemplo, excluye A-C-B); a menos que esté claro a partir del contexto que se desea otro significado.

40 En la invención, Ar tiene la sub-fórmula (x).

Ar puede ser de sub-fórmula (x1), (x2) o (x3):





Ar puede ser, por ejemplo, de sub-fórmula (x1) o (x3). Preferentemente, Ar es de sub-fórmula (x1).

En una realización,

- 5 Q^1 es NH o NMe (por ejemplo, NH), en cuyo caso Q^2 es -C(O)-, -S(O)₂- o -C(O)NH- (por ejemplo, -C(O)- o -S(O)₂-);
 o Q^1 es un enlace o -O-, en cuyo caso Q^2 es un enlace;
 o Q^1 es -C(O)-, en cuyo caso Q^2 es NH o NMe (por ejemplo, NH);
 o Q^1 es -S(O)₂-, en cuyo caso Q^2 es NH o NMe o un enlace (por ejemplo, NH o NMe tal como NH).

En una realización, adecuadamente, Q^1 es NH o NMe (por ejemplo, NH), en cuyo caso Q^2 es -C(O)-;

- 10 o Q^1 es un enlace, en cuyo caso Q^2 es un enlace;
 o Q^1 es -C(O)-, en cuyo caso Q^2 es NH o NMe (por ejemplo, NH).

Adecuadamente, Q^1 es NH o NMe (por ejemplo, NH), en cuyo caso Q^2 es -C(O)-;
 o Q^1 es un enlace, en cuyo caso Q^2 es un enlace.

L es (CH₂)_n o L es -(CH₂)_m1-O-(CH₂)_m².

Típicamente, L es (CH₂)_n.

- 15 Adecuadamente, n es 5, 6, 7, 8, 9, 10 ó 11, tal como 5, 6, 7, 8, 9 ó 10.

Preferentemente, n es 6, 7, 8 ó 9, tal como 7.

m^1 puede ser, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9. En particular, m^1 es 2, 3, 4, 5 ó 6,

Adecuadamente, m^1 es 3, 4 ó 5. Preferentemente, m^1 es 4,

- 20 En particular, m^2 es 2, 3, 4, 5 ó 6. Adecuadamente, m^2 es 3, 4 ó 5. Preferentemente, m^2 es 4.
 m^1+m^2 puede ser, por ejemplo, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12. En particular, m^1+m^2 es 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10.

Adecuadamente, m^1+m^2 es 6, 7, 8, 9 ó 10. Preferentemente, m^1+m^2 es 8.

En una realización, cuando L es (CH₂)_n, entonces:

- 25 Q^1 es NH o NMe (por ejemplo, NH), en cuyo caso Q^2 es -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)NH- o -C(O)NMe- (por ejemplo, -C(O)- o -S(O)₂-);
 o Q^1 es un enlace o -O- (por ejemplo, un enlace), en cuyo caso Q^2 es un enlace;
 o Q^1 es -C(O)-, en cuyo caso Q^2 es NH o NMe (por ejemplo, NH);
 o Q^1 es -S(O)₂-, en cuyo caso Q^2 es NH o NMe o un enlace (por ejemplo, NH o NMe tal como NH);
 y cuando L es -(CH₂)_m1-O-(CH₂)_m²-, entonces:

- 30 Q^1 es NH o NMe (por ejemplo, NH), en cuyo caso Q^2 es -C(O)-;
 o Q^1 es un enlace o -O- (por ejemplo, un enlace), en cuyo caso Q^2 es un enlace;
 o Q^1 es -C(O)-, en cuyo caso Q^2 es NH o NMe (por ejemplo, NH).

En una realización, cuando L es (CH₂)_n, entonces:

- 35 Q^1 es NH o NMe (por ejemplo, NH), en cuyo caso Q^2 es -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)NH- o -C(O)NMe- (por ejemplo, -C(O)- o -S(O)₂-);
 o Q^1 es un enlace o -O- (por ejemplo, un enlace), en cuyo caso Q^2 es un enlace;

o Q^1 es $-C(O)-$, en cuyo caso Q^2 es NH o NMe (por ejemplo, NH);
 o Q^1 es $-S(O)_2-$, en cuyo caso Q^2 es NH o NMe o un enlace (por ejemplo, NH o NMe tal como NH);
 y cuando L es $-(CH_2)_m^1-O-(CH_2)_m^2-$, entonces:

Q^1 es un enlace o $-O-$ (por ejemplo, un enlace), en cuyo caso Q^2 es un enlace.

5 En una realización, adecuadamente, cuando L es $(CH_2)_n$, entonces:

Q^1 es NH o NMe (por ejemplo, NH), en cuyo caso Q^2 es $-C(O)-$;
 o Q^1 es un enlace, en cuyo caso Q^2 es un enlace;
 o Q^1 es $-C(O)-$, en cuyo caso Q^2 es NH o NMe (por ejemplo, NH);
 y cuando L es $-(CH_2)_m^1-O-(CH_2)_m^2-$, entonces Q^1 es un enlace, y Q^2 es un enlace.

10 Adecuadamente, cuando L es $(CH_2)_n$, entonces:

Q^1 es NH, en cuyo caso Q^2 es $-C(O)-$;
 o Q^1 es un enlace, en cuyo caso Q^2 es un enlace;
 y cuando L es $-(CH_2)_m^1-O-(CH_2)_m^2-$, entonces Q^1 es un enlace, y Q^2 es un enlace.

15 Adecuadamente, (cuando R^5 y R^6 no se toman juntos), R^5 es un átomo de hidrógeno (H), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o $-CH_2CH_2OH$. Preferentemente, R^5 es metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, tal como metilo.

Adecuadamente, (cuando R^5 y R^6 no se toman juntos), R^6 es $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(Me)OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OMe$, o $-CH_2CH_2CH_2OMe$. Preferentemente, R^6 es $-CH_2CH_2OH$.

En una realización, cuando R^5 y R^6 se toman juntos, entonces R^5 y R^6 tomados juntos pueden ser $-(CH_2)_2-X-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_p^1-$, $-CHR^{7a}-(CH_2)_p^2-$ o $-(CH_2)_p^3-CHR^{7b}-(CH_2)_p^4-$.

20 Adecuadamente, cuando R^5 y R^6 se toman juntos, entonces R^5 y R^6 tomados juntos son $-(CH_2)_2-X-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_p^1-$ o $-CHR^{7a}-(CH_2)_p^2-$.

R^8 puede ser, por ejemplo, un átomo de hidrógeno (H) o metilo, tal como metilo.

X es adecuadamente O.

R^{7a} puede ser, por ejemplo, un $-CH_2OH$, $-CH_2OMe$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OMe$ o alquilo C_{1-3} tal como metilo.

25 R^{7a} es adecuadamente $-CH_2OH$ o preferentemente $-CH_2OMe$.

R^{7b} puede ser, por ejemplo, un OH, OMe, $-CH_2OH$ o $-CH_2OMe$ o metilo.

R^{7b} puede ser, por ejemplo, un OH u OMe.

p^1 puede ser, adecuadamente, 4 ó 5, tal como 4.

p^2 puede ser, adecuadamente, 3 ó 4, tal como 3.

30 p^4 puede ser, adecuadamente, 2 ó 3, con la condición de que p^3+p^4 sea 3, 4 ó 5.

p^3+p^4 puede ser, adecuadamente, 3 ó 4.

35 Cuando R^1 es alquilo C_{1-3} o -fluoroalquilo CH_2-C_{1-2} , puede ser de cadena lineal o ramificada. Cuando R^1 es alquilo C_{1-3} , entonces puede ser metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo. Cuando R^1 es -fluoroalquilo CH_2-C_{1-2} : entonces R^1 puede ser, por ejemplo, -fluoroalquilo CH_2-C_1 tal como 2,2,2-trifluoroetilo (CF_3CH_2-), 2,2-difluoroetilo (CHF_2CH_2-) o 2-fluoroetilo (CH_2FCH_2-).

En la invención, R^1 es alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo o n-propilo), $-CH_2$ -fluoroalquilo C_{1-2} o $-CH_2CH_2OH$. R^1 puede ser, por ejemplo, alquilo C_{1-3} , $-CH_2$ -fluoroalquilo C_1 o $-CH_2CH_2OH$. Adecuadamente, R^1 es alquilo C_{2-3} (por ejemplo, etilo o n-propilo), -fluoroalquilo CH_2-C_1 (por ejemplo, CF_3-CH_2-) o $-CH_2CH_2OH$.

Preferentemente, R^1 es etilo, n-propilo o $-CH_2CH_2OH$.

40 Más preferentemente, R^1 es etilo.

R^2 puede ser, por ejemplo, un átomo de hidrógeno (H), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, fluoroalquilo C_1 (tal como CF_3 o CHF_2 o CH_2F), fluoroalquilo C_2 tal como C_2F_5 o fluoroalquil C_1-CH_2- [por ejemplo 2,2,2-trifluoroetilo (CF_3CH_2-), 2,2-difluoroetilo (CHF_2CH_2-) o 2-fluoroetilo (CH_2FCH_2-)] o ciclopropilo.

45 R^2 puede ser, por ejemplo, un metilo, etilo, fluoroalquilo C_1 (tal como CF_3 o CHF_2 o CH_2F), o fluoroalquilo C_2 tal como C_2F_5 o fluoroalquil C_1-CH_2- [por ejemplo 2,2,2-trifluoroetilo (CF_3CH_2-), 2,2-difluoroetilo (CHF_2CH_2-) o 2-fluoroetilo

(CH₂FCH₂-)].

R² puede ser, por ejemplo, un átomo de hidrógeno (H), metilo, etilo o fluoroalquilo C₁ (tal como CF₃ o CHF₂ o CH₂F).

Adecuadamente, R² es un átomo de hidrógeno (H), metilo o etilo. Como alternativa, adecuadamente, R² es metilo, etilo o fluoroalquilo C₁ (tal como CF₃ o CHF₂ o CH₂F).

5 Preferentemente, R² es metilo o etilo.

Más preferentemente, R² es etilo.

R⁴ puede ser, por ejemplo, un átomo de hidrógeno (H) o metilo.

Preferentemente, R⁴ es un átomo de hidrógeno (H).

Preferentemente, en R³ hay un sustituyente en un carbono del anillo o ningún sustituyente en un carbono del anillo.

10 Preferentemente, R³ es el cicloalquilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido o el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido de sub-fórmula (aa), (bb) o (cc).

Opcionalmente, cuando R³ es cicloalquilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido, no es ciclopentilo sin sustituir. En este caso, adecuadamente, R³ es cicloalquilo C₆₋₇ opcionalmente sustituido o ciclobutilo opcionalmente sustituido.

15 Cuando R³ es cicloalquilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido, es adecuadamente cicloalquilo C₆₋₇ opcionalmente sustituido o ciclobutilo opcionalmente sustituido. Preferentemente cicloalquilo C₆ opcionalmente sustituido (es decir, ciclohexilo opcionalmente sustituido). Cuando R³ es cicloalquilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido, entonces R³ es cicloalquilo C₄₋₇ (por ejemplo, cicloalquilo C₆₋₇ o ciclobutilo) opcionalmente sustituido en un carbono o carbonos del anillo con uno o dos sustituyentes que son independientemente (por ejemplo, siendo un sustituyente): oxo (=O); OH; metoxi; fluoroalcoxi C₁ (por ejemplo, trifluorometoxi o difluorometoxi); NH₂; alquilo C₁₋₂ tal como metilo; fluoroalquilo C₁ tal como -CH₂F o -CHF₂; -CH₂OH; -CH(Me)OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -C(O)OH; -C(O)NHR₂⁴ en el que R²⁴ es H o metilo (preferentemente H); -C(O)R²⁵ en el que R²⁵ es metilo; flúor; hidroxiiimino (=N-OH); o (alcoxi C₁₋₂)imino (=N-OR²⁶ en el que R²⁶ es alquilo C₁₋₂); y en el que cualquier sustituyente OH, metoxi, fluoroalcoxi o NH₂ no está unido al carbono del anillo R³ que está unido al grupo -NH- de fórmula (I).

25 Cuando R³ es cicloalquilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido; entonces R³ puede ser, adecuadamente, cicloalquilo C₄₋₇ (por ejemplo, cicloalquilo C₆₋₇ o ciclobutilo) opcionalmente sustituido en un carbono o carbonos del anillo con uno o dos sustituyentes que son independientemente (por ejemplo, siendo un sustituyente): oxo (=O); OH; NH₂; alquilo C₁₋₂ tal como metilo; fluoroalquilo C₁ tal como -CH₂F o -CHF₂; -CH₂OH; -CH(Me)OH; -C(O)NHR₂⁴ en el que R²⁴ es H o metilo (preferentemente H); -C(O)R²⁵ en el que R²⁵ es metilo; flúor; hidroxiiimino (=N-OH); o (alcoxi C₁₋₂)imino (=N-OR²⁶ en el que R²⁶ es alquilo C₁₋₂).

30 Preferentemente, cuando R³ es cicloalquilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido, entonces R³ es cicloalquilo C₄₋₇ (por ejemplo, cicloalquilo C₆₋₇ o ciclobutilo) opcionalmente sustituido en un carbono o carbonos del anillo con uno o dos sustituyentes que son independientemente (por ejemplo, siendo un sustituyente): oxo (=O); OH; metilo; -CH₂F; -CHF₂; -CH₂OH; -C(O)NHR₂⁴ en el que R²⁴ es H; flúor; hidroxiiimino (=N-OH); o metoxiiimino (=N-OR²⁶ en el que R²⁶ es metilo).

35 Más preferentemente, cuando R³ es cicloalquilo C₄₋₇opcionalmente sustituido, entonces R³ es cicloalquilo C₄₋₇ (por ejemplo, cicloalquilo C₆₋₇ o ciclobutilo) opcionalmente sustituido en un carbono o carbonos del anillo con uno o dos sustituyentes que son independientemente (por ejemplo, siendo un sustituyente): oxo (=O); OH; metilo; -C(O)NHR₂⁴ en el que R²⁴ es H; flúor; o hidroxiiimino (=N-OH).

40 Aún más preferentemente, cuando R³ es cicloalquilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido, entonces R³ es cicloalquilo C₄₋₇ (por ejemplo, cicloalquilo C₆₋₇ o ciclobutilo) opcionalmente sustituido en un carbono o carbonos del anillo con uno o dos sustituyentes que son independientemente (por ejemplo, siendo un sustituyente): oxo (=O); OH; -C(O)NHR₂⁴ en el que R²⁴ es H; o hidroxiiimino (=N-OH). En una realización opcional, en R³, el cicloalquilo C₄₋₇ puede estar sin sustituir.

45 Cuando R³ es cicloalquilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido o cicloalqueno C₅₋₇ opcionalmente sustituido, por ejemplo, (cicloalquilo C₆₋₇ o ciclobutilo o cicloalqueno C₅₋₇) opcionalmente sustituido, tal como cicloalquilo C₆ opcionalmente sustituido (ciclohexilo opcionalmente sustituido) o ciclohexeno opcionalmente sustituido, el uno o dos sustituyentes opcionales en un carbono o carbonos del anillo, si están presentes, adecuadamente pueden comprender un sustituyente (por ejemplo es o son sustituyentes) en la posición o posiciones 3, 4 y/o 5, por ejemplo, en la posición o posiciones 3 y/o 4, del anillo de cicloalquilo o cicloalqueno R³.

50 (En este sentido y generalmente en el presente documento, se determina que la posición 1 del anillo R³, por ejemplo, del anillo de cicloalquilo o cicloalqueno R³, es el punto de unión con el -NH- en la fórmula (I), que es el átomo del anillo que está conectado con el -NH- en la fórmula (I)).

Adecuadamente, para R^3 , y en particular cuando R^3 es cicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido o cicloalquenilo C_{5-7} opcionalmente sustituido, R^3 no está sustituido (que no sea opcionalmente con alquilo o fluoroalquilo) en el átomo del anillo que conecta con el -NH- en la fórmula (I), y R^3 no está sustituido (que no sea opcionalmente con alquilo, fluoroalquilo o NHR_2^1) en los dos átomos en el anillo de cualquier lado de (unidos a) el átomo de unión. Por ejemplo, adecuadamente, para R^3 , y en particular cuando R^3 es cicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido o cicloalquenilo C_{5-7} opcionalmente sustituido, R^3 no está sustituido en el átomo del anillo que conecta con el -NH- en la fórmula (I), y R^3 no está sustituido en los dos átomos en el anillo de cualquier lado de (unidos a) el átomo de unión. Adecuadamente, para R^3 , y en particular cuando R^3 es cicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido o cicloalquenilo C_{5-7} opcionalmente sustituido, y el uno o dos sustituyentes opcionales del carbono del anillo R^3 , si están presentes, pueden comprender un sustituyente (por ejemplo, es o son sustituyentes):

- (a) en la posición 3 de un anillo de ciclobutilo R^3 , o
- (b) en la posición o posiciones 3 y/o 4 de un anillo de ciclopentilo o ciclopentenilo R^3 , o
- (c) en la posición o posiciones 3, 4 y/o 5 de un anillo de ciclohexilo o ciclohexenilo R^3 , o
- (d) en la posición o posiciones 3, 4, 5 y/o 6 de un anillo de cicloheptilo o cicloheptenilo R^3 , y/o
- (f) en la posición o posiciones 1, 2 y/o la de mayor numeración de un anillo de cicloalquilo o cicloalquenilo R^3 , para un sustituyente o sustituyentes alquilo o fluoroalquilo, y/o
- (g) en la posición o posiciones 2 y/o la de mayor numeración de un anillo de cicloalquilo o cicloalquenilo R^3 , para un sustituyente o sustituyentes NH_2 o flúor.

Cuando R^3 es cicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido, entonces cualquier sustituyente OH, metoxi, fluoroalcoxi, $-CH_2OH$, $-CH(Me)OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2NH_2$ o $-C(O)OH$ en un carbono del anillo está: en la posición 3 de un anillo de ciclobutilo R^3 ; o en la posición 3 ó 4 de un anillo de ciclopentilo R^3 ; o en la posición 3, 4 ó 5 de un anillo de ciclohexilo R^3 (tal como en la posición 3 ó 5 de un anillo de ciclohexilo R^3 especialmente para cualquier sustituyente OH); o en la posición 3, 4, 5 ó 6 (por ejemplo, la posición 4 ó 5) de un anillo de cicloheptilo R^3 . Adecuadamente, cuando R^3 es cicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido, entonces cualquier sustituyente OH, metoxi, fluoroalcoxi, $-CH_2OH$, $-CH(Me)OH$, $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2NH_2$ o $-C(O)OH$ (o cualquier sustituyente OH) en un carbono del anillo está en la posición 3 ó 4 de un anillo de ciclopentilo R^3 ; o más adecuadamente en la posición 3, 4 ó 5, tal como en la posición 3 ó 5, de un anillo de ciclohexilo R^3 .

Cuando R^3 es cicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido, entonces cualquier sustituyente $-C(O)NHR_2^4$ o $-C(O)R^{25}$ en un carbono del anillo está: en la posición 3 de un anillo de ciclobutilo R^3 ; o en la posición 3 ó 4 de un anillo de ciclopentilo R^3 ; o en la posición 4 de un anillo de ciclohexilo R^3 ; o en la posición 3, 4, 5 ó 6 (por ejemplo, en la posición 4 ó 5) de un anillo de cicloheptilo R^3 . Cuando R^3 es cicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido, entonces cualquier sustituyente $-C(O)NHR_2^4$ o $-C(O)R^{25}$, o cualquier sustituyente $-C(O)NHR_2^4$, en un carbono del anillo está adecuadamente en la posición 3 de un anillo de ciclobutilo R^3 o en la posición 4 de un anillo de ciclohexilo R^3 . Cuando R^3 es cicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido, es preferible para cualquier sustituyente $-C(O)NHR_2^4$ que esté en la posición 4 de un anillo de ciclohexilo R^3 . Cuando R^3 es cicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido, cualquier sustituyente NH_2 en un carbono del anillo está en cualquier posición distinta de la posición 1 (el átomo del anillo que conecta con el -NH- en la fórmula (I)), por ejemplo, en la posición 2, 3, 4, 5, 6 ó 7. Adecuadamente, cualquier sustituyente NH_2 está en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6, por ejemplo, en la posición 3, 4 ó 5 o en la posición 3 ó 5, de un anillo de ciclohexilo R^3 .

Cuando R^3 es cicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido o cicloalquenilo C_{5-7} opcionalmente sustituido, cualquier sustituyente alquilo o fluoro-alquilo en un carbono del anillo puede estar, por ejemplo, en la posición 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, por ejemplo, en la posición 1, 2, 3, 5 ó 6, por ejemplo, en la posición 1, del anillo R^3 . Preferentemente, cualquiera de dichos sustituyentes alquilo o fluoroalquilo en un carbono del anillo está en la posición 1, 2, 3, 5 ó 6, o más preferentemente en la posición 1, 3 ó 5, de un anillo de ciclohexilo o ciclohexenilo R^3 .

Cuando R^3 es cicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido o cicloalquenilo C_{5-7} opcionalmente sustituido, cualquier sustituyente flúor en un carbono del anillo puede estar, por ejemplo, en la posición 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, por ejemplo, en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6, tal como en la posición 3 ó 4, del anillo R^3 . Adecuadamente, cualquier sustituyente flúor en un carbono del anillo está en la posición 3, 4 ó 5. En particular, en la posición 4, de un anillo de ciclohexilo o ciclohexenilo R^3 .

Cuando R^3 es cicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido, cualquier sustituyente oxo ($=O$), hidroxiimino ($=N-OH$); o (alcoxi C_{1-2})imino ($=N-OR^{26}$) en un carbono del anillo puede estar, por ejemplo, en la posición 3, 4 ó 5, por ejemplo, en la posición 4, del anillo de cicloalquilo R^3 (por ejemplo, cicloalquilo C_{6-7} , por ejemplo, ciclohexilo o ciclobutilo). Cualquiera de estos sustituyentes puede estar, por ejemplo, en la posición 3 de un anillo de ciclobutilo R^3 o en la posición 4 de un anillo de ciclohexilo R^3 . Preferentemente, cualquiera de dichos sustituyentes está en la posición 4 de un anillo de ciclohexilo R^3 .

Cuando R^3 es cicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_{6-7} o ciclobutilo, opcionalmente sustituido), entonces R^3 es adecuadamente ciclohexilo (es decir, sin sustituir); o cicloheptilo (es decir, sin sustituir); o ciclohexilo sustituido en un carbono del anillo con un sustituyente que es oxo ($=O$), OH, NH_2 , alquilo C_{1-2} , fluoroalquilo C_1 tal como $-CH_2F$ o $-CHF_2$, $-CH_2OH$, $-CH(Me)OH$, $-C(O)NHR_2^4$ en el que R^{24} es H o metilo (preferentemente H), $-C(O)R^{25}$, flúor, hidroxiimino ($=N-OH$), o (alcoxi C_{1-2})imino ($=N-OR^{26}$ en el que R^{26} es alquilo C_1).

2); o ciclohexilo sustituido con dos sustituyentes flúor; o ciclobutilo (es decir, sin sustituir); o ciclobutilo sustituido en un carbono del anillo con un sustituyente que es oxo (=O), OH, metilo, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂OH, -C(O)NHR₂⁴ en el que R²⁴ es H o metilo (preferentemente H), flúor, hidroxiiimino (=N-OH), o metoxiiimino (=N-OR²⁶ en el que R²⁶ es metilo). Preferentemente, cuando R³ es cicloalquilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₆₋₇ o ciclobutilo, opcionalmente sustituido), entonces R³ es ciclohexilo (es decir, sin sustituir); o cicloheptilo (es decir, sin sustituir); o ciclohexilo sustituido en un carbono del anillo con un sustituyente que es oxo (=O), OH, NH₂, alquilo C₁₋₂, fluoroalquilo C₁ tal como -CH₂F o -CHF₂, -CH₂OH, -C(O)NHR₂⁴ en el que R²⁴ es H, flúor, hidroxiiimino (=N-OH), o (metoxi)imino (=N-OR²⁶ en el que R²⁶ es metilo); o ciclohexilo sustituido con dos sustituyentes flúor; o ciclobutilo (es decir, sin sustituir); o ciclobutilo sustituido en un carbono del anillo con un sustituyente que es oxo (=O), OH, metilo, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂OH, -C(O)NHR₂⁴ en el que R²⁴ es H, flúor, hidroxiiimino (=N-OH), o metoxiiimino (=N-OR²⁶ en el que R²⁶ es metilo). Más preferentemente, cuando R³ es cicloalquilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₆₋₇ o ciclobutilo, opcionalmente sustituido), entonces R³ es ciclohexilo (es decir, sin sustituir); o ciclohexilo sustituido en un carbono del anillo con un sustituyente oxo (=O), hidroxiiimino (=N-OH), -C(O)NH₂, metilo u OH; o ciclobutilo sustituido en un carbono del anillo con un sustituyente -C(O)NHR₂⁴ en el que R²⁴ es H. El sustituyente opcional puede estar, por ejemplo, en la posición 3 ó 4 del anillo de ciclohexilo R³. Preferentemente, cuando R³ es cicloalquilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₆₋₇ o ciclobutilo, opcionalmente sustituido), entonces cualquier sustituyente OH en un carbono del anillo está preferentemente en la posición 3 de un anillo de ciclohexilo R³, y/o cualquier sustituyente oxo (=O), hidroxiiimino (=N-OH), o (alcoxi C₁₋₂)imino (=N-OR²⁶) en un carbono del anillo está preferentemente en la posición 4 de un anillo de ciclohexilo R³ o en la posición 3 de un anillo de ciclobutilo R³, y/o cualquier sustituyente alquilo o fluoroalquilo está preferentemente en la posición 1, 3 ó 5 de un anillo de ciclohexilo R³. Cuando R³ está opcionalmente sustituido ciclobutilo, entonces R³ puede ser preferentemente ciclobutilo (es decir, sin sustituir) o más preferentemente 3-(aminocarbonil)ciclobutilo (es decir, 3-(aminocarbonil)ciclobutan-1-ilo) (por ejemplo, en una configuración *cis* o *trans*, preferentemente *cis*).

25 Cuando R³ es ciclopentilo opcionalmente sustituido, R³ puede ser, por ejemplo, un ciclopentilo (es decir, sin sustituir) o más adecuadamente 3-hidroxi-ciclopentilo.

30 Cuando R³ es cicloalquilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₆₋₇ opcionalmente sustituido o ciclobutilo opcionalmente sustituido), R³ puede ser, por ejemplo, un ciclobutilo (es decir, sin sustituir), 4-hidroxi-ciclohexilo (es decir, 4-hidroxiciclohexan-1-ilo) (por ejemplo, racémico o en una configuración *cis* o *trans*), 4-metilciclohexilo (por ejemplo, racémico), 2-aminociclohexilo (por ejemplo, racémico o en una configuración *cis* o *trans*, preferentemente *trans*), 4-aminociclohexilo (por ejemplo, racémico o en una configuración *cis* o *trans*, preferentemente racémico o *cis*), 3-oxociclohexilo, 4-acetilciclohexilo (por ejemplo, racémico o en una configuración *cis* o *trans*, preferentemente racémico o *cis*), 4-(1-hidroxietil)ciclohexilo (por ejemplo, racémico o en una configuración *cis* o *trans* con respecto al anillo, preferentemente racémico o *cis*), o 3-(hidroximetil)ciclohexilo (por ejemplo, racémico o en una configuración *cis* o *trans*). Sin embargo, cuando R³ es cicloalquilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₆₋₇ opcionalmente sustituido o ciclobutilo opcionalmente sustituido), R³ es más preferentemente ciclohexilo (es decir, sin sustituir), cicloheptilo (es decir, sin sustituir), 3-hidroxi-ciclohexilo (es decir, 3-hidroxiciclohexan-1-il) (por ejemplo, racémico o en una configuración *cis* o *trans*, preferentemente racémico o *cis*), 4-oxo-ciclohexilo (es decir, 4-oxociclohexan-1-ilo), 4-(hidroxiiimino)ciclohexilo (es decir, 4-(hidroxiiimino)ciclohexan-1-ilo), 4-(alcoxi C₁₋₂)imino)ciclohexilo, 4-(aminocarbonil)ciclohexilo (es decir, 4-(aminocarbonil)ciclohexan-1-ilo) (por ejemplo, racémico o en una configuración *cis* o *trans*, preferentemente racémico o *cis*), 1-metilciclohexilo (por ejemplo, racémico), 3-metilciclohexilo (por ejemplo, racémico), 4,4-(difluoro)ciclohexilo, 3-aminociclohexilo (por ejemplo, racémico o en una configuración *cis* o *trans*), 4-(hidroximetil)ciclohexilo (por ejemplo, racémico o en una configuración *cis* o *trans*) o 3-(aminocarbonil)ciclobutilo (es decir, 3-(aminocarbonil)ciclobutan-1-ilo) (por ejemplo, racémico o en una configuración *cis* o *trans*, preferentemente *cis*).

45 Una "configuración *cis*" en general incluye mezclas de configuraciones en las que la configuración *cis* es el componente principal.

50 Cuando R³ es cicloalquilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₆₋₇ opcionalmente sustituido o ciclobutilo opcionalmente sustituido), R³ es aún más preferentemente ciclohexilo (es decir, sin sustituir), 3-hidroxi-ciclohexilo (es decir, 3-hidroxiciclohexan-1-ilo) (preferentemente racémico o en una configuración *cis*), 4-oxo-ciclohexilo (es decir, 4-oxociclohexan-1-ilo), 4-(hidroxiiimino)ciclohexilo (es decir, 4-(hidroxiiimino)ciclohexan-1-ilo), 4-(aminocarbonil)ciclohexilo (es decir, 4-(aminocarbonil)ciclohexan-1-ilo) (preferentemente racémico o en una configuración *cis*) o 3-(aminocarbonil)ciclobutilo (es decir, 3-(aminocarbonil)ciclobutan-1-ilo) (preferentemente racémico o en una configuración *cis*).

55 Cuando R³ es cicloalqueno C₅₋₇ mono-insaturado opcionalmente sustituido, adecuadamente es cicloalqueno C₅₋₆ mono-insaturado opcionalmente sustituido. Preferentemente, cicloalqueno C₆ mono-insaturado opcionalmente sustituido (es decir, ciclohexenilo mono-insaturado opcionalmente sustituido = ciclohexenilo opcionalmente sustituido). Por ejemplo, el ciclohexenilo R³ puede ser ciclohex-3-en-1-ilo opcionalmente sustituido.

60 Cuando R³ es cicloalqueno C₅₋₇ mono-insaturado opcionalmente sustituido, adecuadamente el cicloalqueno R³ (por ejemplo, ciclohexenilo) está sustituido en un carbono del anillo con un sustituyente flúor o está sin sustituir. Por ejemplo, el cicloalqueno opcionalmente sustituido R³ puede ser ciclohex-3-en-1-ilo (es decir, sin sustituir) o 4-fluoro-ciclohex-3-en-1-ilo. Para el cicloalqueno R³, el sustituyente o sustituyentes opcionales en un carbono del anillo

pueden estar, por ejemplo, en la posición o posiciones 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 del anillo de cicloalqueno.

Cuando R^3 es el grupo heterocíclico de sub-fórmula (aa), (bb) o (cc), entonces Y es adecuadamente O o NR^{10} . Cuando R^3 es el grupo heterocíclico de sub-fórmula (aa) o (bb), entonces Y es preferentemente O o N-C(O)-NH₂, R^{10} puede ser, por ejemplo, un átomo de hidrógeno (H), metilo, C(O)NH₂, C(O)-metilo o C(O)fluoroalquilo C₁. Adecuadamente, R^{10} no es metilo.

Adecuadamente, R^{10} es un átomo de hidrógeno (H), C(O)NH₂, C(O)-metilo o C(O)-fluoroalquilo C₁ (por ejemplo, C(O)-CF₃). Más adecuadamente, R^{10} es H, C(O)NH₂ o C(O)-metilo; en particular C(O)NH₂.

Cuando R^3 es el grupo heterocíclico de sub-fórmula (aa), (bb) o (cc), entonces es preferible que R^3 sea el grupo heterocíclico de sub-fórmula (aa) o (bb), más preferentemente de sub-fórmula (bb).

10 En la sub-fórmula (bb), n^1 es preferentemente 1. En la sub-fórmula (cc), n^2 es preferentemente 1. Es decir, se prefieren anillos de seis miembros en el grupo heterocíclico R^3 .

En la invención, el grupo heterocíclico R^3 de sub-fórmula (aa), (bb) o (cc) está opcionalmente sustituido en un carbono del anillo con uno o dos (por ejemplo, uno) sustituyentes que son oxo (=O).

15 En el grupo heterocíclico R^3 de sub-fórmula (aa), (bb) o (cc), cualquier sustituyente oxo (=O) en un carbono del anillo está adecuadamente en un átomo de carbono unido (adyacente) a Y. En una realización, cualquier sustituyente oxo (=O) en un carbono del anillo puede estar en un átomo de carbono unido (adyacente) a Y sólo cuando Y es O o NR^{10} , por ejemplo, sólo cuando Y es NR^{10} . En el grupo heterocíclico R^3 de sub-fórmula (aa), (bb) o (cc), cualquier sustituyente oxo (=O) en un carbono del anillo puede estar, adecuadamente, en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6 del grupo heterocíclico R^3 . Por ejemplo cualquier sustituyente o sustituyentes oxo (=O) del carbono del anillo puede estar: en la
20 posición o posiciones 2, 4 ó 5 (por ejemplo, la posición 2 o la posición 4, o dos sustituyentes oxo en las posiciones 2 y 4) de un grupo heterocíclico R^3 de sub-fórmula (aa), en la posición o posiciones 2, 4, 5 ó 6 (por ejemplo, la posición 4) de un grupo heterocíclico R^3 de seis miembros de sub-fórmula (cc) en la que n^2 es 1, en la posición o posiciones 2, 3, 5, 6 ó 7 (por ejemplo, en la posición 5) de un grupo heterocíclico R^3 de siete miembros de sub-fórmula (bb) en la que n^1 es 2, o en la posición o posiciones 2, 4, 5, 6 ó 7 (por ejemplo, en la posición 2) de un grupo heterocíclico R^3
25 de siete miembros de sub-fórmula (cc) en la que n^2 es 2.

(En este sentido y generalmente en el presente documento, se determina que la posición 1 del anillo heterocíclico R^3 es el punto de unión con el -NH- en la fórmula (I), que es el átomo del anillo que está conectado con el -NH- en la fórmula (I), y las posiciones restantes del anillo se numeran después de manera que el heteroátomo del anillo tome el número más bajo posible).

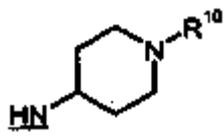
30 En el grupo heterocíclico R^3 de sub-fórmula (aa), (bb) o (cc), se permite la no sustitución en el carbono del anillo de la posición 1 del anillo heterocíclico R^3 .

Sin embargo, generalmente se prefiere que, en R^3 , el grupo heterocíclico de sub-fórmula (aa), (bb) o (cc) no esté sustituido en un carbono del anillo (es decir, no esté sustituido en ningún carbono del anillo).

35 Cuando R^3 es el grupo heterocíclico de sub-fórmula (aa) e Y es NR^{10} , entonces R^{10} no es C(O)-metilo, o C(O)-fluoroalquilo C₁.

En una realización preferible, cuando R^3 es el grupo heterocíclico de sub-fórmula (aa), entonces Y es O, S, SO₂, NH o NC(O)NH₂ (en particular Y puede ser O, S, NH o NC(O)NH₂, tal como NC(O)NH₂).

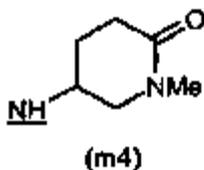
Cuando R^3 es el grupo heterocíclico de sub-fórmula (bb) e Y es NR^{10} (por ejemplo, cuando NHR^3 es



40 en la que el punto de unión -NH- del grupo NHR^3 con la posición 4 de la pirazolopiridina de fórmula (I) está subrayado), entonces R^{10} no es metilo.

45 Por lo tanto, cuando R^3 es el grupo heterocíclico de sub-fórmula (bb), entonces Y es O, S, SO₂ o NR^{10} en el que R^{10} es H, C(O)NH₂, C(O)-metilo o C(O)-fluoroalquilo C₁ (por ejemplo, C(O)-CF₃). Cuando R^3 es el grupo heterocíclico de sub-fórmula (bb), entonces R^{10} es preferentemente H, C(O)NH₂ o C(O)-metilo, por ejemplo, C(O)NH₂ o C(O)metilo, más preferentemente C(O)NH₂. Cuando R^3 es el grupo heterocíclico de sub-fórmula (cc), entonces Y es O, S, SO₂ o NR^{10} en el que R^{10} es H o metilo. Adecuadamente, cuando R^3 es el grupo heterocíclico de sub-fórmula (cc), entonces:

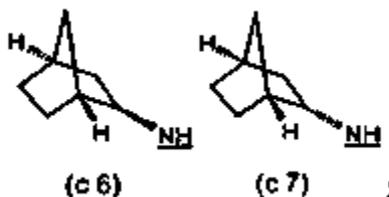
Y es O, S, SO₂ o NR^{10} en el que R^{10} es H, o NHR^3 es de sub-fórmula (m4):



en la que el punto de unión -NH- del grupo NHR^3 con la posición 4 de la pirazolopiridina de fórmula (I) está subrayado. Adecuadamente, cuando R^3 es el grupo heterocíclico de sub-fórmula (cc), entonces Y es O, S, SO_2 o NR^{10} en el que R^{10} es H, o Y es O o NR^{10} en el que R^{10} es H.

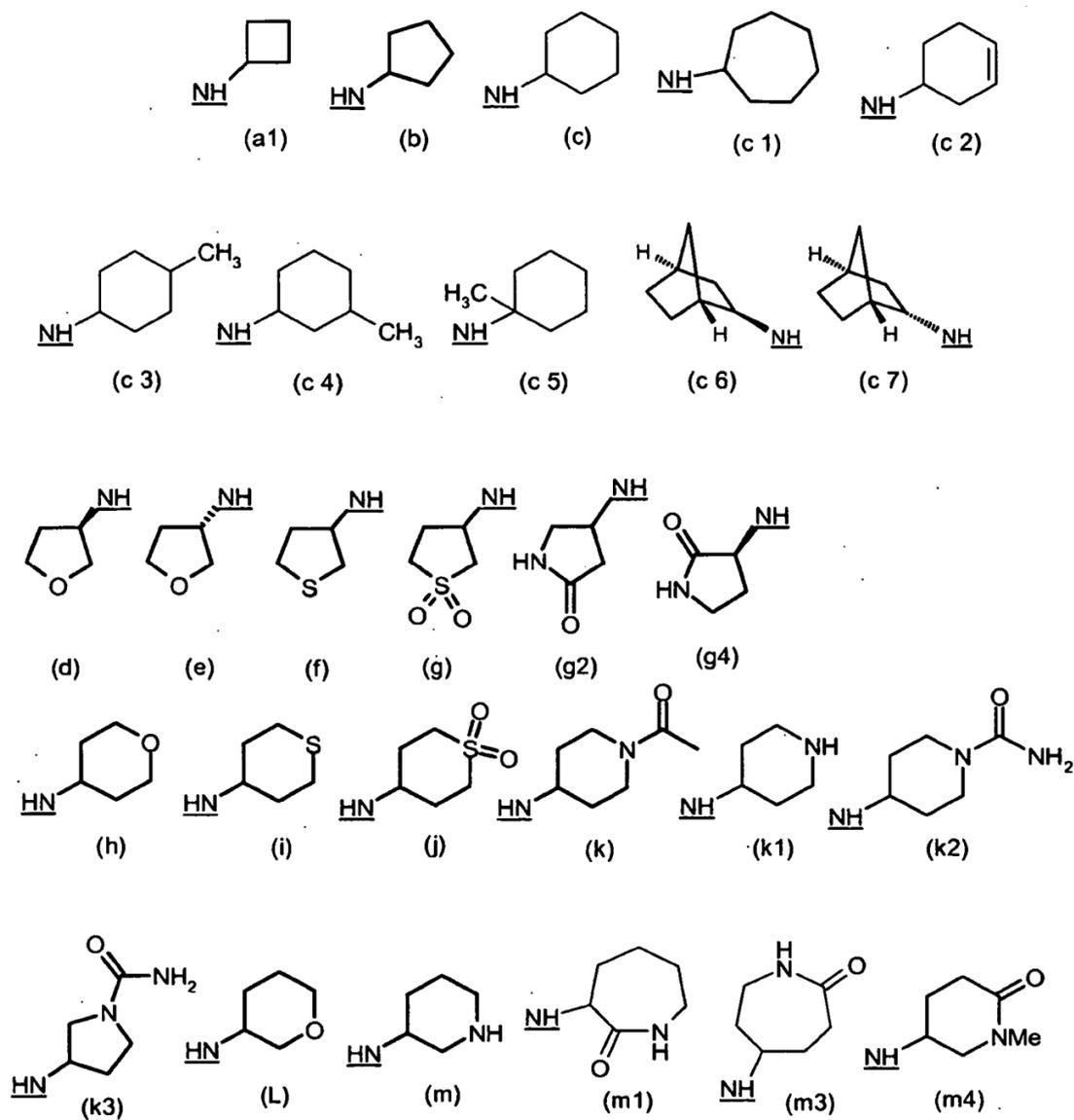
5 En una realización, para la sub-fórmula (bb) y/o para la sub-fórmula (cc), Y es O o NR^{10} .

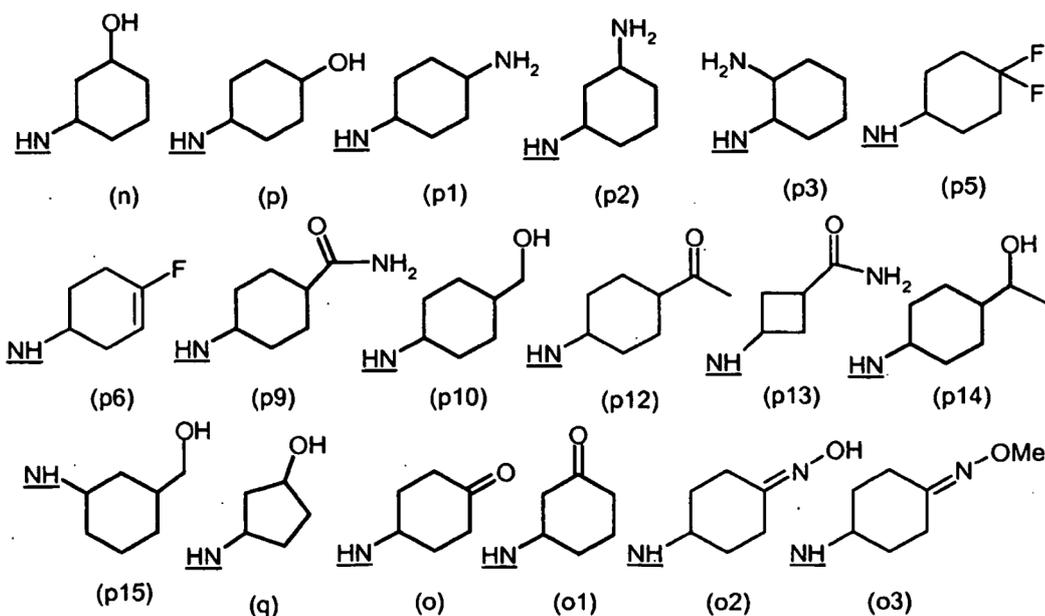
10 Cuando R^3 es cicloalquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C_{6-7} opcionalmente sustituido o ciclobutilo opcionalmente sustituido) o cicloalqueno C_{5-7} mono-insaturado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido de sub-fórmula (aa), (bb) o (cc), entonces un sustituyente en un carbono del anillo puede ser racémico o estar en la configuración *cis* o *trans* con respecto al grupo -NH- de fórmula (I) al que está unido (enlazado) R^3 . Una configuración *cis* o *trans* incluye mezclas de configuraciones en las que la configuración indicada es el componente principal. En este contexto, "racémico" se refiere a una mezcla de isómeros que contiene cantidades sustancialmente iguales de las configuraciones *cis* y *trans* con respecto a un sustituyente y al grupo NH- en el anillo R^3 , y en este contexto "racémico" no se refiere a isomería en átomos distintos de los átomos de carbono del anillo R^3 . Por ejemplo, un sustituyente OH o $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_2^4$ en el cicloalquilo C_{6-7} o ciclobutilo puede estar, por ejemplo, en la configuración *cis* y/o un sustituyente NH_2 en el cicloalquilo C_{6-7} puede ser, por ejemplo, racémico o estar en la configuración *cis* o *trans*, con respecto al grupo -NH- de fórmula (I) al que está unido (enlazado) R^3 , incluyendo mezclas de configuraciones en las que la configuración indicada es el componente principal. Cuando R^3 es un grupo bicíclico de sub-fórmula (ee), entonces NHR^3 puede ser de sub-fórmula (c6) o (c7):



20 en las que el punto de unión -NH- del grupo NHR^3 con la posición 4 de la pirazolopiridina de fórmula (I) está subrayada.

Preferentemente, NHR^3 es de sub-fórmula (a1), (b), (c), (c1), (c2), (c3), (c4), (c5), (c6), (c7), (d), (e), (f), (g), (g2), (g4), (h), (i), (j), (k), (k1), (k2), (k3), (L), (m), (m1), (m3), (m4), (n), (o), (o1), (o2), (o3), (p), (p1), (p2), (p3), (p5), (p6), (p9), (p10), (p12), (p13), (p14), (p15) o (q):





En las sub-fórmulas (a1) a (q) etc. anteriores, el punto de unión -NH- del grupo NHR^3 con la posición 4 de la pirazolopiridina de fórmula (I) está subrayada.

5 Preferentemente, NHR^3 es de sub-fórmula (c), (c1), (c2), (c3), (c4), (c5), (c6), (c7), (d), (e), (f), (g4), (h), (i), (j), (k), (k1), (k2), (k3), (L), (m), (m1), (m3), (m4), (n), (o), (o1), (o2), (o3), (p), (p2), (p5), (p6), (p9), (p10), (p12), (p13), (p14), (p15) o (q); o preferentemente NHR^3 es de sub-fórmula (a1), (c), (c1), (c2), (c3), (c4), (c5), (c6), (c7), (d), (e), (f), (g4), (h), (i), (j), (k), (k1), (k2), (k3), (L), (m), (m1), (m3), (m4), (n), (o), (o1), (o2), (o3), (p), (p1), (p2), (p5), (p6), (p9), (p10), (p12), (p13), (p14), (p15) o (q).

10 Más preferentemente, NHR^3 es de sub-fórmula (c), (c1), (c4), (c5), (h), (i), (k), (k2), (k3), (m1), (n), (o), (o2), (o3), (p2), (p5), (p6), (p9), (p10), (p13) o (p15).

NHR^3 es más preferentemente de sub-fórmula (c), (h), (k), (k2), (k3), (n), (o), (o2), (p9) o (p13); aún más preferentemente NHR^3 es (c), (h), (k2), (k3), (n), (o), (o2), (p9) o (p13).

Más preferentemente, R^3 es tetrahidro-2H-piran-4-ilo o 1-(aminocarbonil)-4-piperidinilo; es decir, NHR^3 es lo más preferentemente de sub-fórmula (h) o (k2), como se ha mostrado anteriormente, en particular de sub-fórmula (h).

15 Cuando NHR^3 es de sub-fórmula (n), entonces puede estar en la configuración *trans*. Pero preferentemente está en la configuración *cis*, es decir, preferentemente, es un grupo a *cis*-(3-hidroxipiperidin-1-il)amino (incluyendo mezclas de configuraciones en las que la configuración *cis* es el componente principal), o es racémico.

20 Cuando NHR^3 es de sub-fórmula (p9), entonces puede estar en la configuración *trans*. Pero preferentemente está en la configuración *cis*, es decir, preferentemente, es un grupo *cis*-[4-(aminocarbonil)ciclohexan-1-il]amino (incluyendo mezclas de configuraciones en las que la configuración *cis* es el componente principal), o es racémico.

Quando NHR^3 es de sub-fórmula (p12), entonces puede estar en la configuración *trans*. Pero preferentemente está en la configuración *cis*, es decir preferentemente NHR^3 es un grupo *cis*-[4-acetilciclohexan-1-il]amino (incluyendo mezclas de configuraciones en las que la configuración *cis* es el componente principal), o es racémico.

25 Cuando NHR^3 es de sub-fórmula (p13), entonces puede estar en la configuración *trans*. Pero preferentemente está en la configuración *cis*, es decir preferentemente NHR^3 es un grupo *cis*-[3-(aminocarbonil)ciclobutan-1-il]amino (incluyendo mezclas de configuraciones en las que la configuración *cis* es el componente principal), o es racémico.

El grupo NHR^3 de sub-fórmula (p10), (p14) o (p15), independientemente, puede ser, por ejemplo, racémico; o puede estar en la configuración *cis* con respecto al anillo (incluyendo mezclas de configuraciones en las que la configuración *cis* es el componente principal). Preferentemente, el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo es:

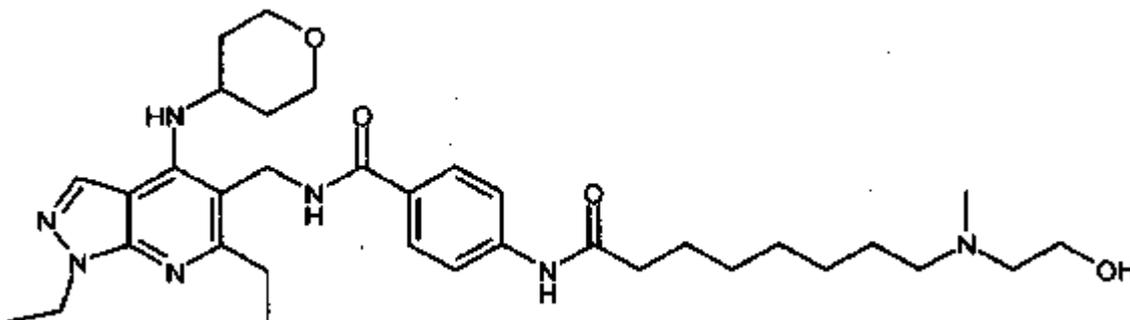
30 $\text{N}-\{[1,6\text{-diethyl-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil}\}-4-\{-(8-\{2\text{-hidroxietil}\})\text{metil}\}\text{amino}\}\text{octanoil}\}\text{amino}\}\text{benzamida}$,
 4-[(1,6-dietil-5-[[[4-[(8-[(2R)-2-[(metiloxi)metil]-1-pirrolidinil]octanoil]amino]fenil]carbonil]amino]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino]-1-piperidincarboxamida,
 4-[(1,6-dietil-5-[[[4-[(8-[(2S)-2-[(metiloxi)metil]-1-pirrolidinil]octanoil]amino]fenil]carbonil]amino]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino]-1-piperidincarboxamida,

4-({1,6-dietil-5-[[4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino)octanoil]amino)fenil]carbonil]amino)metil]-1H-pirazolo[3,4-
b]piridin-4-il]amino)-1-piperidincarboxamida,
 N-{{1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-[(8-{{(2*R*)-2-[(metil-oxi)metil]-1-
 5 pirrolidinil]octanoil]amino}benzamida,
 N-{{1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-[(8-{{(2*S*)-2-[(metiloxi)metil]-1-
 pirrolidinil]octanoil]amino}benzamida,
 N-{{1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{(4-
 morfolinil]octanoil]amino}benzamida,
 10 N-{{1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{(1-
 pirrolidinil]octanoil]amino}benzamida,
 N-{{1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-4-{{(2-
 hidroxi)etil}(metil)amino}butil]oxi}butil]benzamida,
 N-{{1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-4-{{(4-(4-
 morfolinil]butil]oxi}butil]benzamida,
 15 N-{{1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-4-{{(4-(1-
 pirrolidinil]butil]oxi}butil]benzamida,
 4-{{1,6-dietil-5-[[4-{{(4-{{(2-hidroxi)etil}(metil)amino)butil]oxi}butil]fenil]carbonil]amino)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-
b]piridin-4-il]amino)-1-piperidincarboxamida,
 20 4-{{1,6-dietil-5-[[4-{{(4-{{(4-(4-morfolinil]butil]oxi}butil]fenil]carbonil]amino)metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-
 il]amino)-1-piperidincarboxamida,
 N-{{1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{(8-{{(2-
 hidroxi)etil}(metil)amino)octanoil]amino}benzamida,
 25 N-{{1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{(8-{{(2-
 hidroxi)etil}(metil)amino)octanoil]amino}benzamida,
 N-{{1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{(8-(4-
 morfolinil]octil]benzamida,
 30 N-{{1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{(8-{{(2-
 hidroxi)etil}(metil)amino)octil]benzamida,
 N-{{1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-3-{{(8-{{(2-
 hidroxi)etil}(metil)amino)octanoil]amino}benzamida,
 N-{{1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-2-{{(8-{{(2-
 hidroxi)etil}(metil)amino)octanoil]amino}benzamida,
 35 N-{{1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{(6-{{(2-
 hidroxi)etil}(metil)amino)hexanoil]amino}benzamida,
 N-{{1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{(7-{{(2-
 hidroxi)etil}(metil)amino)heptanoil]amino}benzamida,
 N-{{1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{(10-{{(2-
 hidroxi)etil}(metil)amino)decanoil]amino}benzamida, o
 40 N-{{1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{(11-{{(2-
 hidroxi)etil}(metil)amino)undecanoil]amino}benzamida;

o una sal de las mismas, tal como en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

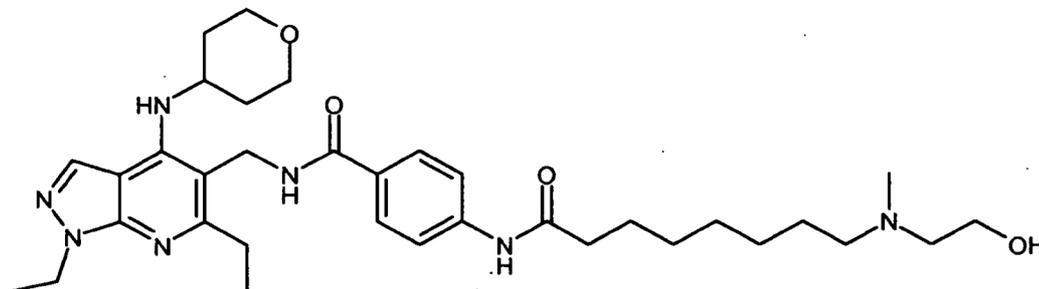
Las estructuras de los compuestos específicos o sales indicados anteriormente, o realizaciones (por ejemplo, sales
 45 específicas) de los mismos, se dan en los Ejemplos que se muestran más adelante en el presente documento.

En la realización más preferida de la invención, el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo es: *N*-{{1,6-dietil-4-
 (tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{(8-{{(2-
 hidroxi)etil}(metil)amino)octanoil]amino}benzamida, cuya fórmula es



, o una sal de la misma (por ejemplo, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

Por lo tanto, otro aspecto preferido de la invención proporciona *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida, cuya fórmula es



5 , o una sal de la misma (por ejemplo, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

Véase, por ejemplo, el Ejemplo 1A1, 1A2, 1A3, 1 B, 1C, 1D, 1E, 1F, 1G, 1H1, 1H2, 1J1 o 1J2 desvelados en el presente documento. Este compuesto ilustrado anteriormente o una sal del mismo puede ser para administración por inhalación o intranasal, por ejemplo, a un mamífero tal como un ser humano, mono, roedor (por ejemplo, rata o ratón) o perro, en particular a un ser humano.

10 Este compuesto *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida, incluido por los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, o una sal del mismo (por ejemplo, la sal monoclóridato del mismo), puede ser adecuado para su uso a través de una vía de administración por inhalación. En particular como un inhibidor de PDE4. Ensayos preliminares parecen indicar que este compuesto específico o una sal del mismo puede mostrar un nivel razonable de eficacia antiinflamatoria y/o duración de acción (2 o más horas de duración de acción después de la administración i.t. a la rata en forma de una solución acuosa, y 4 horas de duración de acción después de la administración i.t. a la rata en forma de un polvo seco), cuando se mide usando un modelo de neutrofilia inducida por LPS de rata intratecal (i.t.) (véase el Ensayo In Vivo 1 más adelante en el presente documento), en el que LPS es lipopolisacárido.

20 En una realización de la invención, el compuesto o sal puede ser *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida o una sal clóridato (por ejemplo, monoclóridato o diclorhidrato), bromhidrato (por ejemplo, monobromhidrato o dibromhidrato), fosfato, succinato (por ejemplo, hemisuccinato), fumarato (por ejemplo, hemifumarato), 1-naftoato, 1-hidroxi-2-naftoato ("xinafoato") (por ejemplo, mono-1-hidroxi-2-naftoato), L-glutamato, canforsulfonato (por ejemplo, (+)-canforsulfonato y/o 10-canforsulfonato y/o mono-canforsulfonato), por ejemplo, mono-(+)-10-canforsulfonato), o 1,5-naftalendisulfonato (por ejemplo, hemi-1,5-naftalendisulfonato) del mismo. Este compuesto o la sal del mismo puede ser, por ejemplo, para administración por inhalación o intranasal, por ejemplo, a un mamífero tal como un ser humano.

30 En particular, el compuesto o sal puede ser *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida o una sal clóridato (por ejemplo, monoclóridato o diclorhidrato), bromhidrato (por ejemplo, monobromhidrato o dibromhidrato), o succinato (por ejemplo, hemisuccinato) del mismo. Este compuesto o la sal del mismo puede ser para administración por inhalación o intranasal, por ejemplo, a un mamífero tal como un ser humano.

35 Preferentemente, el compuesto o sal es una sal clóridato (por ejemplo, monoclóridato o diclorhidrato) de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida. En particular la sal monoclóridato.

Actualmente se cree que hay al menos dos formas sólidas de monoclóridato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida. Las dos formas sólidas conocidas actualmente son:

- 40 - una primera forma sólida, preferida, (denominada en el presente documento "Forma 1") que se cree que es una forma sólida sustancialmente anhidra ("anhidrato") y que (por ejemplo, de su espectro de XRPD) se cree que es cristalina, y
- una segunda forma sólida, menos preferida (denominada en el presente documento "Forma 2") que se cree que es una forma sólida hidratada ("hidrato") y que (por ejemplo, de su espectro de XRPD) se cree que es cristalina.

45 Por lo tanto, un aspecto preferible de la invención proporciona el anhídrido de la Forma 1 de monoclóridato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida cristalina.

Adecuadamente, el anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato cristalina está sustancialmente libre de (por ejemplo, <30% p/p o <25% p/p o <20% p/p o <10% p/p o <5% p/p está presente como) el hidrato de la Forma monoclóhidrato 2 cristalina. Por ejemplo, adecuadamente, el anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato cristalina está sustancialmente libre de (por ejemplo, <30% p/p o <25% p/p o <20% p/p o <10% p/p o <5% p/p está presente como) cualquier otra forma de la sal monoclóhidrato o diclorhidrato. Adecuadamente, la pureza del anhidrato de la Forma monohidrato 1 de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida cristalina es tal que menos del 30% p/p (por ejemplo, menos del 25% p/p, o menos del 20% p/p, o menos del 10% p/p, o menos del 5% p/p) de la sal clorhidrato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida está presente como el hidrato de la Forma monoclóhidrato 2 cristalina.

Preferentemente, el 70% p/p o más, o 75% p/p o más, u 80% p/p o más, o 90% p/p o más, o 95% p/p o más, del clorhidrato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida presente está presente en forma del anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida.

Se cree que el hidrato de la forma monohidrato 2 cristalina tiene una mayor propensión a captar agua que el anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato cristalina, por ejemplo, a medida que aumenta la humedad relativa (HR). Además, se cree que el agua se pierde con más facilidad del hidrato de la Forma 2 (a) después del calentamiento sólo ligeramente por encima de la temperatura ambiente y/o (b) después de la reducción de la humedad relativa (HR) (por ejemplo, el agua parece perderse del hidrato de la Forma 2 cuando la HR se reduce a HR del 0%).

Los datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para el hidrato de la Forma monoclóhidrato 2 generalmente muestran una endotermia, interpretada como pérdida de agua del hidrato de la Forma 2, a temperaturas sólo ligeramente por encima de la temperatura ambiente. En un termograma de DSC de una muestra del hidrato de la Forma monoclóhidrato 2 cristalina, medido usando temperatura creciente partiendo de aproximadamente la temperatura ambiente, entre otras características térmicas, se observaron las siguientes endotermas (interpretadas para representar los eventos de pérdida de agua):

- (i) un primer evento de endoterma/pérdida de agua que tiene un comienzo de muy aproximadamente 49 °C (una endoterma "amplia", es decir, observada a un amplio intervalo de temperaturas partiendo de aproximadamente 49 °C y finalizando a una temperatura elevada, que representa posiblemente una pérdida de agua gradual, por ejemplo, de agua no ligada), y
- (ii) un segundo evento de endoterma/pérdida de agua que tiene un comienzo de muy aproximadamente 97 °C (una endoterma "más nítida", que representa posiblemente pérdida de agua ligada), aunque se aprecia que el final del primer evento de pérdida de agua normalmente se funde con en el comienzo del segundo evento de pérdida de agua.

Estas pérdidas de agua a baja temperatura pueden suponer riesgos en la capacidad de desarrollo del hidrato de la Forma monoclóhidrato 2 cristalina, en que, por ejemplo, probablemente sea menos adecuada que el anhidrato de la Forma 1 para la micronización (que puede calentar la sustancia farmacológica), y la micronización puede realizarse, por ejemplo, antes de la formulación de la sustancia farmacológica en una composición farmacéutica inhalable.

En comparación, el anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida cristalina típicamente muestra una temperatura de comienzo de fusión en su termograma de DSC de muy aproximadamente 190-210 °C o más (dependiendo de una diversidad de factores tales como el perfil de impureza, preparación de la muestra, micronización previa, etc.), y generalmente no tiene ningún evento término significativo (es decir, ningún evento térmico o eventos térmicos de poca importancia), a mas bajas temperaturas.

En estudios de sorción de vapor gravimétrica realizados a 25 °C, una muestras del anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato cristalina mostró una captación de humedad como sigue, medida como ganancia de peso en % sobre un intervalo de humedad relativa (HR) seleccionado como aumentos de HR: ganancia de aproximadamente el 0,5% en peso cuando la HR aumenta del 30% al 75%, y ganancia de aproximadamente el 1,0% a aproximadamente el 1,1% en peso cuando la HR aumenta del 30% al 90%. Esto parece mostrar que el anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato cristalina tiene una pequeña propensión, aunque no insignificante, a captar humedad a medida que aumenta la HR, a menos a 25 °C. En conjunto, se cree que el anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato cristalina es más adecuado que el hidrato de la Forma monoclóhidrato 2 cristalina, por ejemplo, para la micronización y/o para la formulación post-micronización en una composición farmacéutica inhalable.

El anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida cristalina puede caracterizarse, por ejemplo, por su espectro de difracción de polvo de rayos X (XRPD). Por ejemplo, se cree que la sal monoclóhidrato sólido preparada en el Ejemplo 1A2 (la síntesis mencionada en primer lugar en el presente documento) es el anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato cristalina, y su espectro de XRPD detallado se desvela al final del Ejemplo 1A2 (primera síntesis) del presente documento.

Se cree que los siguientes cuatro picos de XRPD del anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato cristalina distinguen particularmente al anhidrato de la Forma 1 del hidrato de la Forma 2: $5,1 \pm 0,1^\circ 2\theta$ (espaciamiento d aprox. 17,3 Å), $10,7 \pm 0,1^\circ 2\theta$ (espaciamiento d aprox. 8,3 Å), $23,1 \pm 0,1^\circ 2\theta$ (espaciamiento d aprox. 3,9 Å) y $23,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$ (espaciamiento d aprox. 3,8 Å), que son los valores de grados dos-theta indicados cuando el espectro de XRPD se mide con un difractor de polvo de rayos X usando radiación con Cu K α (cobre K-alfa), un tamaño de etapa de $0,0167^\circ 2\theta$ o menos, y un tiempo por etapa de 31,75 segundos o más. Los dos siguientes picos de XRPD adicionales del anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato cristalina también pueden distinguir parcialmente a este anhidrato de la Forma 1 del hidrato de la Forma 2: $10,3 \pm 0,1^\circ 2\theta$ (espaciamiento d aprox. 8,6 Å) y $17,56 \pm 0,1^\circ 2\theta$ (espaciamiento d aprox. 5,1 Å), que son los valores de grados dos-theta indicados cuando el espectro de XRPD se mide con un difractor de polvo de rayos X usando radiación con Cu K α (cobre K-alfa), un tamaño de etapa de $0,0167^\circ 2\theta$ o menos, y un tiempo por etapa de 31,75 segundos o más; sin embargo, se cree que hay salientes o picos de baja intensidad de otra forma en proximidad equitativamente íntima que hace que estos dos últimos picos mencionados realcen una distinción ligeramente menor que los cuatro primeros picos de XRPD mencionados del anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato cristalina.

Por el contrario, una muestra del hidrato de la Forma monoclóhidrato 2 cristalina menos preferida tenía un espectro de XRPD que comprendía picos sustancialmente a los siguientes valores de grados 2θ (grados 2-theta) y espaciamentos d: $3,9 \pm 0,1^\circ 2\theta$ (espaciamiento d aprox. 22,4 Å), $7,8 \pm 0,1^\circ 2\theta$ (espaciamiento d aprox. 11,4 Å), $8,9 \pm 0,1^\circ 2\theta$ (espaciamiento d aprox. 10,0 Å), $11,7 \pm 0,1^\circ 2\theta$ (espaciamiento d aprox. 7,6 Å), $13,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$ (espaciamiento d aprox. 6,6 Å), $13,9 \pm 0,1^\circ 2\theta$ (espaciamiento d aprox. 6,4 Å), $15,6 \pm 0,1^\circ 2\theta$ (espaciamiento d aprox. 5,7 Å), $16,0 \pm 0,1^\circ 2\theta$ (espaciamiento d aprox. 5,5 Å), $18,1 \pm 0,1^\circ 2\theta$ (espaciamiento d aprox. 4,9 Å), $19,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$ (espaciamiento d aprox. 4,6 Å), $20,7 \pm 0,1^\circ 2\theta$ (espaciamiento d aprox. 4,3 Å), $21,4 \pm 0,1^\circ 2\theta$ (espaciamiento d aprox. 4,2 Å), $22,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$ (espaciamiento d aprox. 3,9 Å), $22,9 \pm 0,1^\circ 2\theta$ (espaciamiento d aprox. 3,9 Å), $24,4 \pm 0,1^\circ 2\theta$ (espaciamiento d aprox. 3,6 Å) y $25,4 \pm 0,1^\circ 2\theta$ (espaciamiento d aprox. 3,5 Å), que son los valores de grados dos-theta indicados cuando el espectro de XRPD se mide con un difractor de polvo de rayos X usando radiación con Cu K α (cobre K-alfa), un tamaño de etapa de $0,0167^\circ 2\theta$ o menos, y un tiempo por etapa de 31,75 segundos o más. De estos picos del hidrato de la Forma 2, se cree que los siguientes tres picos de XRPD distinguen al hidrato de la Forma monoclóhidrato 2 cristalina del anhidrato de la Forma 1: $3,9 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $8,9 \pm 0,1^\circ 2\theta$ y $11,7 \pm 0,1^\circ 2\theta$, que son los valores de grados dos-theta indicados cuando el espectro de XRPD se mide con un difractor de polvo de rayos X usando radiación con Cu K α (cobre K-alfa), un tamaño de etapa de $0,0167^\circ 2\theta$ o menos y un tiempo por etapa de 31,75 segundos o más. Por lo tanto, en particular, el anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]octanoil)amino)benzamida cristalina puede caracterizarse por tener un espectro de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que comprende dos, tres o todos (por ejemplo, tres o todos, por ejemplo, todos) los siguientes picos sustancialmente a los siguientes valores de grados 2θ (grados dos-theta):

$5,1 \pm 0,1^\circ$, $10,7 \pm 0,1^\circ$, $23,1 \pm 0,1^\circ$, $23,5 \pm 0,1^\circ$,

en los que el espectro de XRPD se mide con un difractor de polvo de rayos X usando radiación con Cu K α (cobre K-alfa), un tamaño de etapa de $0,0167^\circ 2\theta$ o menos, y un tiempo por etapa de 31,75 segundos o más (y preferentemente usando una muestra montada en una placa de cera de silicio, por ejemplo, una placa de fondo cero de cera de silicio, y/o, por ejemplo, en forma de una capa de polvo). Como alternativa, el anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]octanoil)amino)benzamida cristalina puede caracterizarse por tener un espectro de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que comprende cuatro, cinco o todos (por ejemplo, cinco o todos, por ejemplo, todos) los siguientes picos sustancialmente a los siguientes valores de grados 2θ (grados dos-theta):

$5,1 \pm 0,1^\circ$, $10,3 \pm 0,1^\circ$, $10,7 \pm 0,1^\circ$, $17,5 \pm 0,1^\circ$, $23,1 \pm 0,1^\circ$, $23,5 \pm 0,1^\circ$,

en los que el espectro de XRPD se mide con un difractor de polvo de rayos X usando radiación con Cu K α (cobre K-alfa), un tamaño de etapa de $0,0167^\circ 2\theta$ o menos, y un tiempo por etapa de 31,75 segundos o más (y preferentemente usando una muestra montada en una placa de cera de silicio, por ejemplo, una placa de fondo cero de cera de silicio, y/o, por ejemplo, en forma de una capa de polvo). Como alternativa, el anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]octanoil)amino)benzamida cristalina puede caracterizarse por tener un espectro de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que comprende 6 o más, o 9 ó más, o 12 o más, o 15 o más, o todos, de los siguientes picos sustancialmente a los siguientes valores de grados 2θ (grados dos-theta):

$5,1 \pm 0,1^\circ$, $7,8 \pm 0,1^\circ$, $10,3 \pm 0,1^\circ$, $10,7 \pm 0,1^\circ$, $14,3 \pm 0,1^\circ$, $15,2 \pm 0,1^\circ$, $17,5 \pm 0,1^\circ$, $18,6 \pm 0,1^\circ$, $18,8 \pm 0,1^\circ$, $19,7 \pm 0,1^\circ$, $20,3 \pm 0,1^\circ$, $21,4 \pm 0,1^\circ$, $21,9 \pm 0,1^\circ$, $22,4 \pm 0,1^\circ$, $23,1 \pm 0,1^\circ$, $23,5 \pm 0,1^\circ$, $24,0 \pm 0,1^\circ$,

y en los que el espectro de XRPD también comprende dos, tres o todos (por ejemplo, tres o todos) los siguientes picos sustancialmente a los siguientes valores de grados 2θ (grados dos-theta):

$5,1 \pm 0,1^\circ$, $10,7 \pm 0,1^\circ$, $23,1 \pm 0,1^\circ$, $23,5 \pm 0,1^\circ$,

en los que el espectro de XRPD se mide con un difractor de polvo de rayos X usando radiación con Cu K α (cobre K-alfa), un tamaño de etapa de 0,0167° 2 θ o menos, y un tiempo por etapa de 31,75 segundos o más (y preferentemente usando una muestra montada sobre una placa de cera de silicio, por ejemplo, una placa de fondo cero de cera de silicio, y/o, por ejemplo, en forma de una capa de polvo).

- 5 Como alternativa o adicionalmente, el anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil}amino)benzamida cristalina puede caracterizarse, por ejemplo, por su espectro de infrarrojos (IR) en estado sólido.

10 El anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato puede caracterizarse, por ejemplo, por un espectro de IR en estado sólido (por ejemplo, medido usando un espectrómetro de FT-IR tal como un espectrómetro de FT-IR Nicolet Avatar 360, y/o, por ejemplo, medido a una resolución de 4 cm⁻¹ o a 2 cm⁻¹) que comprende 7 o más, o 10 o más, o 15 o más, o 18 o más, o todos, los siguientes picos:

3252, 2938, 2857, 1688, 1639, 1598, 1571, 1526, 1503, 1437, 1407, 1355, 1304, 1254, 1185, 1162, 1139, 1123, 1086, 1035, 1014, 988, 964, 860, 820 y 770 cm⁻¹, con una variación permitida para cada pico de ± 2 cm⁻¹ tal como ± 1 cm⁻¹, con la condición de que el espectro de IR comprenda un pico a 1639 (± 2 ó ± 1) cm⁻¹.

15 El espectro de IR en forma sólida del anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato incluye una banda a 1639 (± 2 o ± 1) cm⁻¹ que se cree que es capaz de distinguirse del espectro de IR del hidrato de la Forma monoclóhidrato 2 en forma sólida. El hidrato de la Forma monoclóhidrato 2 incluye una banda aparentemente característica a 1623 (± 2 o ± 1) cm⁻¹ que no está presente en el espectro de IR del anhidrato de la Forma 1. Por ejemplo, los picos del espectro de IR en forma sólida representativos de una muestra del hidrato de la Forma monoclóhidrato 2 incluyen: 3244, 2940, 2858, 1677, 1623, 1602, 1569, 1526, 1510, 1444, 1407, 1353, 1309, 1257, 1227, 1165, 1137, 1085, 1048, 1011, 995, 961 y 860 cm⁻¹ (siendo cada pico ± 2 o ± 1 cm⁻¹).

Como alternativa o adicionalmente, el anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil}amino)benzamida monoclóhidrato cristalina puede caracterizarse, por ejemplo, por su espectro de Raman en forma sólida.

25 El anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato puede caracterizarse, por ejemplo, por un espectro de Raman en forma sólida que comprende 5 o más, o 7 o más, o 10 o más, o todos, los siguientes picos:

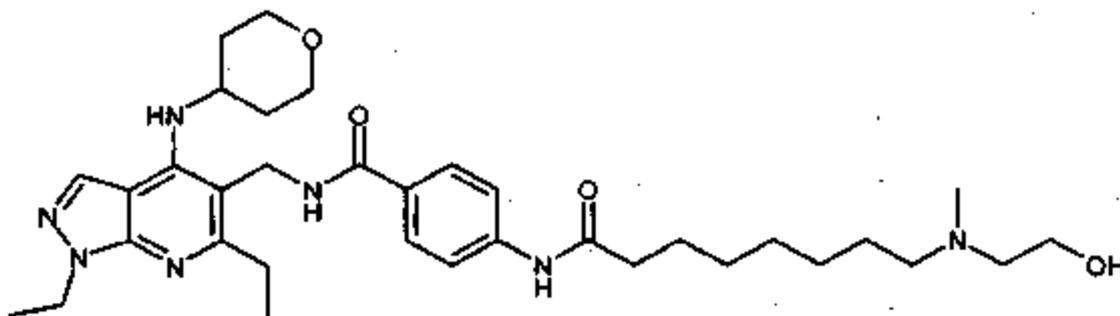
2937, 1671, 1643, 1608, 1563, 1502, 1439, 1343, 1304, 1253, 1191, 1123, 1015, 864 y 826 cm⁻¹, con una variación permitida para cada pico de ± 2 cm⁻¹ tal como ± 1 cm⁻¹, con la condición de que el espectro de Raman comprenda un pico a 1643 (± 2 o ± 1) cm⁻¹.

30 En comparación, los picos del espectro de Raman en forma sólida representativos de una muestra del hidrato de la Forma monoclóhidrato 2 incluyen:

2937, 1684, 1607, 1572, aprox. 1435 (ancho), 1353, 1312, 1255, 1227, 1191, 1126, 1081, 1011, 886, 824, 634, 515 y 332 cm⁻¹ (siendo cada pico ± 2 o ± 1 cm⁻¹).

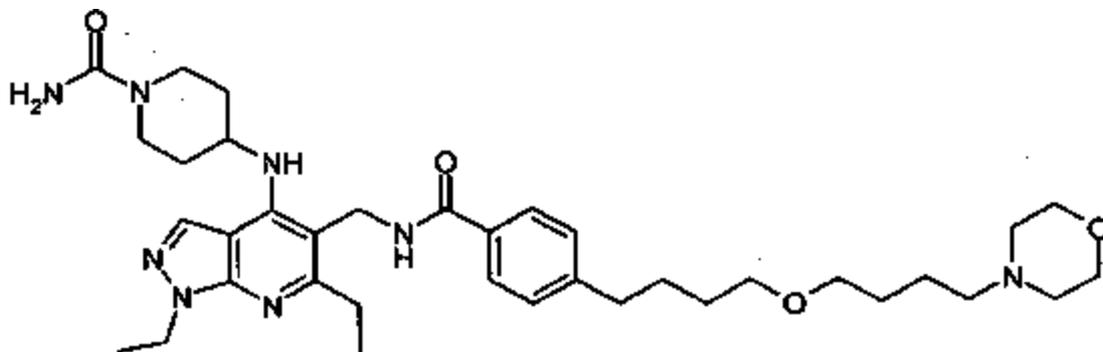
35 En una realización alternativa de la invención, el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo es, por ejemplo, una sal fosfato, fumarato (por ejemplo, hemifumarato o monofumarato, tal como hemifumarato), 1-hidroxi-2-naftoato ("xinafoato") (por ejemplo, mono- o di-1-hidroxi-2-naftoato, tal como mono-1-hidroxi-2-naftoato = mono-xinafoato), o (+)-canforsulfonato [por ejemplo (+)-10-canforsulfonato, o mono- o di-(+)-canforsulfonato, por ejemplo, mono- o di-(+)-10-canforsulfonato] de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil}amino)benzamida. Esta sal puede ser, por ejemplo, para administración por inhalación o intranasal, por ejemplo, a un mamífero tal como un ser humano.

40 En una realización separada alternativa de la invención, el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo no incluye, y/o no es, *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil}amino)benzamida, cuya fórmula es



, o una sal de la misma.

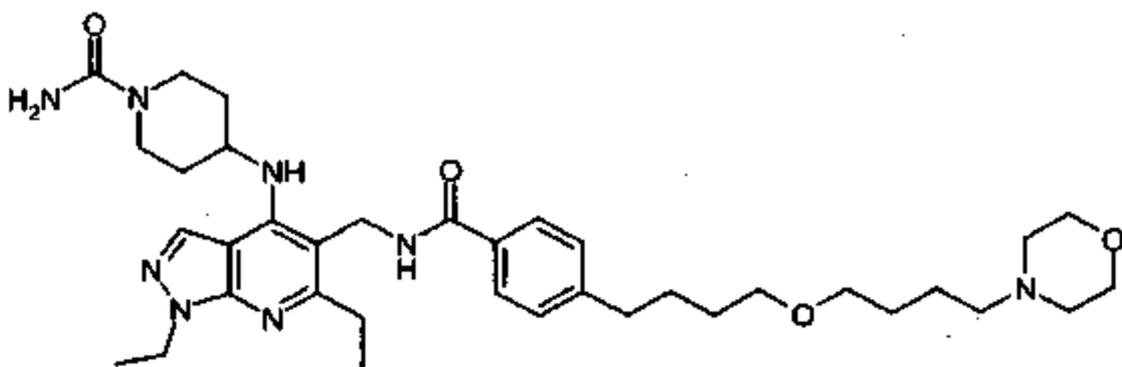
En una realización preferida de la invención, el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo es: 4-((1,6-dietil-5-(((4-(4-((4-morfolinil)butil)oxi)butil)fenil]carbonil)amino)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino)-1-piperidincarboxamida, cuya fórmula es



5

, o una sal de la misma (por ejemplo, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

En una realización separada alternativa de la invención, el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo no incluye, y/o no es, 4-((1,6-dietil-5-(((4-(4-((4-morfolinil)butil)oxi)butil)fenil]carbonil)amino)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino)-1-piperidincarboxamida, cuya fórmula es



10

, o una sal de la misma.

SALES, SOLVATOS, ISÓMEROS, FORMAS TAUTOMÉRICAS, PESOS MOLECULARES, ETC.

Debido a su uso potencial en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) son preferentemente farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de adición de ácidos, o con menor frecuencia (por ejemplo, si está presente un grupo C(O)OH en el compuesto), sales de adición de bases. En una realización, una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable se forma opcionalmente mezclando un compuesto de fórmula (I) con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, fórmico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico, 1-naftoico, 1-hidroxi-2-naftoico ("xinafoico"), salicílico, glutámico tal como L-glutámico, aspártico, *para*-toluenosulfónico, benzenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico tal como 2-naftalenosulfónico, naftalendisulfónico tal como 1,5-naftalendisulfónico, canforsulfónico (por ejemplo, 10-canforsulfónico), 1,2,4-*benzenotricarboxílico*, hidroxietilideno-1,1-difosfónico o hexanoico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para dar la sal que normalmente se aísla, por ejemplo, por cristalización y filtración. El disolvente orgánico usado en el procedimiento de formación de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables puede ser, por ejemplo, anhidro o contener agua. Dependiendo de las propiedades de y/o de lo adecuado que sea para su uso con el compuesto de fórmula (I), el disolvente orgánico puede seleccionarse, por ejemplo, entre metanol, etanol (por ejemplo, anhidro), n-propanol (propan-1-ol, por ejemplo, anhidro), isopropanol (IPA, propan-2-ol, por ejemplo, IPA sustancialmente anhidro o mezclas de IPA:agua tales como IPA que contiene agua aproximadamente al 1-2%), butanol, pentan-1-ol (por ejemplo, sustancialmente anhidro), acetato de etilo, metil isobutil cetona (MIBK), cloroformo, diclorometano, tolueno, o mezclas de los mismos. Un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable puede ser, por ejemplo: ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, 1-naftoico, 1-hidroxi-2-naftoico ("xinafoico"), glutámico tal como L-glutámico, *para*-toluenosulfónico, benzenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico tal como 2-

naftalenosulfónico, naftalendisulfónico tal como 1,5-naftalendisulfónico, canforsulfónico (por ejemplo, 10-canforsulfónico y/o (+)-canforsulfónico), 1,2,4-bencenotricarboxílico, o hidroxietilideno-1,1-difosfónico.

Una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede comprender o ser, por ejemplo, una sal bromhidrato (por ejemplo, monobromhidrato o dibromhidrato), clorhidrato (por ejemplo, monoclorhidrato o diclorhidrato), sulfato, nitrato, fosfato, succinato (por ejemplo, hemisuccinato), maleato, formiato, acetato, propionato, fumarato (por ejemplo, hemi-fumarato), citrato, tartrato, lactato, benzoato, 1-naftoato, 1-hidroxi-2-naftoato ("xinafoato") (por ejemplo, mono-1-hidroxi-2-naftoato), salicilato, glutamato tal como L-glutamato, aspartato, *para*-toluenosulfonato (por ejemplo, mono- o di- *para*-toluenosulfonato), bencenosulfonato, metanosulfonato (por ejemplo, mono- o di-metanosulfonato), etanosulfonato, naftalenosulfonato (por ejemplo, 2-naftalenosulfonato), naftalendisulfonato (por ejemplo, 1,5-naftalendisulfonato), canforsulfonato (por ejemplo, 10-canforsulfonato y/o (+)-canforsulfonato, por ejemplo, mono-(+)-10-canforsulfonato), 1,2,4-bencenotricarboxilato, hidroxietilideno-1,1-difosfonato o hexanoato.

En una realización, una sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable se forma opcionalmente por reacción de un compuesto de fórmula (I) con una base inorgánica u orgánica adecuada (por ejemplo, trietilamina, etanolamina, trietanolamina, colina, arginina, lisina o histidina), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para dar la sal de adición de bases que normalmente se aísla, por ejemplo, por cristalización y filtración.

Otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de metales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos farmacéuticamente aceptables tales como sales de sodio, potasio, calcio o magnesio; en particular, sales de metales farmacéuticamente aceptables de uno o más restos de ácido carboxílico que pueden estar presentes en el compuesto de fórmula (I).

Otras sales que no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, oxalatos o trifluoroacetatos, pueden usarse, por ejemplo, en el aislamiento de compuestos de la invención, y se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La invención incluye dentro de su alcance todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas de las sales de los compuestos de fórmula (I).

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

Ciertos compuestos o sales incluidas en la presente invención pueden estar presentes en forma de isómeros. La presente invención incluye dentro de su alcance todos dichos isómeros, incluyendo racematos, enantiómeros y mezclas de los mismos. En los compuestos o sales, composiciones farmacéuticas, usos, procedimientos de tratamiento/profilaxis, procedimientos de preparación, etc. de acuerdo con la presente invención, en los que se describe o reivindica una configuración isomérica definida, por ejemplo, configuración estereoquímica, la invención incluye una mezcla que comprende (a) un componente principal del compuesto o sal que está en la configuración descrita o reivindicada, junto con (b) uno o más componentes secundarios del compuesto o sal de configuración descrita o reivindicada. Preferentemente, en dicha mezcla, el componente principal del compuesto o sal que está en la configuración descrita o reivindicada representa el 70% o más, o el 75% o más, más preferentemente el 85% o más, aún más preferentemente el 90% o más, todavía más preferentemente el 95% o más, y todavía más preferentemente el 98% o más, de la cantidad total de compuesto o sal presente en la mezcla en una base de molaridad.

El porcentaje de un componente isomérico/estereoquímico en una mezcla de diferentes componentes isoméricos/estereoquímicos, y si es apropiado excesos enantioméricos y/o diastereoméricos, puede medirse usando técnicas conocidas en la técnica. Dichos procedimientos incluyen los siguientes:

(1) Medición usando espectroscopía de RMN (por ejemplo, RMN ¹H) en presencia de un agente quiral. Puede medirse un espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) (preferentemente un espectro de RMN ¹H, y/o un espectro de RMN en fase de solución, por ejemplo, en disolvente CDCl₃ o D₆-DMSO) de la mezcla compuesto/sal en presencia de un agente quiral adecuado que "escinde" los picos de RMN de un átomo dado en diferentes isómeros en diferentes posiciones de picos. El agente quiral puede ser: i) un reactivo ópticamente puro que reacciona con el compuesto/sal, por ejemplo, para formar una mezcla de diastereómeros, ii) un disolvente quiral, iii) una molécula quiral que forma una especie transitoria (por ejemplo, especies diastereoméricas) con el compuesto/sal, o iv) un reactivo de desplazamiento quiral. Véase, por ejemplo, J. March, "Advanced Organic Chemistry", 4^a ed., 1992, páginas 125-126 y refs. 138-146 citadas en ese documento. Un reactivo de desplazamiento quiral puede ser un reactivo de desplazamiento de lantánido quiral tal como tris[3-trifluoroacetil-*d*-canforato]europio (III) u otros, como se describe en Morrill, "Lanthanide Shift Reagents in Stereochemical Analysis", VCH, Nueva York, 1986. Sea cual sea el agente quiral que se use, normalmente las integrales relativas (intensidades) para los picos de RMN de un átomo o grupo dado en diferentes isómeros puede proporcionar una medición de las cantidades relativas de cada isómero presente.

(2) Medición usando cromatografía quiral, especialmente a una escala analítica. Puede usarse una columna quiral adecuada que separa los diferentes componentes isoméricos para realizar la separación, por ejemplo

usando cromatografía de gas o líquida tal como HPLC, y/o, por ejemplo, a una escala analítica. Los picos para cada isómero puede integrarse (área bajo cada pico); y una comparación o relación de las integrales para los diferentes isómeros puede dar una medición del porcentaje de cada componente isomérico presente. Véase, por ejemplo: "Chiral Chromatography", Separation Science Series Author: T.E. Beesley y R.P.W. Scott, John Wiley y Sons, Ltd., Chichester, Reino Unido, 1998. Libro electrónico ISBN: 0585352690, Libro ISBN: 0471974277.

(3) La separación de mezclas diastereoméricas pre-existentes que son compuestos/sales de la invención puede conseguirse (normalmente de forma directa, sin derivatización) usando técnicas de separación tales como cromatografía de gas o líquida. Las relaciones y/o excesos diastereoméricos pueden obtenerse, por lo tanto, por ejemplo, a partir de las áreas relativas de los picos o masas relativas separadas.

(4) Conversión con un agente quiral/ópticamente activo y posterior separación de los isómeros resultantes, por ejemplo, diastereómeros. La conversión puede realizarse por derivatización de un grupo derivatizable (por ejemplo, -OH, -NHR) del compuesto/sal con un grupo de derivatización ópticamente activo (por ejemplo, cloruro de ácido o anhídrido de ácido ópticamente activo); o puede realizarse por formación de una sal de adición de ácidos o bases del compuesto por tratamiento del compuesto con un ácido o base ópticamente activa, tal como ácido + o -di-para-toluoltartárico. Después de la derivatización, la separación de los isómeros resultantes, por ejemplo, diastereómeros, puede realizarse usando cromatografía de gas o líquida (normalmente no quiral); o (especialmente con sales isoméricas) puede realizarse por cristalización selectiva de una sola sal isomérica, por ejemplo, diastereomérica. La determinación de las relaciones y/o excesos isoméricos puede realizarse usando áreas de picos de cromatografía o mediciones de masa de cada isómero separado.

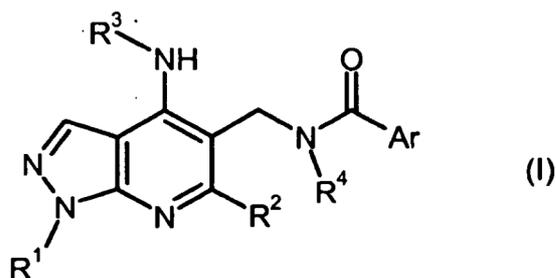
Véase, por ejemplo, J. March, "Advanced Organic Chemistry", 4ª ed., 1992, páginas 120-121 y 126, y refs. 105-115 y 147-149 citadas en ese documento.

(5) Medición de la actividad óptica [alfa] de la mezcla y comparación con la actividad óptica del isómero puro [alfa]_{máx} si está disponible (por ejemplo, véase J. March, "Advanced Organic Chemistry", 4ª ed., 1992, página 125 y refs. 138-139 citadas en ese documento). Esto asume una relación sustancialmente lineal entre [alfa] y concentración.

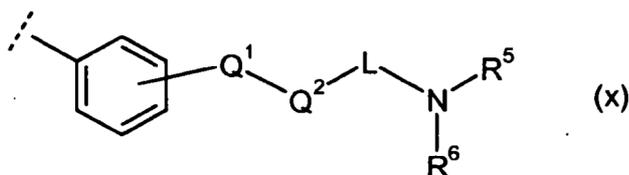
Algunos de los grupos, por ejemplo, sistemas de anillos heteroaromáticos, incluidos en los compuestos de fórmula (I) o sus sales, pueden existir en una o más formas tautoméricas. La presente invención incluye dentro de su alcance todas dichas formas tautoméricas, incluyendo mezclas.

RUTAS DE PROCEDIMIENTO SINTÉTICO

Los siguientes procedimientos no limitantes pueden usarse de forma general para preparar los compuestos de fórmula (I):



en la que Ar tiene la sub-fórmula (x):



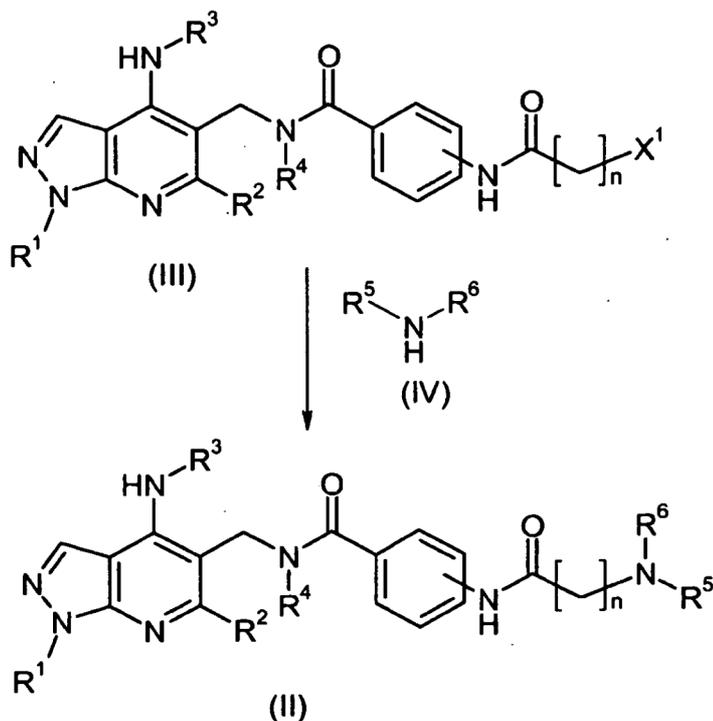
Algunos de los siguientes procedimientos sintéticos pueden ejemplificarse para compuestos de Fórmula (I) con particular grupos Ar (en particular, realizaciones dentro de la sub-fórmula de Ar (x)) y/o con patrones de sustitución particulares, por ejemplo valores particulares de Q¹ y Q² y L. Sin embargo, es probable que al menos algunos de estos procedimientos puedan usarse con la modificación o modificaciones apropiadas, por ejemplo una modificación o modificaciones de los materiales de partida y reactivos, modificación o modificaciones que puede ser exhaustivas,

para fabricar otros compuestos de Fórmula (I).

Procedimiento 1A

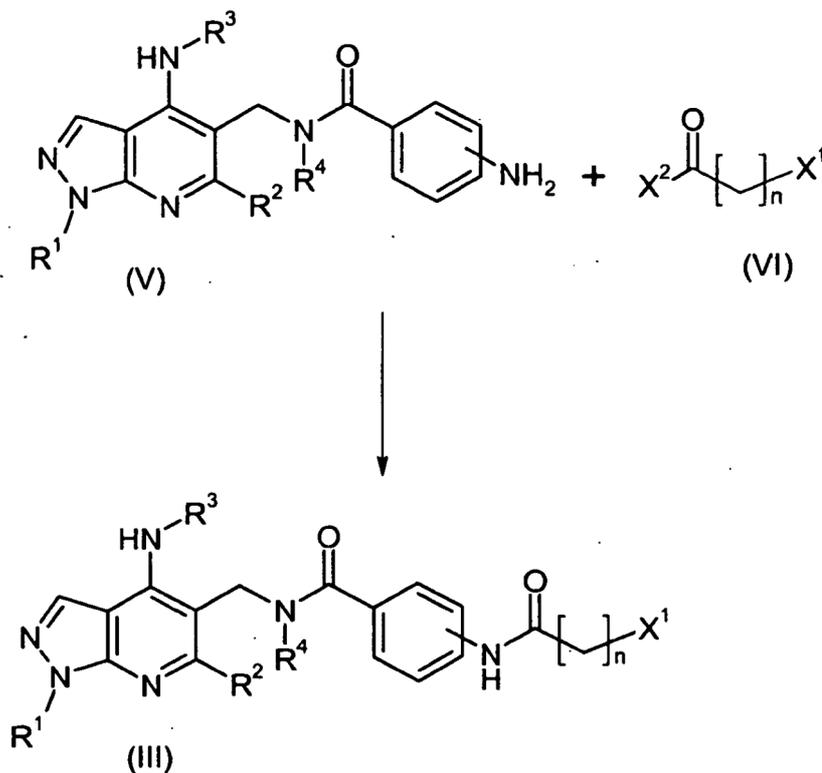
(Por ejemplo, los compuestos o sales cuyos nombres y/o estructuras químicas se dan y que son los productos de Ejemplos 1A1, 1A2, 1A3, 1B, 1C, 1D, 1E, 1F, 1G, 1H1, 1H2, 1J1, 1J2, 3, 4, 9, 11, 12, 17,18, 25, 26 y 29 a 34, pueden prepararse opcionalmente mediante este Procedimiento 1A).

Los compuestos de fórmula (II), que son compuestos de fórmula (I) en la que Ar tiene la sub-fórmula (x), Q¹ es NH, Q² es -C(O)-, y L es (CH₂)_n, en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, y n son como se definen en el presente documento, o sales de los mismos, pueden prepararse por reacción (sustitución) de un compuesto de fórmula (III), en la que X¹ es un grupo saliente adecuado, tal como mesilato (metanosulfonato), tosilato (*p*-toluenosulfonato) o un átomo de halógeno, en particular un átomo de halógeno tal como, preferentemente, un átomo de bromo, y en la que R¹, R², R³, R⁴ y n son como se definen en el presente documento, por una amina de fórmula (IV), en la que R⁵ y R⁶ son como se definen en el presente documento. Las condiciones adecuadas para la reacción incluyen calentamiento en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, en presencia de una base adecuada (por ejemplo, una base que tiene una baja nucleofilia de manera que no desplaza sustancialmente el grupo saliente X¹), tal como *N,N*-diisopropiletilamina, por ejemplo calentamiento a una temperatura adecuada, tal como a aproximadamente 70-90 °C por ejemplo a aproximadamente 80-85 °C. Las condiciones alternativas incluyen calentamiento por irradiación con microondas en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a aproximadamente 140 °C.



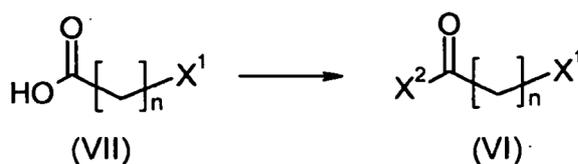
En general, las aminas de fórmula (IV) están disponibles en el mercado (por ejemplo, en algunos casos de Aldrich), se conocen en la bibliografía, o pueden prepararse, por ejemplo, por medios convencionales.

Los compuestos de fórmula (III), en la que R¹, R², R³, R⁴, X¹, y n son como se definen en el presente documento (en particular, en la que X¹ = Br), típicamente pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (V), en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en el presente documento, por reacción con un agente de acilación (VI) adecuado, en la que X¹ y n son como se definen en el presente documento (en particular, en la que X¹ = Br) y X² representa un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro o bromo, preferentemente un átomo de cloro. Las condiciones adecuadas incluyen realizar la reacción en un disolvente anhidro adecuado, tal como diclorometano o cloroformo, en presencia de una base adecuada, tal como *N,N*-diisopropiletilamina o trietilamina, a una temperatura adecuada, tal como de 0 °C a temperatura ambiente, y adecuadamente en atmósfera de nitrógeno.



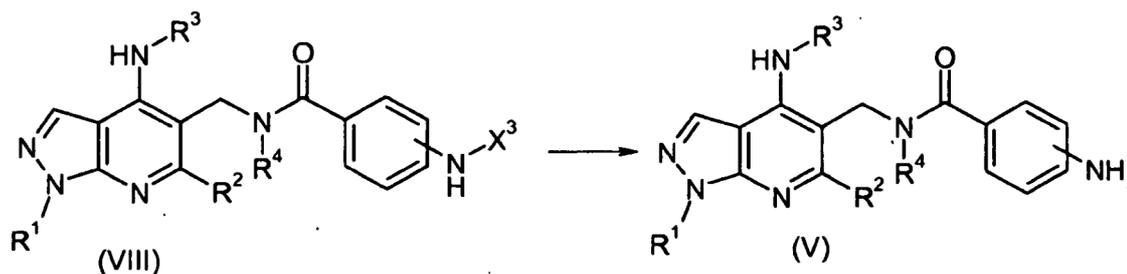
5

Los compuestos de fórmula (VI), en la que X^1 , X^2 y n son como se definen en el presente documento, pueden prepararse, típicamente, a partir de compuestos de fórmula (VII), en la que X^1 y n son como se definen en el presente documento (en particular, en la que $X^1 = \text{Br}$), por reacción con por ejemplo cloruro de tionilo (para $X^2 = \text{Cl}$), cloruro de fosforilo (para $X^2 = \text{Cl}$), o bromuro de fosforilo (para $X^2 = \text{Br}$) (preferentemente cloruro de tionilo para $X^2 = \text{Cl}$), u otros reactivos adecuados, por ejemplo como se describe en R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª Ed, Wiley, 1999. Las condiciones adecuadas para $X^2 = \text{Cl}$ incluyen el uso de cloruro de tionilo, por ejemplo a temperatura ambiente, opcionalmente en un disolvente orgánico aprótico no acuoso (por ejemplo, anhidro) adecuado, tal como tolueno.



10

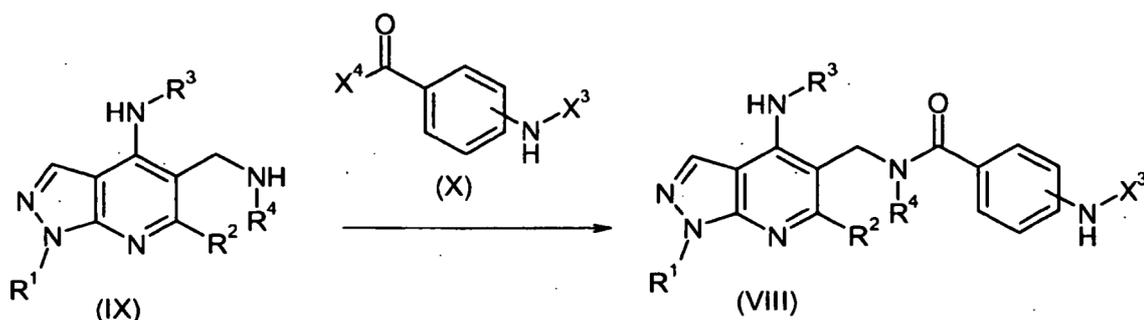
Los compuestos de fórmula (V), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en el presente documento, pueden prepararse, de forma general, a partir de compuestos de fórmula (VIII), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en el presente documento, y X^3 es a grupo protector, por desprotección.



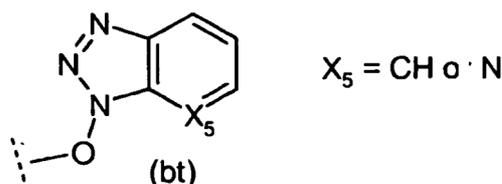
15 X^3 puede ser un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo como se describe en T.W. Greene y P.G.M Wuts

Protecting Groups in Organic Synthesis, Wiley 1999. Adecuadamente, X^3 es terc-butoxicarbonilo ('BOC'). Cuando X^3 es el grupo protector BOC, pueden usarse procedimientos convencionales (por ejemplo, como se describe en Greene) para la reacción de desprotección (VIII) a (V), por ejemplo tratamiento con una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano, tal como HCl 4 M en 1,4-dioxano, por ejemplo a temperatura ambiente.

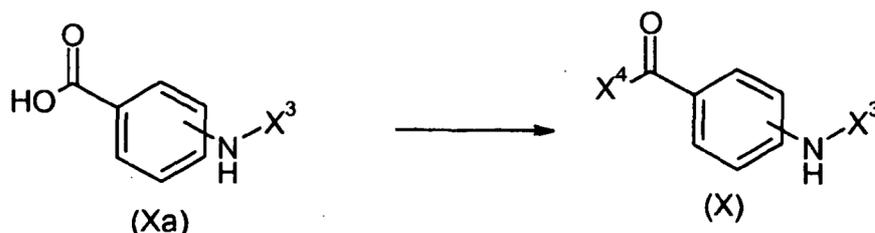
- 5 Los compuestos de fórmula (VIII), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en el presente documento, y X^3 es un grupo protector tal como BOC, pueden prepararse típicamente por reacción entre compuestos de fórmula (IX), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en el presente documento, y compuestos de fórmula (X) en la que X^3 es como se define en el presente documento, tal como BOC, y X^4 es un grupo saliente adecuado.



- 10 El compuesto activado (el compuesto de fórmula (X)) puede ser, por ejemplo, un éster activado y X^4 el grupo saliente del mismo. Por ejemplo, el grupo saliente X^4 puede ser de sub-fórmula (bt):



El compuesto activado de fórmula (X), por ejemplo en la que X^4 es de sub-fórmula (bt), puede formarse a partir del ácido carboxílico de fórmula (Xa), en la que X^3 es como se define en el presente documento, tal como BOC:



- 15 En una realización el compuesto activado de fórmula (X) en la que X^4 es de sub-fórmula (bt) se forma a partir del ácido carboxílico de fórmula (Xa) mediante la siguiente reacción (a). En esta reacción (a), el ácido carboxílico (Xa) se hace reaccionar con una carbodiimida di-sustituída orgánica adecuada, tal como 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida [llamada también 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida] o una sal de la misma, tal como la sal clorhidrato de la misma (EDC), o tal como *N,N*-diclohexilcarbodiimida (DCC), seguido de reacción del producto resultante con 1-hidroxibenzotriazol (cuando X_5 es CH) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (cuando X_5 es N). En una realización, esta reacción (a), para formar (X) en la que X^4 es de sub-fórmula (bt) a partir de (Xa), se realiza en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo un disolvente orgánico aprótico (preferentemente anhidro) tal como *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo, por ejemplo en condiciones anhidras y/o por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente (por ejemplo, de aproximadamente 18 a aproximadamente 25 °C). En una realización opcional, esta reacción (a) se realiza en presencia de una base de amina terciaria tal como *N,N*-diisopropiletilamina (Pr_2NEt = DIPEA). En otra realización, el compuesto activado de fórmula (X) en la que X^4 es de sub-fórmula (bt) se forma a partir del ácido carboxílico de fórmula (Xa) mediante la siguiente reacción (b). En la reacción (b), el ácido carboxílico (Xa) se hace reaccionar con un agente de acoplamiento adecuado basado en 1-hidroxibenzotriazol o basado en 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, tal como (i), (ii), (iii) o (iv):

(i) hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (denominado también HBTU; cuando X_2 es

CH), o

(ii) tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU; cuando X_2 es CH), o

(iii) hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, cuando X_2 es N), o

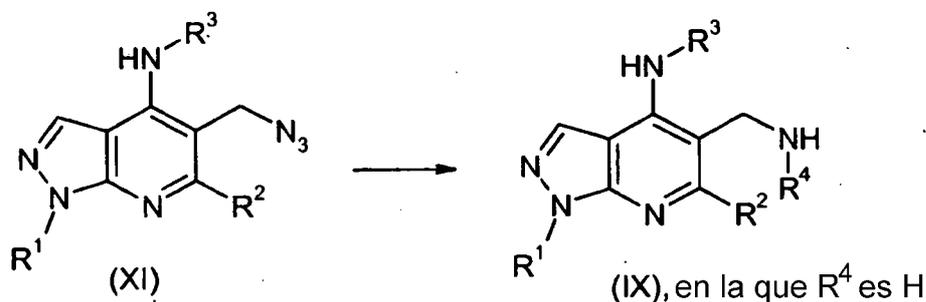
(iv) hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-trispirrolidinofosfonio (PyBOP; cuando X_2 es CH)).

- 5 En una realización opcional, esta reacción (b), para formar (X) en la que X^4 es de sub-fórmula (bt) a partir de (Xa), se realiza en presencia de una base de amina terciaria tal como *N,N*-diisopropiletilamina (${}^1\text{Pr}_2\text{NEt}$ = DIPEA). En una realización, esta reacción (b) normalmente se realiza en presencia de un disolvente tal como un disolvente orgánico aprótico (por ejemplo, un disolvente anhidro) tal como *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo, por ejemplo en condiciones anhidras y/o a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente (por ejemplo, de aproximadamente 18 a aproximadamente 25 °C).

10 En una realización alternativa, un compuesto activado de fórmula (X) es el producto (aducto) formado a partir de la reacción del ácido carboxílico de fórmula (Xa) con una carbodiimida di-sustituída orgánica adecuada (por ejemplo, $\text{R}'\text{-N}=\text{C}=\text{N}-\text{R}''$) [en la que la carbodiimida puede ser, por ejemplo, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o una sal de la misma, tal como la sal clorhidrato de la misma (EDC), o dicitohexilcarbodiimida (DCC)]. En este caso, en el que el compuesto activado de fórmula (X) es el aducto ácido carboxílico-carbodiimida, X^4 es $-\text{O}-\text{C}(\text{NHR}')=\text{N}-\text{R}''$ o $-\text{O}-\text{C}(\text{NHR}'')=\text{N}-\text{R}'$. Esta es la situación por ejemplo cuando la carbodiimida se hace reaccionar con el ácido carboxílico (Xa) sin que esté presente 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol. En una realización, esta reacción se realiza en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo un disolvente orgánico aprótico (preferentemente anhidro) tal como *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo, por ejemplo en condiciones anhidras y/o por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente (por ejemplo, de aproximadamente 18 a aproximadamente 25 °C). En una realización opcional, esta reacción (a) se realiza en presencia de una base de amina terciaria tal como *N,N*-diisopropiletilamina (${}^1\text{Pr}_2\text{NEt}$ = DIPEA).

25 En otra realización alternativa, el compuesto activado de fórmula (X) es por ejemplo el cloruro de ácido (en el que X^4 es Cl). En una realización, este cloruro de ácido se forma, por ejemplo, a partir del ácido carboxílico (Xa) correspondiente (a) por reacción con cloruro de tionilo, en un disolvente orgánico tal como cloroformo o sin disolvente, o (b) por reacción con cloruro de oxalilo en *N,N*-dimetilofrmamida (por ejemplo, DMF catalítica en diclorometano o en un disolvente de DMF). Cuando se usa un cloruro de ácido dentro de la fórmula (X) para preparar el compuesto de fórmula (VIII), la reacción con amina (IX) normalmente se realiza en presencia de una base de amina terciaria, tal como *N,N*-diisopropiletilamina (${}^1\text{Pr}_2\text{NEt}$ = DIPEA) y/o en un disolvente orgánico aprótico adecuado (por ejemplo, disolvente anhidro) tal como acetonitrilo o diclorometano, por ejemplo a temperatura ambiente (por ejemplo, de aproximadamente 18 a aproximadamente 25 °C). Nota: este procedimiento con cloruro de ácido puede que no sea ideal para compuestos protegidos con Boc.

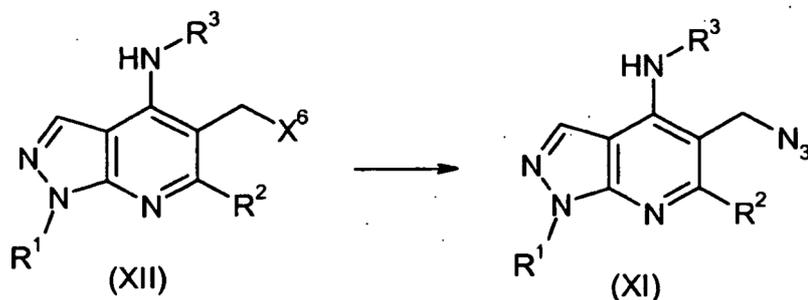
35 Los compuestos de fórmula (IX), en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en el presente documento y R^4 representa hidrógeno, pueden prepararse por hidrogenación de un compuesto de azida de fórmula (XI), en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en el presente documento, en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de paladio, por ejemplo paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado, tal como etanol, por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente:



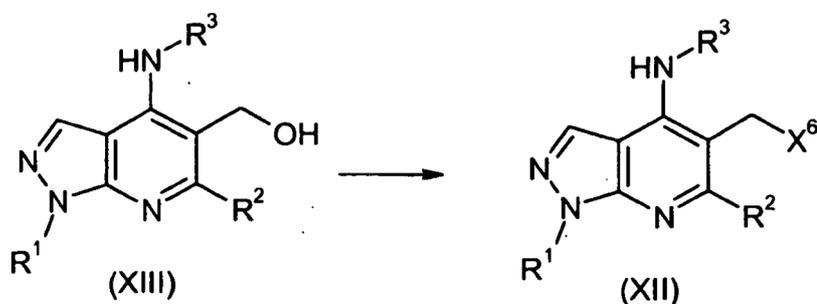
40 Los compuestos de fórmula (XI), en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en el presente documento, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XII), en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en el presente documento y en la que X^6 es un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, mesilato (metanosulfonato), tosilato (p-toluenosulfonato), o triflato (trifluorometanosulfonato) (adecuadamente un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro).

45 Por ejemplo, los compuestos de fórmula (XII), por ejemplo en la que X^6 es Cl, pueden hacerse reaccionar con una sal de azida, tal como azida de sodio, litio o potasio, en un disolvente adecuado, tal como dimetilsulfóxido, tal como DMSO seco, por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente, para dar compuestos de

fórmula (XI).



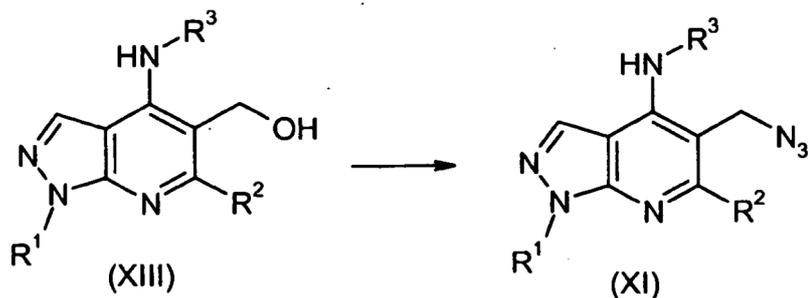
Los compuestos de fórmula (XII) o sales de adición de ácidos de los mismos (por ejemplo, sulfonato tal como una sal benzenosulfonato o metanosulfonato del mismo), en la que R^1 , R^2 y R^3 y X^6 son como se definen en el presente documento (por ejemplo, en la que X^6 es Cl, mesilato, tosilato o triflato), pueden prepararse por reacción de compuestos de fórmula (XIII), en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en el presente documento, con un reactivo adecuado, tal como cloruro de tionilo (para cuando X^6 es Cl), cloruro de oxalilo (para cuando X^6 es Cl), cloruro de metanosulfonylo o anhídrido metanosulfónico (para cuando X^6 es mesilato), o cloruro de *para*-toluenosulfonylo o anhídrido *para*-toluenosulfónico (para cuando X^6 es tosilato), preferentemente cloruro de tionilo. Las condiciones adecuadas, para cuando X^6 es Cl, incluyen hacer reaccionar con cloruro de tionilo en un disolvente orgánico aprótico no acuoso (por ejemplo, anhídrido) adecuado, tal como tolueno o anisol (metoxibenceno), por ejemplo con calentamiento hasta aprox. 60-90 °C, tal como hasta aprox. 85 °C (por ejemplo, con tolueno), o por ejemplo a 20 ± 5 °C (por ejemplo, con anisol), y opcionalmente también en presencia de un arilo anhídrido (por ejemplo, fenilo), alquilo (por ejemplo, metilo) o ácido trifluorometil sulfónico, tal como ácido benzenosulfónico o ácido metanosulfónico (por ejemplo, para preparar el sulfonato, tal como la sal benzenosulfonato de (XII), por ejemplo cuando X^6 es Cl, por ejemplo para intentar mejorar la estabilidad del cloruro "benílico"). Las condiciones alternativas incluyen hacer reaccionar compuestos de fórmula (XIII) con cloruro de tionilo y ácido metanosulfónico o ácido benzenosulfónico en un disolvente orgánico aprótico no acuoso (por ejemplo, anhídrido) adecuado, tal como diclorometano, por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente.



Preferentemente, en el procedimiento, el compuesto de fórmula (XII) o la sal de adición de ácidos del mismo (por ejemplo, sulfonato tal como la sal benzenosulfonato o metanosulfonato del mismo, y/o por ejemplo cuando X^6 es Cl) no está aislado. En lugar de ello, preferentemente se deja en solución, opcionalmente con intercambio parcial o total de disolventes. La solución del compuesto de fórmula (XII) o la sal de adición de ácidos del mismo (por ejemplo, cuando X^6 es Cl) puede hacerse reaccionar directamente en la siguiente etapa.

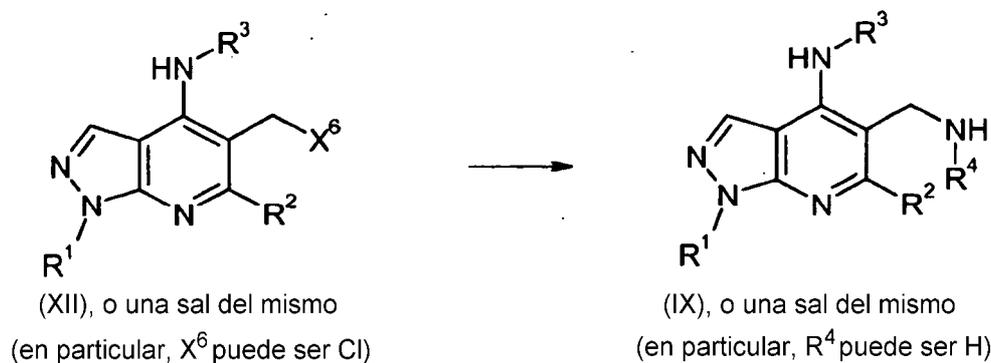
Como alternativa, los compuestos de fórmula (XI) en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en el presente documento pueden prepararse directamente a partir de los compuestos de fórmula (XIII) en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en el presente documento.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XIII) con una sal de azida, por ejemplo azida sódica, en presencia de un agente de halogenación tal como tetrabromuro de carbono y una fosfina tal como trifenilfosfina en las condiciones adecuadas, tal como *N,N*-dimetilformamida, por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como entre 0 °C y temperatura ambiente (véase, por ejemplo Toyota y col. *Journal of Organic Chemistry*, 2000, 65(21), 7110-7113).



Esta ruta, de (XIII) a (XI) directamente, puede ser adecuada para cuando R^3 es un grupo que contiene urea [tal como un grupo *N*-amino-carbonil-piperidinilo o *N*-aminocarbonil-pirrolidinilo dentro de la sub-fórmula (bb) o (aa), es decir, en la que NHR^3 es de sub-fórmula (k2) o (k3)], porque se observa que estos grupos R^3 que contienen urea puede
5 que no sean tolerantes del cloruro de tionilo que puede usarse para convertir (XIII) en (XII) en la que X^6 es Cl y después a (XI).

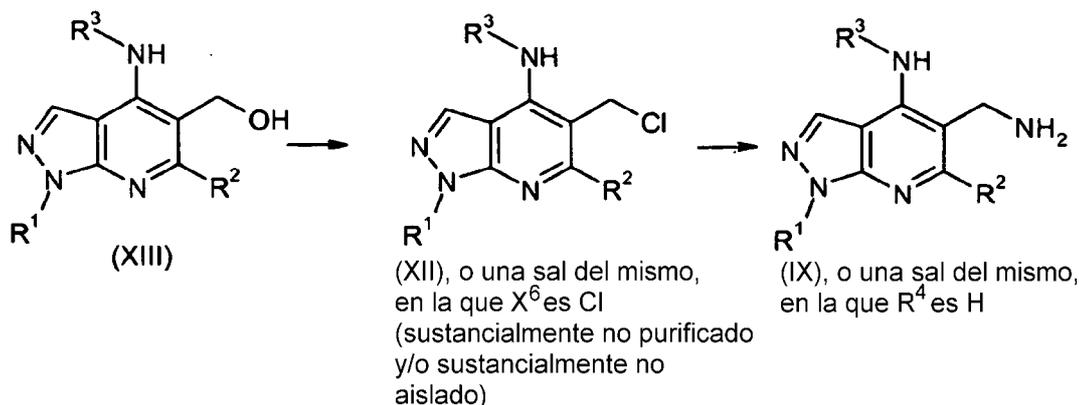
En otra realización alternativa de particular interés, un compuesto de amina de fórmula (IX) o una sal del mismo (por ejemplo, sal HCl del mismo), en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en el presente documento y R^4 es como se define en el presente documento (en particular, cuando R^4 es un átomo de hidrógeno), puede prepararse
10 normalmente directamente a partir de un compuesto de fórmula (XII) o una sal de adición de ácidos del mismo, en la que R^1 , R^2 y R^3 y X^6 son como se definen en el presente documento, sin convertirlo primero a un compuesto de azida de fórmula (XI). Por ejemplo, en el compuesto (XII) o la sal de adición de ácidos del mismo, X^6 puede ser, en particular, un átomo de cloro. Cuando X^6 es un átomo de cloro, una sal de adición de ácido adecuada, tal como una sal arilsulfonato, alquilsulfonato o trifluorometilsulfonato (en particular, una sal bencenosulfonato o metanosulfonato)
15 del compuesto de fórmula (XII) puede usarse por ejemplo, en particular cuando R^1 y R^2 son etilo y cuando R^3 es de la sub-fórmula (h), que es cuando R^3 es tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo.



Esta reacción, de convertir el compuesto (XII) o la sal de adición de ácidos del mismo (por ejemplo, sulfonato tal como sal bencenosulfonato) en el compuesto de amina (IX) o la sal del mismo (por ejemplo, sal HCl), puede realizarse, por ejemplo, en las condiciones adecuadas, por ejemplo por reacción de un compuesto de fórmula (XII) o una sal de adición de ácidos del mismo con un agente de aminación. Cuando R^4 representa un átomo de hidrógeno, y opcionalmente por ejemplo cuando X^6 es un átomo de cloro, puede usarse un agente de aminación adecuado, por ejemplo una hexametildisilazida de metal alcalino, tal como hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio o hexametildisilazida de potasio (en particular, hexametildisilazida de litio), en un disolvente orgánico adecuado (aprótico), no acuoso y no alcohol, (por ejemplo, disolvente anhidro) tal como tetrahidrofurano (THF), por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 °C, por ejemplo aprox. 30-45 °C o aprox. 30-40 °C. El compuesto (XII) o la sal del mismo se añade adecuadamente lentamente a una mezcla o solución de la hexametildisilazida de metal alcalino (por ejemplo, hexametildisilazida de litio) en el disolvente orgánico aprótico (por ejemplo, THF), para intentar minimizar la alquilación de cualquier amina desprotegida *in situ* (IX) por el compuesto (XII) o la sal del mismo. La reacción con el agente de aminación adecuado (por ejemplo, con la hexametildisilazida de metal alcalino) va seguida adecuadamente de tratamiento con un ácido acuoso, tal como ácido clorhídrico acuoso (por ejemplo, 2-10 M, por ejemplo aproximadamente 5 M), por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como de 0 °C a temperatura ambiente, por ejemplo a 5-15 °C o aprox. 10 °C. En una realización particular, una solución de la amina (IX) producida o la sal de la misma en un disolvente orgánico (adecuadamente en un disolvente orgánico que tiene una baja miscibilidad en agua, tal que comprende 2-metil-THF o una mezcla de *sec*-butanol y isopropanol) se extrae con una base acuosa, tal como solución de NaOH concentrada (por ejemplo,
20
25
30
35

aprox. 32% p/p), para formar el compuesto de amina (IX) como la "base libre". Opcionalmente, una sal de adición de mono-ácido, por ejemplo monoclorhidrato, de la amina (IX) puede formarse mezclando el compuesto de amina (IX) como "base libre" (por ejemplo, en un disolvente orgánico tal que comprende 2-metil-THF o una mezcla de sec-butanol y isopropanol) con aproximadamente 1 equivalente (por ejemplo, 1,03 equiv.) de un ácido adecuado, tal como HCl (por ejemplo, ácido clorhídrico acuoso tal como HCl ac. concentrado, por ejemplo HCl ac. aprox. 36% p/p), preferentemente en condiciones tal es que la sal de adición de mono-ácido, por ejemplo monoclorhidrato, de la amina (IX) cristaliza en el disolvente orgánico presente.

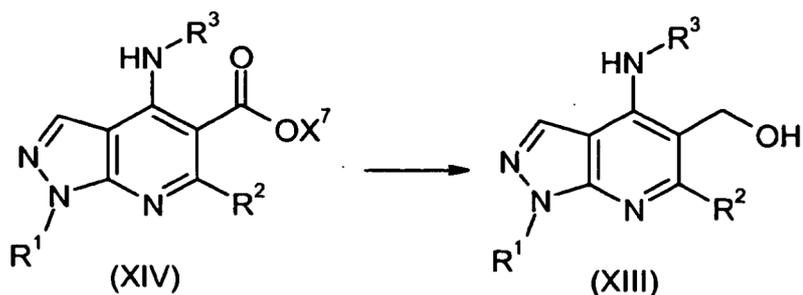
En una realización particular simplificada de la conversión del compuesto (XII) o una sal del mismo en el compuesto de amina (IX) o una sal del mismo, cuando X^6 es un átomo de cloro en el compuesto de fórmula (XII) y cuando R^4 es un átomo de hidrógeno en el compuesto de fórmula (IX), el compuesto de alcohol precursor de fórmula (XIII) o una sal del mismo se convierte en la amina de fórmula (IX) o una sal de la misma, a través del compuesto de fórmula (XII) o una sal del mismo, sin purificar sustancialmente y/o sin aislar sustancialmente el compuesto de fórmula (XII) o la sal del mismo en la que X^6 es un átomo de cloro (Cl). En esta realización, el compuesto de fórmula (XII) o la sal del mismo, en la que X^6 es un átomo de cloro, puede estar, por ejemplo, en forma de la sal benzenosulfonato, en particular cuando R^1 y R^2 son etilo y cuando R^3 es de sub-fórmula (h), es decir, cuando R^3 es tetrahidro-2H-piran-4-ilo. En la primera etapa, la conversión del compuesto (XIII) en el compuesto (XII) o una sal del mismo en la que X^6 es Cl se realiza opcionalmente usando cloruro de tionilo en un disolvente orgánico aprótico no acuoso (por ejemplo, anhídrido) adecuado, tal como anisol o tolueno, por ejemplo a 20 ± 5 °C o con calentamiento hasta aprox. 60-90 °C, y opcionalmente en presencia de un ácido sulfónico orgánico, tal como ácido benzenosulfónico para preparar el sulfonato, por ejemplo, sal benzenosulfonato de (XII), en la que X^6 es Cl. En la segunda etapa, el compuesto (XII) o la sal del mismo (en la que X^6 es Cl), disuelto y/o suspendido en anisol y/o tolueno, se convierte opcionalmente en el compuesto (IX) o una sal del mismo, en la que R^4 es H, por ejemplo como se describe en cualquier parte anterior o posterior del presente documento. Véase el Intermedio 7A en el presente documento para un ejemplo específico de esta reacción en dos etapas:



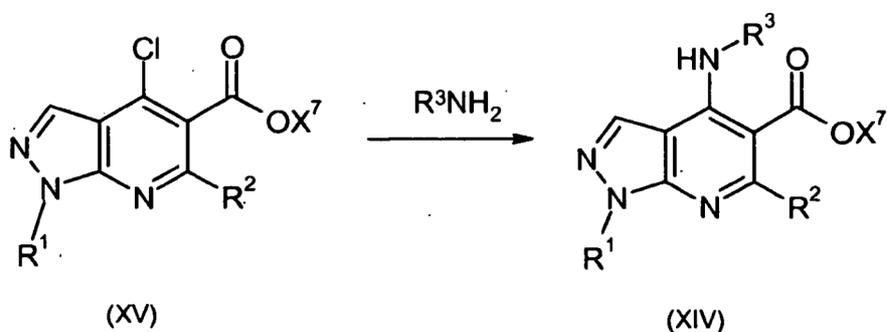
Los compuestos de fórmula (XIII), en la que R^1 , R^2 , y R^3 son como se definen en el presente documento, pueden prepararse por reacción de compuestos de fórmula (XIV), en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en el presente documento, y en la que X^7 es un grupo alquilo tal como un grupo alquilo C_{1-6} o C_{1-4} (por ejemplo, alquilo de cadena lineal) por ejemplo en particular etilo, con un agente reductor adecuado en un disolvente adecuado, por ejemplo a una temperatura adecuada. Un agente reductor adecuado es borohidruro de litio, en cuyo caso:

- un disolvente adecuado puede comprender o ser, por ejemplo, un disolvente orgánico aprótico (por ejemplo, anhídrido) tal como tetrahidrofurano (THF, por ejemplo seco), opcionalmente mezclado con tolueno (por ejemplo, seco), o THF solo;
- y (para borohidruro de litio) puede usarse, preferentemente, metanol seco (por ejemplo, de 3 a 15 equivalentes, por ejemplo aproximadamente 9 equivalentes, aunque preferentemente no en un exceso muy grande), en particular mezclado con el disolvente orgánico aprótico adecuado, tal como THF, para acelerar la reacción de reducción;
- y/o (para borohidruro de litio) una temperatura adecuada de la reacción puede ser de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, por ejemplo de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 °C, por ejemplo de aproximadamente 60 a aproximadamente 70 °C, por ejemplo 63-69 °C o 64-68 °C.

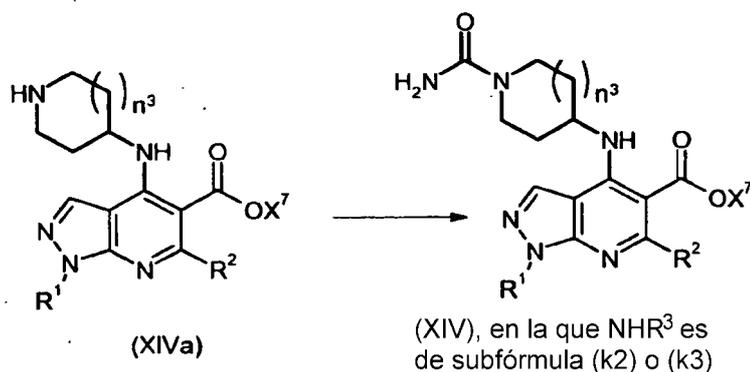
Otro agente reductor es hidruro de di-iso-butilaluminio (por ejemplo, solución en tolueno), en cuyo caso: un disolvente adecuado es diclorometano y/o tolueno, y/o una temperatura de la reacción adecuada puede ser de aproximadamente 0 °C.



5 Los compuestos de fórmula (XIV), en la que R^1 , R^2 y R^3 y X^7 son como se definen en el presente documento, pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (XV) con una amina de fórmula R^3NH_2 , por ejemplo generalmente de acuerdo con el procedimiento descrito por Yu y col. en J. Med Chem., 2001, 44, 1025-1027. La reacción se realiza preferentemente en presencia de una base, tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, y/o en un disolvente orgánico tal como etanol, dioxano, 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) o acetonitrilo. La reacción puede requerir el calentamiento por ejemplo hasta aprox. 60-180 °C, por ejemplo a 115 °C:



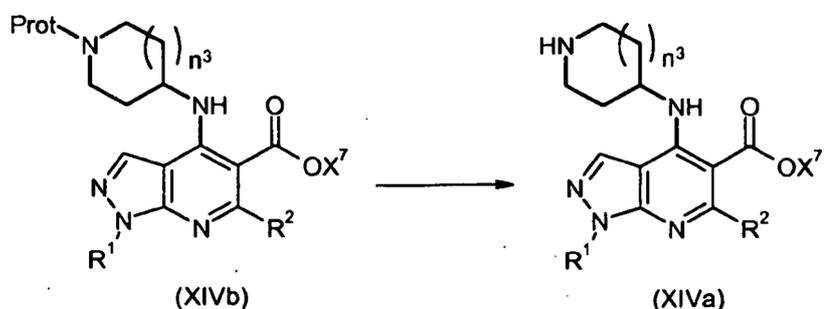
10 Cuando R^3 es el grupo *N*-aminocarbonil-piperidinilo o *N*-aminocarbonil-pirrolidinilo dentro de la sub-fórmula (bb) o (aa), que es en la que NHR^3 es de sub-fórmula (k2) o (k3), el compuesto de fórmula (XIV) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIVa), en la que R^1 , R^2 y X^7 son como se definen en el presente documento y $n^3 = 0$ ó 1, o una sal del mismo (por ejemplo, una sal clorhidrato del mismo) con un reactivo de formación de urea capaz de convertir el grupo (4-piperidinil)amino o (3-pirrolidinil)amino en el compuesto de fórmula (XIVa) en un grupo [(1-aminocarbonil)-4-piperidinil]amino o un grupo [(1-aminocarbonil)-3-pirrolidinil]amino como en la realización ilustrada a continuación de la fórmula (XIV) respectivamente:



20 El reactivo de formación de urea puede ser bencilo isocianato (seguido posteriormente de desbencilación por ejemplo desbencilación reductora), o preferentemente el reactivo de formación de urea es un isocianato de tri(alquil C_{1-4})sililo, tal como un isocianato de tri(alquil C_{1-2})sililo, preferentemente isocianato de trimetilsililo. La conversión del compuesto (XIVa) o la sal del mismo en el compuesto (XIV) es en una realización realizada en presencia de una base adecuada, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o cloroformo, a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente o a la temperatura de reflujo del disolvente.

El compuesto (XIVa), en la que R^1 , R^2 , X^7 y n^3 son como se definen en el presente documento, o una sal del mismo, puede prepararse a partir del compuesto (XIVb), en el que R^1 , R^2 , X^7 y n^3 son como se definen en el presente

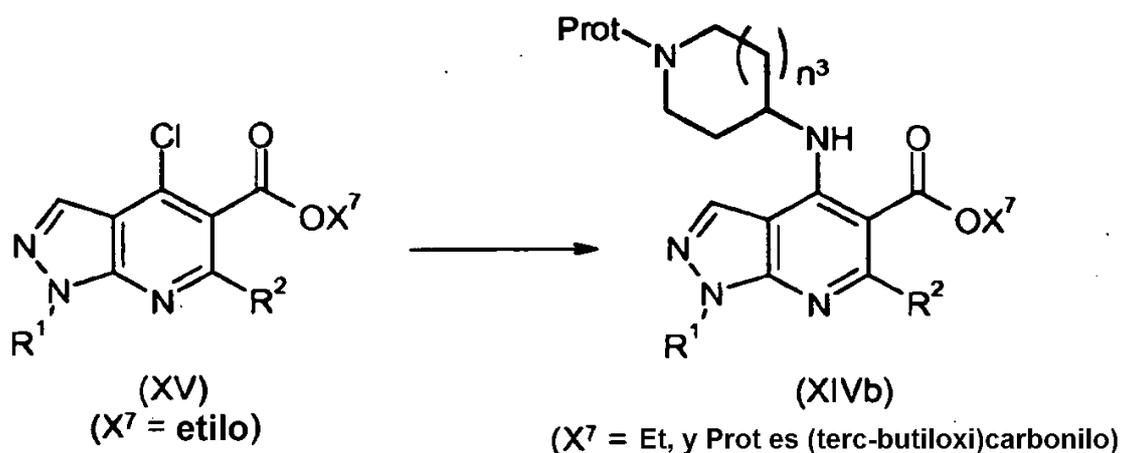
documento y Prot es un grupo protector de nitrógeno, tal como (*terc*-butiloxi)carbonilo, por retirada del grupo protector de nitrógeno. Por ejemplo, la retirada del grupo (*terc*-butiloxi)carbonilo puede efectuarse en condiciones ácidas adecuadas, tal como con cloruro de hidrógeno (por ejemplo, 4 M) en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano:



5

El compuesto (XIVb), en el que R^1 , R^2 , y n^3 son como se definen en el presente documento, X^7 es etilo y Prot es (*terc*-butiloxi)carbonilo, pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (XV), en la que R^1 y R^2 son como se definen en el presente documento y $X^7 =$ etilo, con 4-amino-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (por ejemplo, disponible en el mercado en AstaTech, Philadelphia, EE.UU.) o 3-amino-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (por ejemplo, disponible en el mercado en Aldrich). La reacción se realiza opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, opcionalmente en un disolvente orgánico adecuado, tal como acetonitrilo, a una temperatura adecuada, tal como 60-100 °C (por ejemplo, 80-90 °C):

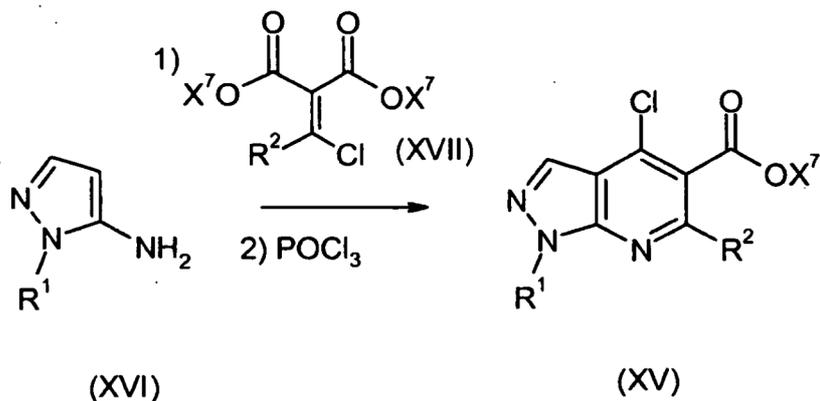
10



15

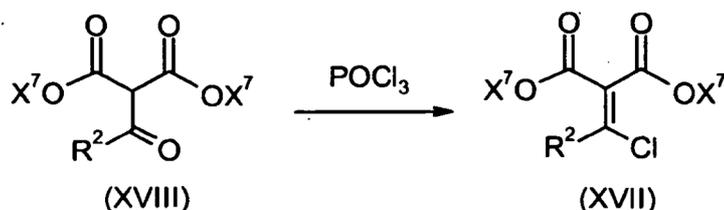
20

Los compuestos de fórmula (XV), en la que R^1 , R^2 , y X^7 son como se definen en el presente documento pueden prepararse por reacción de compuestos de fórmula (XVI), en la que R^1 es como se define en el presente documento, con un (1-cloroalquiliden)propanodioato de dialquilo de fórmula (XVII) (que es $(R^2)(Cl)C=C(CO_2X^7)_2$, en la que R^2 y X^7 son como se definen en el presente documento; por ejemplo un (1-cloroalquiliden)propanodioato de dietilo para cuando X^7 es Et; y por ejemplo R^2 puede ser Et), seguido de reacción con oxicloruro de fósforo ($POCl_3$). Las condiciones adecuadas para la reacción de los compuestos de fórmula (XVI) con un (1-cloroalquiliden)propanodioato de dialquilo de fórmula (XVII) incluyen calentamiento, por ejemplo en un disolvente adecuado, tal como tolueno, y por ejemplo en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como la temperatura de reflujo del disolvente. Las condiciones adecuadas para la reacción del intermedio [formado a partir de (XVI) y el (1-cloroalquiliden)propanodioato de dialquilo (XVIII)] con oxicloruro de fósforo ($POCl_3$) pueden incluir calentamiento, por ejemplo calentamiento a la temperatura de reflujo del oxicloruro de fósforo.



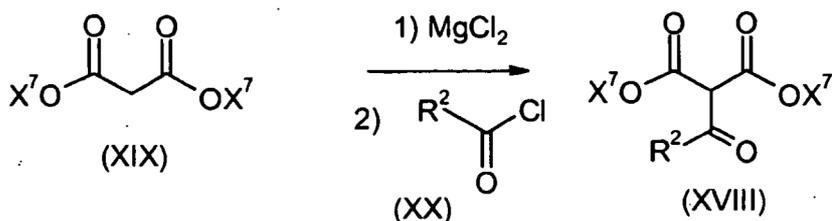
En una realización, un compuesto de fórmula (XVII), en la que R^2 y X^7 son como se definen en el presente documento, se prepara por reacción de un compuesto de fórmula (XVIII), en la que R^2 y X^7 son como se define en el presente documento, con oxiclورو de fósforo (POCl_3) en presencia de una base adecuada, tal como tributilamina, a una temperatura adecuada, tal como a aprox. 80-130 °C, por ejemplo aprox. 100-120 °C.

5



En una realización, un compuesto de fórmula (XVIII), en la que R^2 y X^7 son como se definen en el presente documento, se prepara por reacción de un malonato de dialquilo de fórmula (XIX), en la que X^7 es como se define en el presente documento, con cloruro de magnesio (adecuadamente anhidro) y una base no acuosa adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado (por ejemplo, disolvente anhidro) tal como acetonitrilo, a una temperatura adecuada, tal como a aprox. 5-10 °C, seguido de la adición de un cloruro de ácido de fórmula (XX), por ejemplo cloruro de propanoilo cuando R^2 es etilo, a una temperatura adecuada, tal como entre 10 °C y temperatura ambiente. En una realización, la reacción se realiza por ejemplo en condiciones anhidras:

10

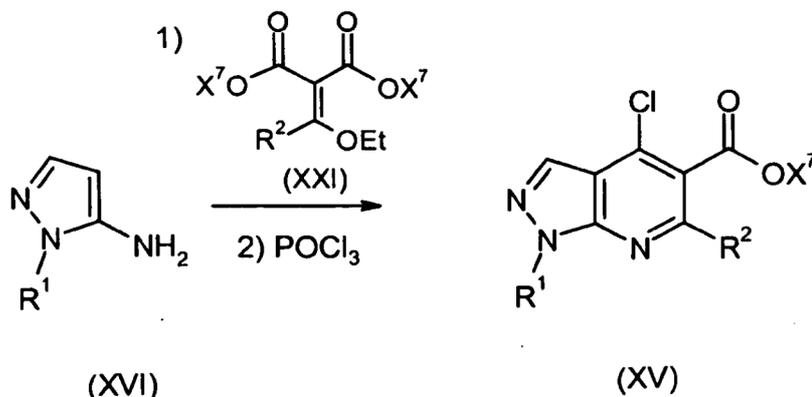


15 Generalmente, muchos de los compuestos de fórmulas (XIX) y (XX) son compuestos conocidos o pueden prepararse por ejemplo por medios convencionales. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (XIX) en la que X^7 es etilo, y el compuesto de fórmula (XX) en la que R^2 representa metilo o etilo, están disponibles en el mercado, por ejemplo en Aldrich o cualquier otro.

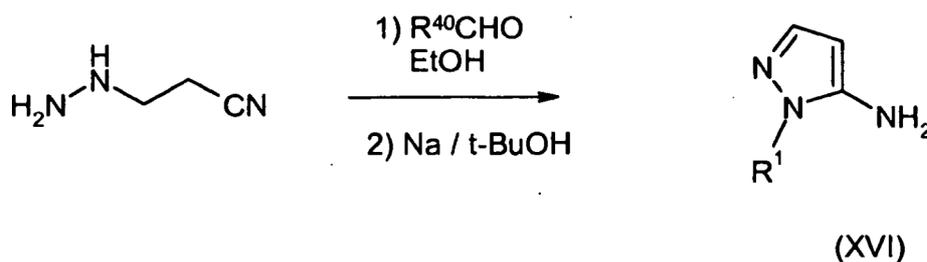
20 Para ejemplos de síntesis de los compuestos (XVIII) y compuestos (XVII), en los que R^2 es ciclopropilo, n-propilo, etilo, ciclobutilo y (ciclopropil)metilo-, véanse, por ejemplo, los Intermedios 1, 3 a 6 y 7 a 11 en las páginas 60-62 del documento WO 2005/090348 A1 (Glaxo Group Limited).

25 En una realización alternativa, un compuesto de fórmula (XV), en la que R^1 , R^2 y X^7 son como se definen en el presente documento, se prepara por reacción de un compuesto de fórmula (XVI), en la que R^1 es como se define en el presente documento, con un compuesto de fórmula (XXI), en la que R^2 y X^7 son como se definen en el presente documento, con calentamiento, seguido de reacción con oxiclورو de fósforo, de nuevo con calentamiento (por ejemplo, véase Yu y col. en J. Med Chem., 2001, 44, 1025-1027). Los compuestos de fórmula (XXI) pueden ser, por ejemplo, [(etiloxi)metiliden]propanodioato de dietilo (en la que R^2 es H y X^7 es Et, disponible en Aldrich) o [1-

(etiloxi)etiliden]propanodioato de dietilo (en la que R^2 es Me y X^7 es Et, véase Eur. Pat. Appl. (1991), EP 413918 A2).



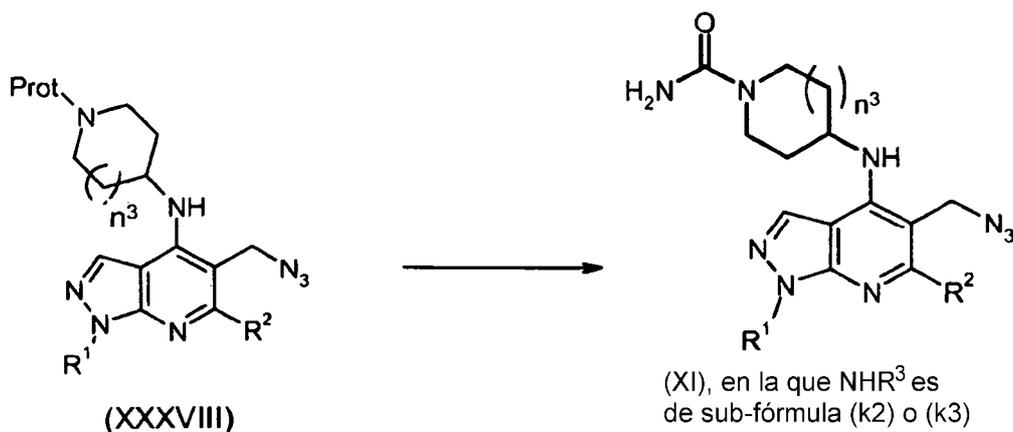
5 Cuando el aminopirazol de fórmula (XVI) deseado no está disponible en el mercado, en una realización alternativa, un procedimiento de preparación de (XVI) comprende la reacción de 3-hidrazinopropanonitrilo (disponible en Lancaster Synthesis) con un aldehído adecuado de fórmula $R^{40}\text{CHO}$ en un disolvente adecuado, tal como etanol, con calentamiento, seguido de reducción con, por ejemplo sodio en un disolvente adecuado, tal como t-butanol. R^{40} debería elegirse para que contuviera un átomo de carbono menos que R^1 , por ejemplo R^{40} = metilo dará R^1 = etilo. Véase también el procedimiento o procedimientos descritos por Dorgan y col. en *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1980, (4), 938-942:



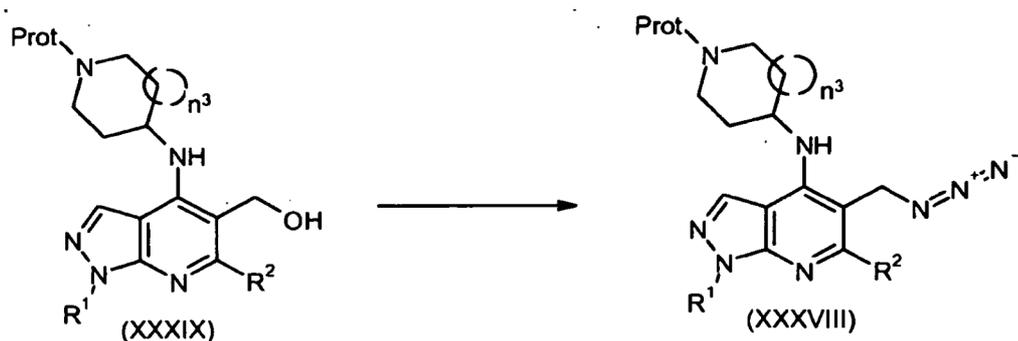
10 En una realización alternativa no preferida del Procedimiento 1A, el sustituyente 4-cloro en el compuesto de fórmula (XV) se reemplaza por otro átomo de halógeno, tal como un átomo de bromo, o por otro grupo saliente adecuado que puede desplazarse con una amina de fórmula $R^3\text{NH}_2$. El grupo saliente, por ejemplo, puede ser un grupo alcoxi de cadena lineal $-\text{OR}^{35}$ siendo $-\text{OMe}$, $-\text{OEt}$ o $-\text{OPr}^n$, o un grupo $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{37}$, en la que R^{37} es metilo, CF_3 , o fenilo o 4-metil-fenilo. La reacción se realiza opcionalmente con o sin disolvente. La reacción puede requerir calentamiento.

15 En una realización, un compuesto de fórmula (XI), en la que R^1 y R^2 son como se definen en el presente documento y R^3 representa el grupo *N*-aminocarbonil-piperidinilo o *N*-aminocarbonil-pirrolidinilo de sub-fórmula (bb) o (aa), por ejemplo en el que NHR^3 es de sub-fórmula (k2) o (k3), se prepara, como alternativa, a partir de un compuesto de fórmula (XXXVIII), en la que R^1 y R^2 son como se definen en el presente documento, n^3 es 0 ó 1, y Prot representa un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como terc-butoxicarbonilo. Las condiciones pueden incluir:

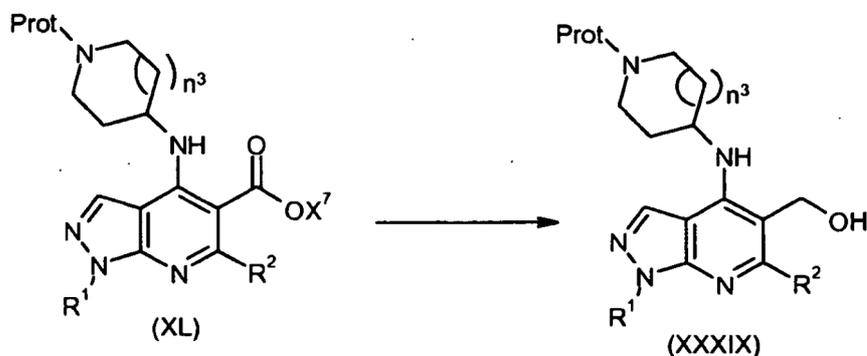
- 20
- condiciones ácidas adecuadas (para N-desprotección) tal como cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente, seguido de
 - hacer reaccionar la piperidina/pirrolidina N-desprotegida resultante con un reactivo de formación de urea (por ejemplo, isocianato de trimetilsililo) para convertir el grupo (4-piperidinil)amino o (3-pirrolidinil)amino en el
- 25
- compuesto en un grupo[(1-aminocarbonil)-4-piperidinil]amino o un grupo [(1-aminocarbonil)-3-pirrolidinil]amino en la realización ilustrada a continuación de fórmula (XI) respectivamente [las condiciones opcionales de formación de urea pueden incluir: realizar la reacción en presencia de una base adecuada, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o cloroformo, a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente o a la temperatura de reflujo del disolvente].



- 5 En una realización, un compuesto de fórmula (XXXVIII), en la que R^1 y R^2 , n^3 y Prot son como se definen en el presente documento, se prepara a partir de un compuesto de fórmula (XXXIX), en la que R^1 y R^2 , n^3 y Prot son como se definen en el presente documento. Las condiciones pueden incluir reacción de un compuesto de fórmula (XXXIX) con una azida, tal como azida sódica y un agente de halogenación, tal como tetrabromuro de carbono, en presencia de una fosfina adecuada, tal como trifenilfosfina, en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada, tal como entre 0 °C y temperatura ambiente.

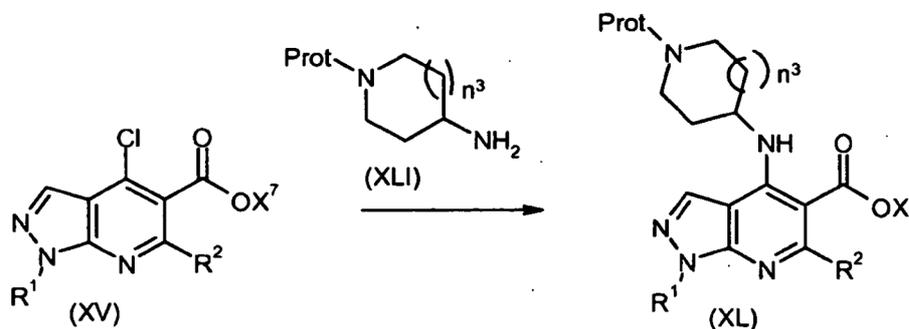


- 10 En una realización, un compuesto de fórmula (XXXIX), en la que R^1 y R^2 , n^3 y Prot son como se definen en el presente documento, se prepara a partir de un compuesto de fórmula (XL), en la que R^1 y R^2 , n^3 Prot y X^7 son como se definen en el presente documento, por reducción con un agente reductor adecuado, tal como borohidruro de litio, en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de tetrahidrofurano y metanol, a una temperatura adecuada, tal como a la temperatura de reflujo del disolvente.



- 15 En una realización, un compuesto de fórmula (XL), en la que R^1 y R^2 , n^3 Prot y X^7 son como se definen en el presente documento, se prepara a partir de compuestos de fórmula (XV), en la que R^1 , R^2 , y X^7 son como se definen en el presente documento, por reacción de un compuesto de fórmula (XV) con una amina de fórmula (XLI), en la que Prot y n^3 son como se definen en el presente documento. La reacción se realiza opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, y/o en un disolvente orgánico, tal como etanol, dioxano, 1-

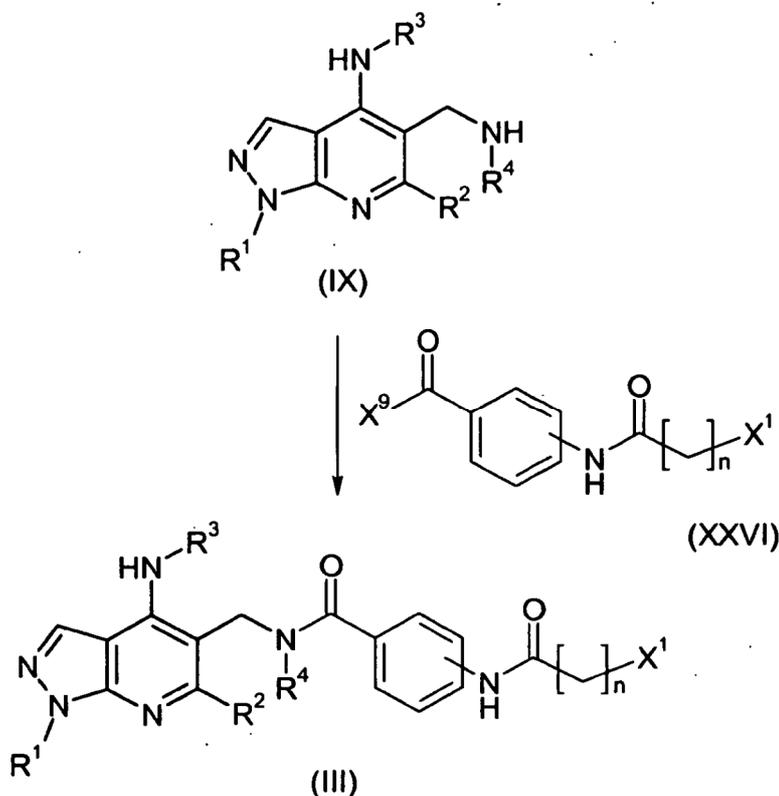
metil-2-pirrolidinona (NMP) o acetonitrilo. La reacción puede requerir calentamiento por ejemplo hasta aprox. 60-180 °C, por ejemplo a 120 °C:



Procedimiento 1A - realización alternativa 1A1

- 5 (Por ejemplo, los Ejemplos 1A1, 1A2, 1B, 1C, 3, 4, 9, 11, 12, 17,18, 25, 26 y 29 a 34 pueden prepararse opcionalmente mediante el Procedimiento 1A, realización alternativa 1A1).

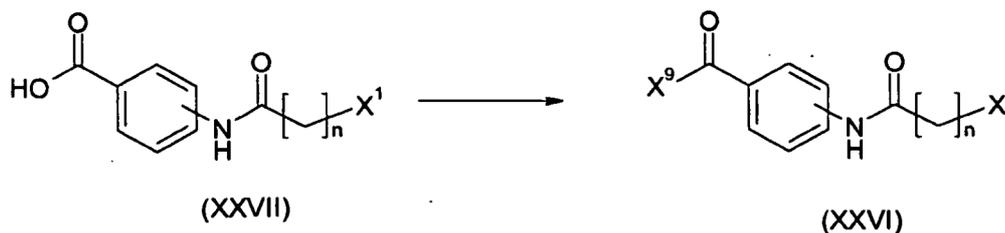
10 Como una realización alternativa dentro del Procedimiento 1A, como la penúltima etapa, los compuestos de fórmula (III), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n y X^1 son como se definen en el presente documento, pueden prepararse también por reacción entre compuestos de fórmula (IX), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en el presente documento, y compuestos de fórmula (XXVI), en la que X^1 y n son como se describen en el presente documento y X^9 es un grupo saliente adecuado, preferentemente un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro; las condiciones adecuadas incluyen agitación en un disolvente anhidro adecuado, tal como diclorometano, en presencia de una base, tal como trietilamina, a una temperatura adecuada, tal como entre 0 °C y temperatura ambiente, por ejemplo entre 0 °C y 10 °C.



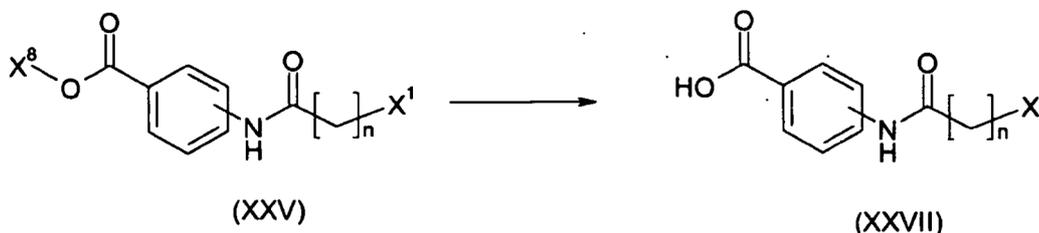
15 Los compuestos de fórmula (XXVI), en la que X^1 , n y X^9 son como se describen en el presente documento, pueden prepararse a partir de ácidos carboxílicos de fórmula (XXVII), en la que X^1 y n son como se describen en el presente documento, por tratamiento con un agente de activación adecuado, tal como cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo u otros reactivos como se describe en R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley, 2ª Ed., 1999. Por

20 ejemplo, cuando X^9 es cloro, pueden prepararse compuestos de fórmula (XXVI) a partir de compuestos de fórmula

(XXVII) por calentamiento con cloruro de tionilo a una temperatura adecuada, tal como 100 °C.



- 5 Los compuestos de fórmula (XXVII), en la que X^1 y n son como se describen en el presente documento, pueden prepararse por hidrólisis de compuestos de fórmula (XXV), en la que X^1 , n y X^8 son como se describen en el presente documento. Preferentemente X^8 es *tert*-butilo y la formación de compuestos de fórmula (XXVII) a partir de compuestos de fórmula (XXV) puede conseguirse por tratamiento con un ácido adecuado, tal como cloruro de hidrógeno 4 M en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente.

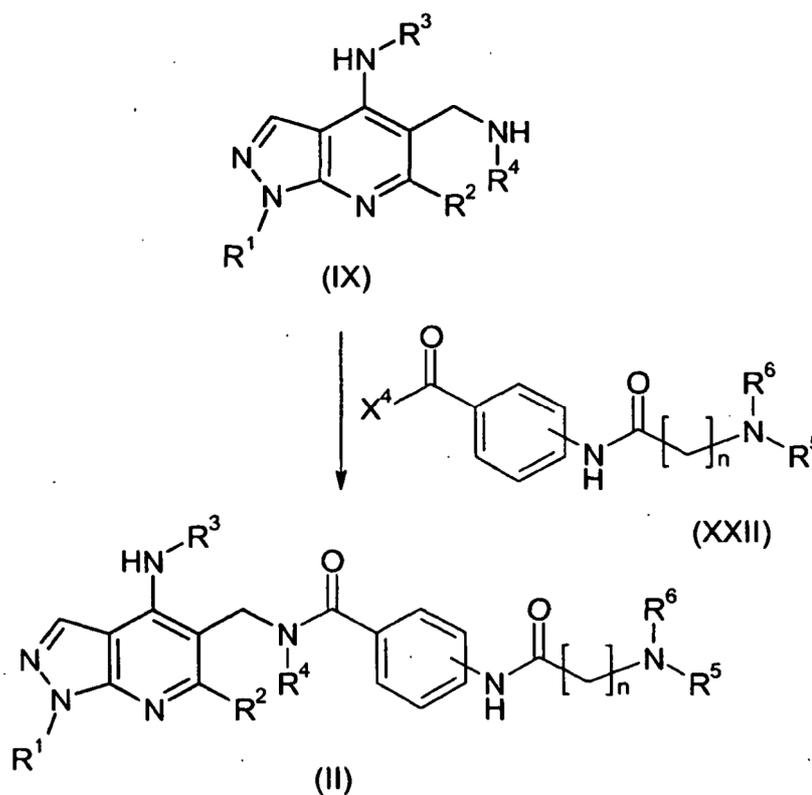


- 10 Los compuestos de fórmula (XXV) pueden prepararse como se describe en el presente documento.

Procedimiento 1B

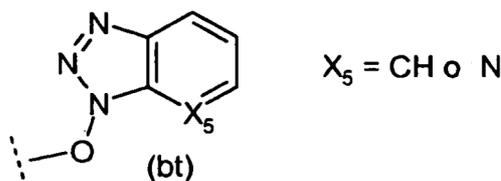
- 15 (Por ejemplo, los compuestos o sales cuyos nombres y/o estructuras químicas se dan y que son los productos de los Ejemplos 1A1, 1A2, 1A3, 1 B, 1C, 1D, 1E, 1F, 1G, 1H1, 1H2, 1J1, 1J2, 3, 4, 9, 11, 12, 17,18, 25, 26 y 29 a 34, pueden prepararse opcionalmente por el Procedimiento 1B. El Procedimiento 1B es un procedimiento de interés particular para la preparación de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil) (metil)amino]octanoil)amino)benzamida o una sal de la misma, por ejemplo este compuesto o una sal clorhidrato del mismo, por ejemplo véase el Ejemplo 1B primera preparación y/o Ejemplo 1A2 preparación alternativa N° 1).

- 20 En la realización que es el "Procedimiento 1B", un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se definen en el presente documento (en particular, cuando R^4 es un átomo de hidrógeno), se prepara por reacción de un compuesto de fórmula (IX) o una sal del mismo (por ejemplo, una sal HCl del mismo, por ejemplo, sal monoclóridato del mismo), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en el presente documento (en particular, cuando R^4 es un átomo de hidrógeno), con un compuesto de fórmula (XXII) o una sal del mismo, en la que R^5 , R^6 y n son como se definen en el presente documento y X^4 es un grupo saliente adecuado (por ejemplo, en el que X^4 es como se describe en el presente documento a continuación). [Como se ha descrito anteriormente, un compuesto de fórmula (II) es un compuesto de fórmula (I) en la que Ar tiene la subfórmula (x), Q^1 es NH, Q^2 es -C(O)-, y L es $(CH_2)_n$].
- 25



5 Para diversos procedimientos para la preparación de un compuesto de amina de fórmula (IX) o una sal del mismo (por ejemplo, una sal HCl del mismo), en particular para cuando R^4 es un átomo de hidrógeno, y para procedimientos para la preparación de los intermedios precursores utilizables para preparar la amina (IX) o una sal de la misma, véanse los procedimientos ya desvelados exhaustivamente en el apartado "Procedimiento 1A" anterior del presente documento.

10 El compuesto de fórmula (XXII) o una sal del mismo, puede ser, por ejemplo, un derivado de ácido carboxílico activado adecuado en el que el grupo saliente X^4 es el grupo saliente de dicho derivado de ácido carboxílico activado. En el caso de este derivado de ácido carboxílico activado, el grupo saliente X^4 puede ser, por ejemplo, de sub-fórmula (bt):

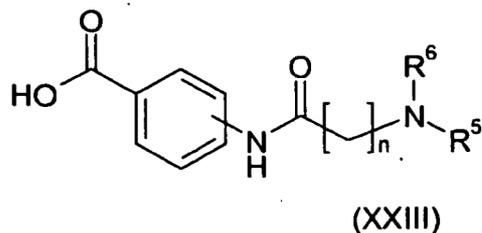


15 En el caso de este derivado de ácido carboxílico activado, el grupo saliente X^4 puede ser, como alternativa, por ejemplo, $-\text{O}-\text{C}(\text{NHR}')=\text{N}-\text{R}''$ o $-\text{O}-\text{C}(\text{NHR}'')=\text{N}-\text{R}'$, en la que R' y R'' son los sustituyentes (que pueden ser iguales o diferentes) de un reactivo de carbodiimida (di-sustituida) orgánica $\text{R}'-\text{N}=\text{C}=\text{N}-\text{R}''$, que puede haberse usado para preparar (XXII) o una sal del mismo a partir del ácido carboxílico correspondiente.

El grupo saliente X^4 puede ser, como alternativa, por ejemplo, un átomo de cloro (Cl), un átomo de bromo (Br), 1-imidazolilo, o $t\text{-Bu}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$.

20 Preferentemente, el compuesto de fórmula (XXII) o la sal del mismo (por ejemplo el derivado de ácido carboxílico activado adecuado) no está aislado. Preferentemente, se hace reaccionar con la amina de fórmula (IX) o la sal de la misma para preparar el compuesto de fórmula (II) o la sal del mismo, directamente después de la formación del compuesto de fórmula (XXII) o la sal del mismo y sin aislar dicho compuesto (XXII) o sal.

Un compuesto de fórmula (XXII), en la que R^5 , R^6 , n y X^4 son como se definen en el presente documento, o una sal del mismo puede formarse a partir de un ácido carboxílico de fórmula (XXIII) o una sal (por ejemplo, sal de adición de ácidos, tal como una sal HCl) del mismo, en la que R^5 , R^6 , y n son como se definen en el presente documento.



En una realización, un compuesto de fórmula (XXII) o una sal del mismo, en la que el grupo saliente X^4 es de sub-fórmula (bt), se prepara a partir del ácido carboxílico de fórmula (XXIII) correspondiente o una sal del mismo mediante la siguiente reacción (a). En esta reacción (a), el ácido carboxílico (XXIII) o sal se hace reaccionar con una carbodiimida orgánica adecuada, por ejemplo carbodiimida di-sustituida orgánica, tal como 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida [llamada también 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida] o una sal de la misma, tal como una sal clorhidrato de la misma (EDC), o tal como *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), seguido de reacción del producto resultante con 1-hidroxibenzotriazol (cuando X_5 es CH) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (cuando X_5 es N).

En una realización alternativa, un compuesto de fórmula (XXII) o una sal del mismo, en la que el grupo saliente X^4 es de sub-fórmula (bt), se prepara a partir del ácido carboxílico de fórmula (XXIII) correspondiente o una sal del mismo mediante la siguiente reacción (b). En esta reacción (b), el ácido carboxílico (XXIII) o sal se hace reaccionar con un agente de acoplamiento adecuado basado en 1-hidroxibenzotriazol o basado en 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, tal como (i), (ii), (iii) o (iv):

(i) hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (denominado también HBTU, cuando X_2 es CH), o

(ii) tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU, cuando X_2 es CH), o

(iii) hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, cuando X_2 es N), o

(iv) hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-trispirrolidino-fosfonio (PyBOP, cuando X_2 es CH).

En una realización, esta reacción (b) se realiza en presencia de una base, por ejemplo una base de amina terciaria tal como *N,N*-diisopropiletilamina ($^i\text{Pr}_2\text{NET}$ = DIPEA), y/o normalmente en presencia de un disolvente tal como un disolvente orgánico aprótico (por ejemplo, disolvente anhidro) tal como *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo, por ejemplo en condiciones anhidras y/o a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente (por ejemplo, de aproximadamente 18 a aproximadamente 25).

La reacción (a) del ácido carboxílico (XXIII) o una sal del mismo con la carbodiimida orgánica adecuada (por ejemplo, DCC; o más preferentemente 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o una sal de la misma, tal como una sal clorhidrato de la misma) para preparar el compuesto (XXII) o una sal del mismo, en particular en presencia de 1-hidroxibenzotriazol, seguido de reacción del compuesto (XXII) resultante o la sal del mismo con la amina de fórmula (IX) o la sal de la misma, puede realizarse de la siguiente manera:

- en presencia de un disolvente orgánico adecuado (preferentemente anhidro o al menos sustancialmente seco), tal como uno o más alcoholes de alquilo C_{1-7} (en particular, uno o más alcoholes de alquilo C_{4-6} , tales como pentanol, por ejemplo pentan-1-ol o pentan-2-ol, o butanol, por ejemplo butan-2-ol o butan-1-ol, o hexanol por ejemplo hexan-1-ol), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidiona (NMP), acetonitrilo, tetrahidrofurano (por ejemplo, anhidro), diclorometano, o una mezcla de cualquiera de estos (por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida y pentan-1-ol, o NMP y pentan-1-ol); y/o

- a una temperatura adecuada, tal como a aproximadamente temperatura ambiente (por ejemplo, de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 °C, o de aproximadamente 18 a aproximadamente 25 °C); y/o

- en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno; y/o

- en presencia de una base no acuosa, tal como carbonato potásico sólido (por ejemplo, que tiene un tamaño de partícula de aproximadamente malla 325), carbonato sódico sólido, o una base de amina terciaria no acuosa, tal como *N,N*-diisopropiletilamina ($^i\text{Pr}_2\text{NET}$ = DIPEA) o trietilamina; y/o

- usando una extracción alcalina acuosa (por ejemplo, alcalina acuosa concentrada) de una o la fase orgánica (por ejemplo, usando NaOH ac. conc. o KOH ac. conc.), después de la reacción que ha preparado el compuesto (II) o una sal del mismo [esta extracción puede ayudar a disminuir la cantidad de ciertos subproductos de reacción posibles (por ejemplo, subproductos éster, por ejemplo cuando el disolvente comprende un alcohol y/o cuando el compuesto de material de partida (XXII) o (XXIII) o una sal del mismo contiene un grupo OH alcohólico en el grupo R^5 y/o R^6) que podría formarse, quizás, durante la preparación del producto (II) o la sal del mismo].

En particular cuando el compuesto de fórmula (II) o la sal del mismo es N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxi-etil)(metil)amino]octan-1-il}amino)benzamida o una sal de la misma, la reacción (a) del ácido carboxílico (XXIII) o una sal del mismo con la carbodiimida orgánica adecuada (por ejemplo, DCC; o más preferentemente 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o una sal de la misma, tal como una sal clorhidrato de la misma) para preparar el compuesto (XXII) o una sal de la misma, en particular en presencia

de 1-hidroxibenzotriazol, seguido de reacción del compuesto (XXII) resultante o la sal del mismo con la amina de fórmula (IX) o la sal del mismo, puede realizarse en particular:

- en presencia de una sal clorhidrato (por ejemplo monoclóridato) (por ejemplo, sólido, por ejemplo cristalino) de un compuesto de amina de fórmula (IX); y/o
- 5 - en presencia de un disolvente orgánico adecuado (preferentemente anhidro o al menos sustancialmente seco) que es o que comprende un disolvente orgánico con baja miscibilidad en agua, tal como uno o más alcoholes de alquilo C₄₋₆ (tal como pentanol, por ejemplo pentan-1-ol o pentan-2-ol, o butanol, por ejemplo butan-2-ol o butan-1-ol, o hexanol por ejemplo hexan-1-ol) (por ejemplo, para permitir las extracciones acuosas más fácilmente, por ejemplo, véase a continuación); y/o
- 10 - a una temperatura adecuada, tal como a aproximadamente temperatura ambiente (por ejemplo, de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 °C, o de aproximadamente 18 a aproximadamente 25 °C); y/o
- en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno; y/o
- en presencia de una base inorgánica no acuosa, tal como carbonato potásico sólido (por ejemplo, que tiene un tamaño de partícula de aproximadamente malla 325) o carbonato sódico sólido, y para una base sólida preferentemente con agitación rápida (por ejemplo, aproximadamente 160 rpm); y/o
- 15 - usando una extracción alcalina acuosa (por ejemplo, alcalina acuosa concentrada) de una o la fase orgánica (por ejemplo, usando NaOH ac. conc. o KOH ac. conc.), después de la reacción que ha preparado el compuesto (II) o una sal del mismo [esta extracción puede ayudar a disminuir la cantidad de ciertos subproductos de reacción posibles (por ejemplo, subproductos éster, por ejemplo cuando el disolvente comprende un alcohol y/o debido al material de partida compuesto (XXII) o (XXIII) o la sal del mismo que generalmente contiene un grupo 2-hidroxietilo) que quizás podría formarse durante la preparación de la *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino)benzamida o la sal de la misma]; y/o
- 20 - usando una extracción ácida acuosa de una o la fase orgánica (por ejemplo, usando HCl ac.) después de la reacción para preparar (II) o una sal del mismo, y opcionalmente después de una extracción alcalina acuosa que puede estar presente, siendo la cantidad de ácido acuoso usado en la extracción ácida tal que el pH de la fase acuosa se ajusta a pH 5,75 ± 0,25 [por ejemplo para disminuir la cantidad de ciertos subproductos básicos posibles y/o impurezas básicas que quizás podrían estar presentes, por ejemplo después de la preparación de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino)benzamida].
- 25
- 30

Véase, por ejemplo, el Ejemplo 1A2 (preparación alternativa N° 1, procedimiento en planta), para un ejemplo de las condiciones de reacción anteriores para preparar *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino)benzamida antes de la conversión a la sal monoclóridato de la misma. Cuando se prepara una sal del compuesto de fórmula (II) (o (I)), en una realización esta es sal opcionalmente preparada después de la preparación del compuesto (II) o (I) y sin aislamiento de dicho compuesto, por ejemplo por cristalización de la sal directamente en básicamente el mismo disolvente orgánico o uno similar al usado en la reacción para preparar el compuesto (II) o (I) (por ejemplo, el disolvente orgánico puede ser uno o más alcoholes de alquilo C₄₋₆, tales como pentanol por ejemplo pentan-1-ol), por ejemplo por cristalización de la sal de la mezcla de reacción. En una realización, esta cristalización de la sal se realiza opcionalmente:

- 40 (i) por conversión, si fuera necesario, del compuesto (II) o (I) y/o la sal del mismo, preparado a partir de la reacción y/o extracción del mismo, en forma de "base libre" sustancialmente completa, por ejemplo por extracción alcalina acuosa de la mezcla de reacción no extraída o extraída previamente; y/o
- (ii) por reducción opcional del volumen de y/o calentamiento del disolvente de reacción, si fuera necesario o deseable, por ejemplo después de la preparación del compuesto (II) o (I) y de la extracción acuosa de la mezcla de reacción, y/o
- 45 (iii) mezclando una cantidad apropiada de un ácido apropiado, tal como HCl, con la mezcla de reacción (por ejemplo, aprox. 1 equivalente molar de HCl para preparar una sal monoclóridato, por ejemplo usando HCl ac. 2-10 M, por ejemplo HCl ac. 4-6 M); y/o
- (iv) por mezcla opcional con el disolvente de reacción de un "antidisolvente" orgánico capaz de cristalizar la sal del compuesto (II) o (I) en la mezcla disolvente orgánico-antidisolvente, típicamente seguido de enfriamiento de la mezcla y/o aislamiento, por ejemplo por filtración de la sal cristalizada. En particular, dependiendo de las propiedades de solubilidad de la sal del compuesto, se usa *tert*-butil metil éter (TBME) opcionalmente como dicho antidisolvente, especialmente para preparar una sal de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino)benzamida (por ejemplo, la sal HCl, por ejemplo la sal monoclóridato del mismo).
- 50
- 55

Véase, por ejemplo el Ejemplo 1A2 (preparación alternativa N° 1, procedimiento en planta), para un ejemplo específico de las condiciones anteriores de preparación de sal, en la preparación de monoclóridato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino)benzamida.

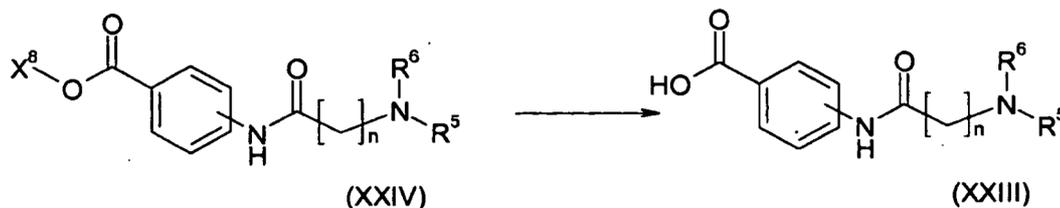
- 60 En una realización alternativa de cuando el compuesto de fórmula (XXII) o sal es un derivado de ácido carboxílico activado adecuado, el compuesto de fórmula (XXII) o una sal del mismo es el producto (aducto) formado a partir de la reacción del ácido carboxílico de fórmula (XXII) o una sal del mismo con una carbodiimida orgánica adecuada, por

ejemplo carbodiimida di-sustituída orgánica (por ejemplo, $R^1-N=C=N-R^2$) [por ejemplo, en la que la carbodiimida puede ser 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o una sal de la misma, tal como una sal clorhidrato de la misma (EDC), o *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC)]. En este caso, en el compuesto de fórmula (XXII) o sal que es el ácido carboxílico-carbodiimida aducto, el grupo saliente X^4 es $-O-C(NHR^1)=N-R^2$ o $-O-C(NHR^2)=N-R^1$, en la que R^1 y R^2 son los sustituyentes (que pueden ser iguales o diferentes) del reactivo de carbodiimida (di-sustituída) orgánica usadas. Esta es la situación, por ejemplo, en la que la carbodiimida se hace reaccionar con el ácido carboxílico (XXIII) o una sal del mismo sin que esté presente 1-hidroxibenzotriazol ni 1-hidroxi-7-azabenzotriazol. En una realización, esta reacción se realiza en un disolvente orgánico adecuado por ejemplo un disolvente orgánico aprótico (preferentemente anhidro) tal como *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo, por ejemplo en condiciones anhidras y/o por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente (por ejemplo, de aproximadamente 18 a aproximadamente 25 °C). En una realización opcional, esta reacción se realiza en presencia de una base de amina terciaria, tal como *N,N*-diisopropiletilamina ($^iPr_2NEt = DIPEA$).

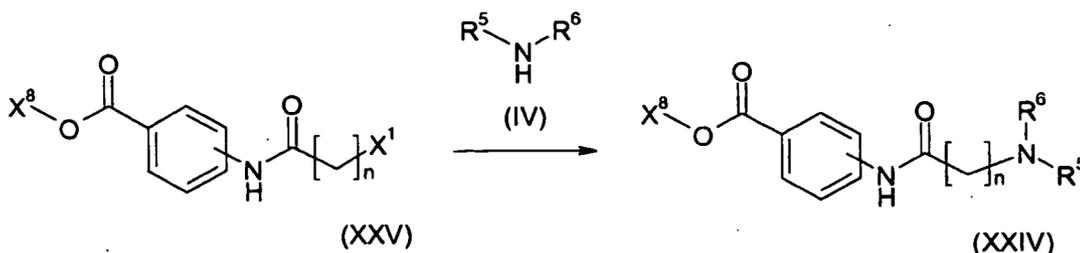
En otra realización alternativa, el compuesto de fórmula (XXII) o una sal del mismo es, por ejemplo, el cloruro de ácido (en cuyo caso, el grupo saliente X^4 es un átomo de cloro (Cl)). En una realización, este cloruro de ácido se prepara, por ejemplo, a partir del ácido carboxílico (XXIII) correspondiente o una sal del mismo, por reacción con cloruro de oxalilo, normalmente en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, anhidro) tal como DMF o diclorometano (por ejemplo, diclorometano u otro disolvente, junto con una cantidad catalítica de DMF), y/o por ejemplo en condiciones anhidras, y/o por ejemplo a temperatura ambiente o a o por debajo de 20 °C. Cuando un cloruro de ácido de fórmula (XXII) en la que X^4 es Cl, o una sal del mismo, se usa para preparar el compuesto de fórmula (II) o (I), la reacción con amina (IX) o una sal de la misma normalmente se realiza en presencia de una base de amina terciaria, tal como *N,N*-diisopropiletilamina ($^iPr_2NEt = DIPEA$) y/o en un disolvente orgánico adecuado aprótico (por ejemplo, disolvente anhidro), tal como acetonitrilo o diclorometano, por ejemplo a temperatura ambiente (por ejemplo, de aproximadamente 18 a aproximadamente 25 °C).

En el compuesto (XXII) o una sal del mismo, otros valores alternativos del grupo saliente X^4 incluyen un átomo de bromo (Br), 1-imidazolilo (por ejemplo, como se prepara a partir del ácido (XXIII) o sal usando carbonildiimidazol), y *t*-Bu-C(O)-O- (por ejemplo, como se prepara a partir del ácido (XXIII) o sal usando *t*-Bu-C(O)-Cl).

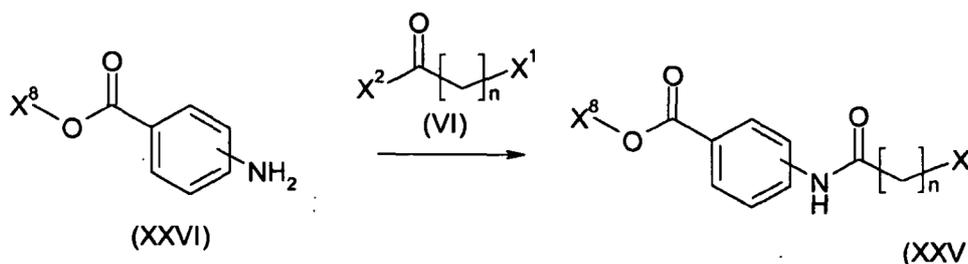
Los compuestos de fórmula (XXIII), en la que R^5 , R^6 y n son como se definen en el presente documento, pueden formarse, por ejemplo típicamente, por hidrólisis de ésteres de fórmula (XXIV), en la que R^5 , R^6 , y n son como se definen en el presente documento y X^8 es un grupo alquilo, tal como etilo o preferentemente *tert*-butilo. La hidrólisis puede conseguirse en las condiciones adecuadas, tal como por reacción con cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (por ejemplo, para cuando X^8 es *tert*-butilo, aunque normalmente no cuando X^8 es etilo), a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente, opcionalmente en diclorometano seco.



Los compuestos de fórmula (XXIV), en la que R^5 , R^6 y X^8 son como se definen en el presente documento, pueden formarse, por ejemplo típicamente, por sustitución de compuestos de fórmula (XXV), en la que X^8 y n son como se definen en el presente documento y X^1 es un grupo saliente como se define en el presente documento (por ejemplo, para X^1 , como se define en el Procedimiento 1A anterior en el presente documento, por ejemplo X^1 puede ser un átomo de bromo), con una amina de fórmula (IV), en la que R^5 y R^6 son como se definen en el presente documento, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura adecuada, tal como entre temperatura ambiente y 100 °C, por ejemplo a aproximadamente 60 °C.



Los compuestos de fórmula (XXV), en la que X^8 y X^1 y n son como se definen en el presente documento, pueden formarse, por ejemplo típicamente, a partir de compuestos de fórmula (XXVI), en la que X^8 es como se define en el presente documento, por reacción con un agente de acilación (VI) adecuado, en la que X^1 , X^2 y n son como se definen en el presente documento, por ejemplo anteriormente en el presente documento (por ejemplo para X^1 y X^2 como se ha definido en el Procedimiento 1A anteriormente en el presente documento, por ejemplo X^1 puede ser un átomo de bromo y/o X^2 puede ser un átomo de cloro). Las condiciones adecuadas incluyen realizar la reacción en un disolvente anhidro adecuado, tal como diclorometano o cloroformo, en presencia de una base no acuosa adecuada, por ejemplo una base de amina terciaria tal como *N,N*-diisopropiletilamina o trietilamina, a una temperatura adecuada, tal como entre 0 °C y temperatura ambiente, por ejemplo en condiciones anhidras.

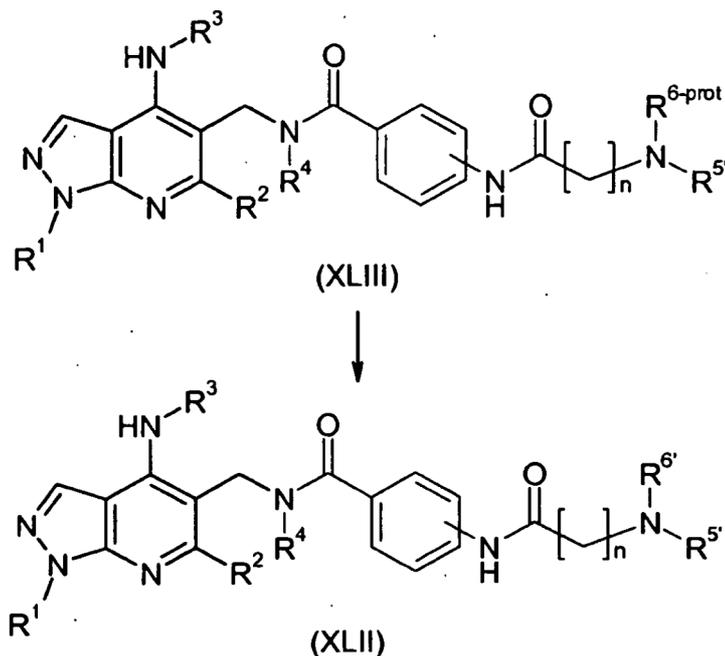


Los compuestos de fórmula (XXVI) generalmente están disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía o pueden prepararse por ejemplo por medios convencionales. Por ejemplo, 4-aminobenzoato de etilo (X^8 es etilo) está disponible en el mercado, por ejemplo en Aldrich. Preferentemente X^8 es *tert*-butilo; por ejemplo 4-aminobenzoato de *tert*-butilo y 3-aminobenzoato de *tert*-butilo están disponibles en el mercado, por ejemplo en Fluka.

15 Procedimiento 1C

(Por ejemplo, los compuestos o sales preparadas/preparables en los Ejemplos 1A1, 1A2, 1A3, 1B, 1C, 1D, 1E, 1F, 1G, 1H1, 1H2, 1J1, 1J2, 3, 4, 9, 11, 12, 17,18, 25, 26 y 29 a 34 pueden prepararse opcionalmente por el Procedimiento 1C. El Procedimiento 1C es un procedimiento que es de interés para la preparación de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil}amino)benzamida o una sal de la misma, por ejemplo este compuesto o una sal clorhidrato del mismo tal como monoclóhidrato).

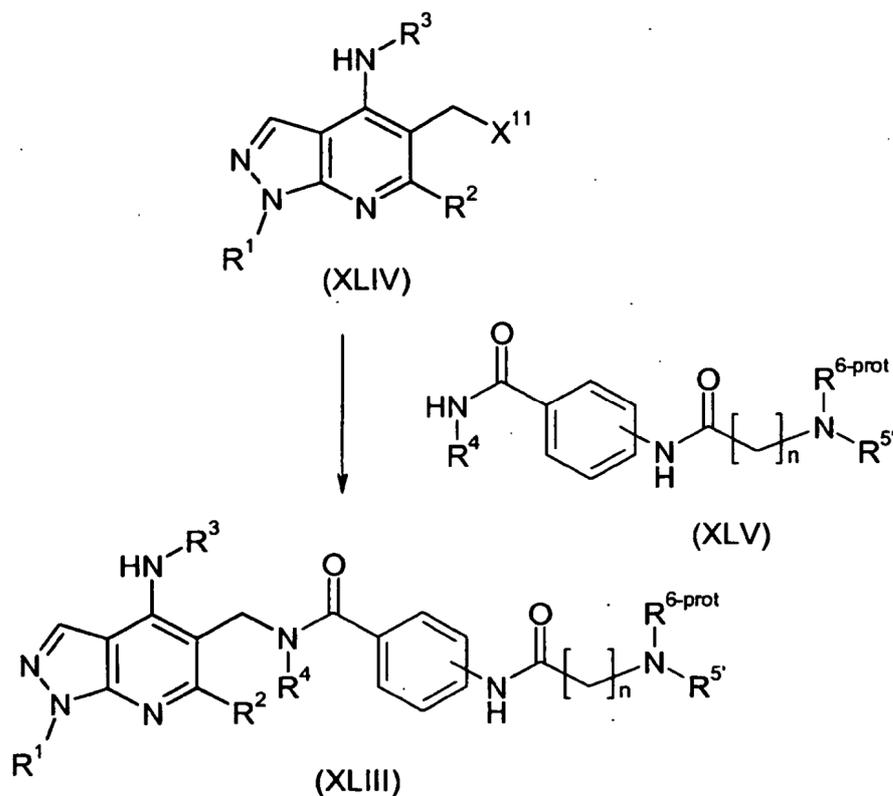
En el Procedimiento 1C, un compuesto de fórmula (XLII), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n son como se definen en el presente documento (en particular, cuando R^4 es un átomo de hidrógeno), y en la que R^5 es un átomo de hidrógeno (H), metilo, etilo, *n*-propilo, o isopropilo (por ejemplo, metilo), y en la que R^6 es alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente OH (por ejemplo, en la que R^6 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, en particular en la que R^6 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), que es una realización de un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, se prepara por desprotección de un compuesto de fórmula (XLIII) o una sal del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n son como se definen en el presente documento (en particular, cuando R^4 es un átomo de hidrógeno), en la que R^5 es un átomo de hidrógeno (H), metilo, etilo, *n*-propilo, o isopropilo (por ejemplo, metilo), y en la que $R^{6\text{-prot}}$ es alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente OH protegido O-Prot' (por ejemplo, en la que $R^{6\text{-prot}}$ es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-Prot}'$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{-O-Prot}'$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-Prot}'$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-Prot}'$, en particular en la que $R^{6\text{-prot}}$ es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-Prot}'$).



5 Por ejemplo, O-Prot' puede ser cualquier grupo OH protegido que puede desprotegerse por tratamiento con ácido o base o iones fluoruro. En particular, O-Prot' puede ser -OC(O)-alquilo C₁₋₆, tal como OAc (acetato), OC(O)-CF₃, -OC(O)arilo tal como -OC(O)-fenilo, o -O-(tri-organo)sililo, tal como O-trialquilsililo, tal como O-TBDMS (*terc*-butildimetilsililoxi) u O-TMS (tri-metilsililoxi).

10 La desprotección del compuesto de fórmula (XLIII) o la sal del mismo puede ser en condiciones de desprotección de OH convencionales, por ejemplo usando ácido o más preferentemente base, en particular base fuerte, tal como una base inorgánica fuerte (por ejemplo, NaOH o KOH, por ejemplo NaOH o KOH acuoso y/o etanólico, en particular NaOH o KOH acuoso concentrado (por ejemplo, 5-12 M o 10-11 M)) para la desprotección, donde O-Prot' es -OC(O)-alquilo C₁₋₆ tal como OAc (acetato) o -OC(O)-CF₃ o -OC(O)arilo. La desprotección mediada por una base, por ejemplo cuando O-Prot' es -OC(O)-alquilo C₁₋₆ o -OC(O)-CF₃ o -OC(O)arilo, puede realizarse, en particular, con calentamiento (por ejemplo, a aprox. 40-60 °C, tal como a aprox. 50 °C) y/o en presencia de un disolvente orgánico tal como un alcohol C₁₋₇, por ejemplo un alcohol C₄₋₆, por ejemplo pentanol, tal como pentan-1-ol. Cuando O-Prot' es O-trialquilsililo, tal como O-TBDMS u O-TMS, éste puede desprotegerse en ocasiones con ácido o, más normalmente, con iones fluoruro, tal como mediante el uso de fluoruro de tetra-n-butilamonio. Para otros grupos protectores de OH y su química, véase Theadora Green, "Protective Groups in Organic Synthesis".

20 Los compuestos de fórmula (XLIII) o sales de los mismos pueden formarse, típicamente, mediante la siguiente reacción de una amida de fórmula (XLV) o una sal de la misma, en la que R⁴ y n son como se definen en el presente documento (en particular, en la que R⁴ es un átomo de hidrógeno), R⁵ es un átomo de hidrógeno (H), metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo (por ejemplo, metilo), y R^{6-prot} es como se define en el presente documento, con un compuesto de fórmula (XLIV) o una sal de adición de ácidos del mismo (por ejemplo, una sal sulfonato del mismo, por ejemplo una sal metanosulfonato o bencenosulfonato de (XLIV)), en la que X¹¹ es un grupo saliente adecuado, tal como mesilato (metanosulfonato), tosilato (p-toluenosulfonato), triflato (trifluorometanosulfonato), o un átomo de cloro, bromo o yodo (en particular, un átomo de cloro). Los compuestos de fórmula (XLIV), en la que X¹¹ es mesilato, tosilato, triflato, o un átomo de cloro, bromo o yodo, se cree generalmente que son potente electrófilos.



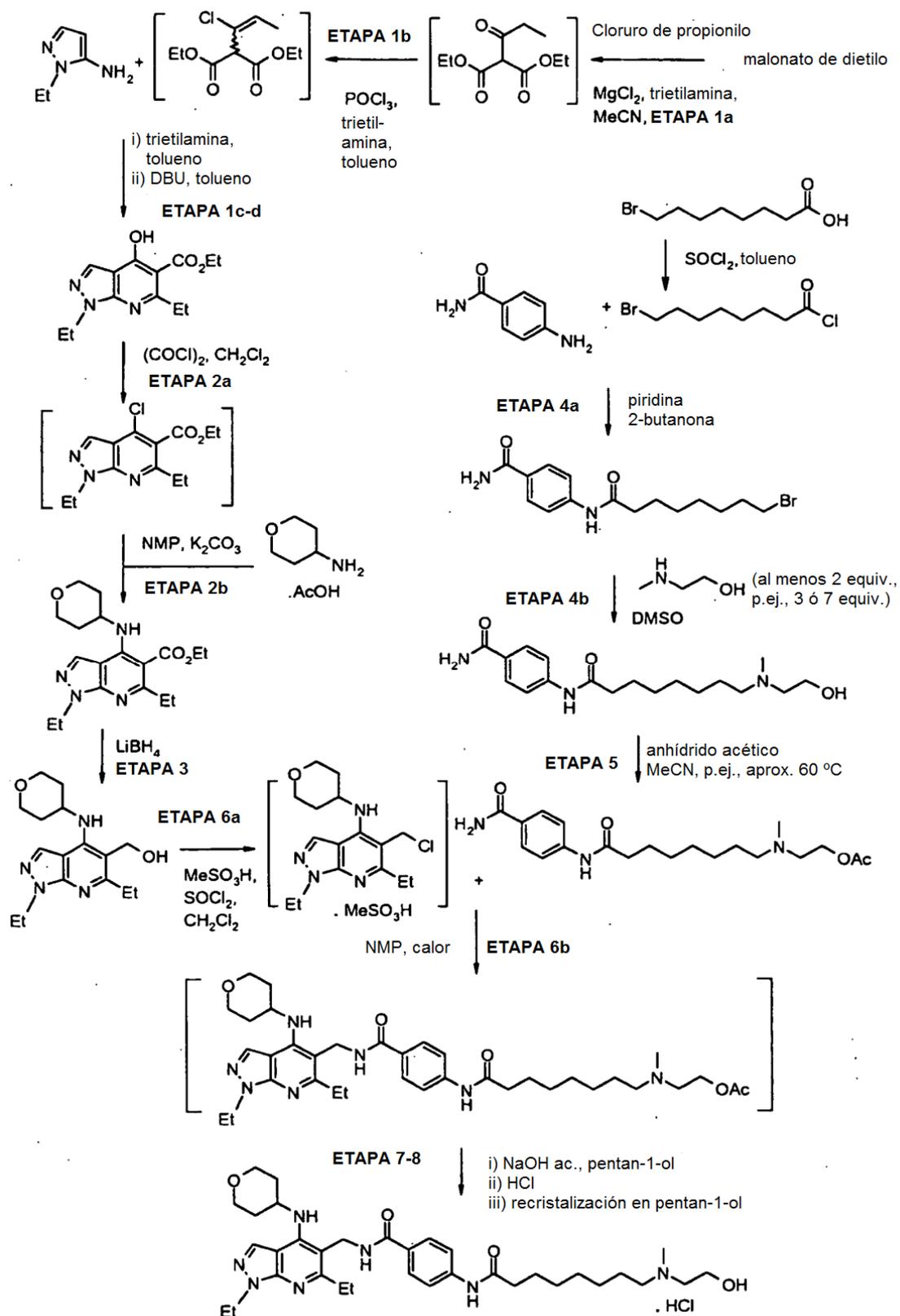
Las condiciones pueden incluir calentamiento del compuesto (XLIV) o la sal de adición de ácidos del mismo (por ejemplo, una sal sulfonato del mismo, por ejemplo una sal metanosulfonato o bencenosulfonato de (XLIV)) y el compuesto (XLV) o una sal del mismo juntos, por ejemplo a aprox. 50-100 °C o aprox. 60-80 °C, por ejemplo a aprox. 60 °C, por ejemplo en un disolvente adecuado, tal como N-metil-2-pirrolidinona (es decir, 1-metil-2-pirrolidinona, denominada también NMP), dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetato de n-propilo, cloroformo, dimetil éter de dietilenglicol ["diglyme", (CH₃OCH₂CH₂)₂O], *N,N*-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), o mezclas de los mismos. Adecuadamente, el disolvente puede ser NMP, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetato de n-propilo, cloroformo, dimetil éter de dietilenglicol, o mezclas de los mismos. Preferentemente, el disolvente es 1-metil-2-pirrolidinona (NMP).

Debido a su reactividad, el compuesto de fórmula (XLIV) o la sal de adición de ácidos del mismo (por ejemplo, la sal sulfonato del mismo, por ejemplo la sal metanosulfonato o bencenosulfonato de (XLIV)), en la que X¹¹ es un grupo saliente adecuado, tal como mesilato (metanosulfonato), tosilato (*p*-toluenonesulfonato), triflato (trifluorometanosulfonato), o un átomo de cloro, bromo o yodo (en particular, un átomo de cloro, preferentemente no está aislado; por ejemplo puede prepararse en solución y usarse directamente en solución (con o sin sustitución parcial o total del disolvente), por ejemplo usándolo en una solución de THF y/o NMP, en la siguiente etapa (es decir, reacción con la amida de fórmula (XLV) o la sal del mismo).

El compuesto de fórmula (XLIV), o la sal de adición de ácidos del mismo, puede prepararse, por ejemplo, como se describe en el Procedimiento 1A en el presente documento. Sin embargo, cuando X¹¹ es Cl, véase el esquema detallado a continuación marcado como "Esquema - Procedimiento 1C (hasta Ejemplo 1A2)", una realización destinada, por ejemplo, a la preparación de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino}benzamida o una sal de la misma, tal como el monoclóridato de la misma, para algunos procedimientos / reactivos / condiciones de reacción modificados, que conducen a la sal de adición de ácidos pertinente (por ejemplo, la sal metanosulfonato) del compuesto de fórmula (XLIV) en la que R¹ y R² son ambos etilo, R³ es tetrahydro-2*H*-piran-4-ilo, y X¹¹ es Cl. Véase, en particular las Fases 1c, 1d, 2a, y 2b dentro de ese Esquema para reactivos y/o condiciones de reacción alternativas. Para ejemplos específicos de estos procedimientos / reactivos / condiciones de reacción modificados, véase el Intermedio 2B (para Fase 1c de la preparación), Intermedio 2C (para la Fase 1d de la preparación), Intermedio 3 (preparación alternativa) (para la Fase 2a de la preparación), y el Intermedio 4 (preparación alternativa) (para la Fase 2b de la preparación) como se desvela en el presente documento.

Una ruta específica preferida dentro del Procedimiento 1C, por ejemplo para la preparación de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-5-il] metil}-4-({8-[(2-hidroxietil) (metil)amino]octanoil)amino} benzamida o una sal de la misma, en particular la sal monoclóridato de la misma, se ilustra en el "Esquema - Procedimiento 1C (hasta Ejemplo 1A2)" de la siguiente manera:

Esquema - Procedimiento 1C (hasta Ejemplo 1A2)



La etapa de desprotección final en la ruta específica ["Esquema - Procedimiento 1C (hasta Ejemplo 1A2)"] mostrada anteriormente puede implicar, preferentemente:

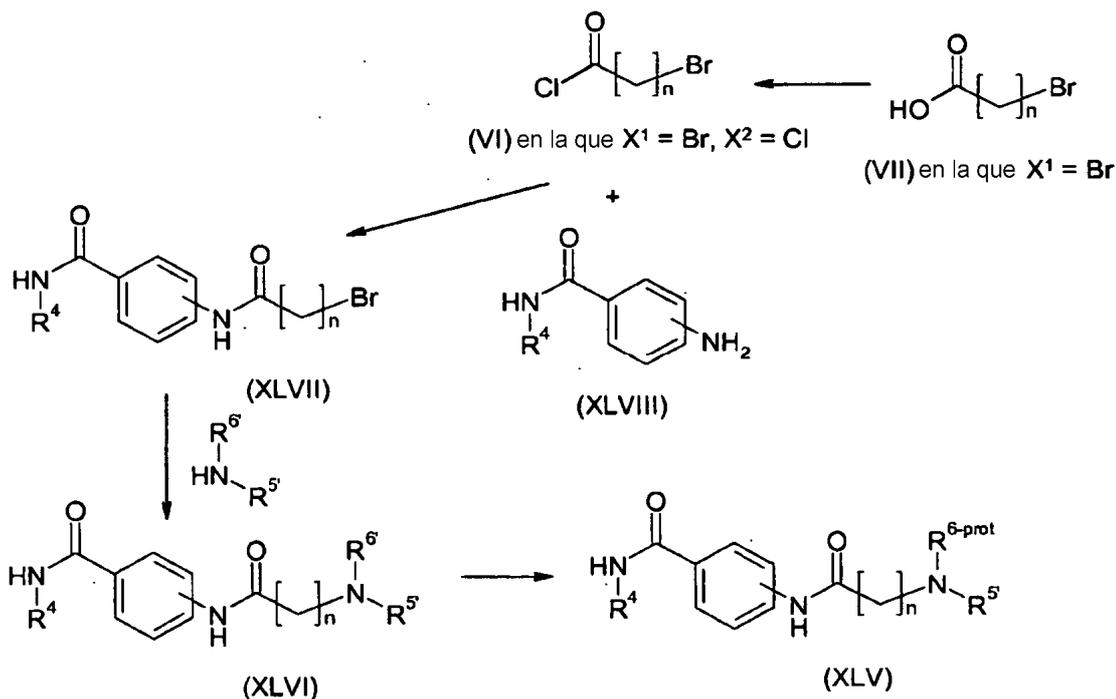
- 5 (i) extraer el producto protegido con acetil-O- dentro de la fórmula (XLIII) en n-pentanol (pentan-1-ol);

(ii) añadir una solución acuosa de NaOH (por ejemplo, aprox. 2 M hasta aprox. 10 M tal como aprox. 10 M), opcionalmente con calentamiento, por ejemplo a aprox. 40-60 °C, tal como a aprox. 50 °C, para escindir el grupo protector de acetato (tras lo cual el producto OH desprotegido (el compuesto como "base libre" dentro de la fórmula (XLII) y dentro de la fórmula (I)) permanece en la fase de n-pentanol); y

(iii) retirar la fase acuosa (opcionalmente después de la adición de agua);

y (iv) opcionalmente (si se requiere una sal monoHCl) añadir aprox. 1 equivalente de HCl acuoso (por ejemplo aprox. HCl ac. 5 M) para producir el producto, monohidrato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]octanoil)amino)benzamida.

Como parte de la preparación general de compuestos de fórmula (XLII) o sales de los mismos, un compuesto de fórmula (XLV) o una sal del mismo puede prepararse, por ejemplo, mediante la siguiente ruta generalizada:



Las condiciones y/o reactivos típicos para la protección del grupo OH dentro del R^6 del compuesto (XLVI) o una sal del mismo, para formar (XLV) o una sal del mismo, pueden incluir condiciones adecuadas para la protección de OH con el grupo protector de OH usado. Por ejemplo, cuando O-Prot' (dentro de R^{6-prot} del compuesto (XLV)) es OAc (acetato), puede usarse anhídrido acético, por ejemplo en un disolvente adecuado (por ejemplo, anhídrido) tal como acetonitrilo, y/o en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, y/o por ejemplo con calentamiento, tal como a aprox. 60-90 °C, por ejemplo calentamiento a aprox. 81-82 °C por ejemplo con un disolvente de acetonitrilo. Como alternativa, puede usarse cloruro de acetilo para la protección de OH con acetilo. Para otros grupos protectores de OH y su química, véase Theadora Green, "Protective Groups in Organic Synthesis".

Las condiciones y/o reactivos para el acoplamiento del compuesto (XLVII) o una sal del mismo con la amina R^5R^6NH o una sal de la misma para preparar el compuesto (XLVI) o una sal del mismo, pueden incluir:

- usar al menos 2 equivalentes (por ejemplo, 3-10 equivalentes, preferentemente 5-10 equivalentes, tal como 6-9 equivalentes, por ejemplo aprox. 7 equivalentes) de la amina R^5R^6NH [o si no, usar entonces otra base orgánica o inorgánica no nucleófila para retirar el HBr formado en la reacción, tal como piridina, 2,6-dimetilpiridina, tri-*n*-butilamina, *N,N*-diisopropiletilamina ($Pr_2NEt = DIPEA$), o DABCO, o K_2CO_3 o Na_2CO_3], y/o
- usar un disolvente aprótico dipolar adecuado, tal como dimetilsulfóxido, NMP, DMF, o diclorometano (en particular, dimetilsulfóxido), y/o
- calentar, por ejemplo a aprox. 40-80 °C o aprox. 50-80 °C, por ejemplo a aprox. 60 °C, o realizar la reacción a temperatura ambiente.

Las condiciones y/o reactivos para el acoplamiento del compuesto de aminobenzamida o *N*-alquil-(amino)benzamida (XLVIII) o una sal del mismo con el compuesto de cloruro de ácido específico dentro de la fórmula (VI) normalmente incluirán generalmente condiciones anhidras / secas, y/o pueden incluir opcionalmente:

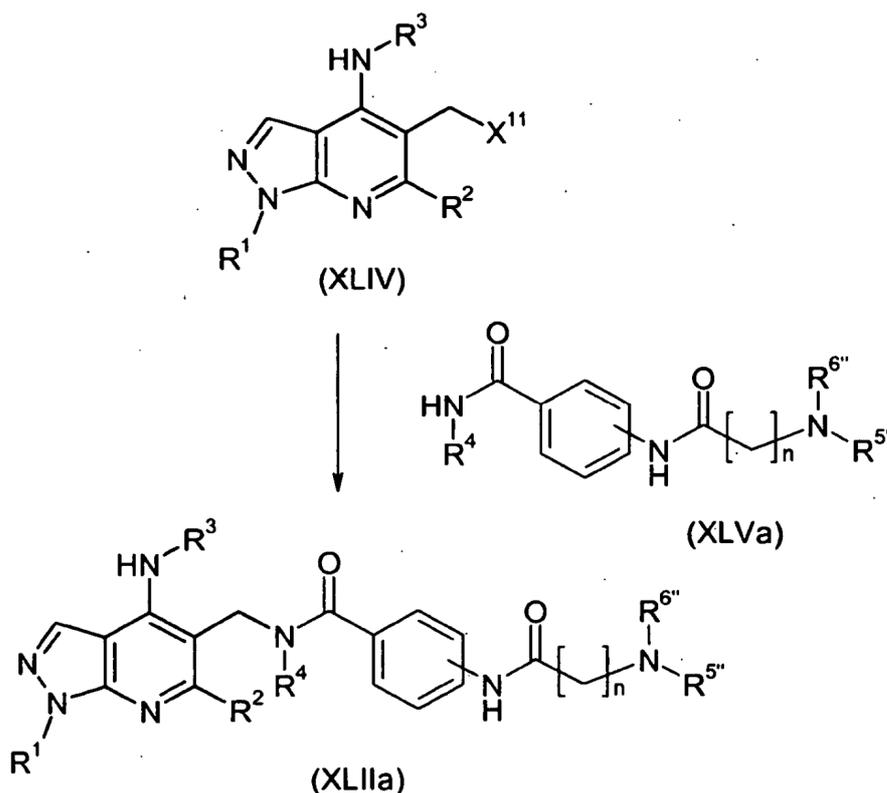
- usar una base no nucleófila adecuada, orgánica o inorgánica, tal como piridina, 2,6-dimetilpiridina, tri-*n*-butilamina, *N,N*-diisopropiletilamina ($Pr_2NEt = DIPEA$), o DABCO, o K_2CO_3 o Na_2CO_3 (en particular, tri-*n*-butilamina o adecuadamente piridina), y/o

- usar un disolvente adecuado (por ejemplo, generalmente seco) tal como una cetona C₄₋₆, un acetato de alquilo C₂₋₄, alquil C₁₋₃-CN, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano o tolueno; en particular 2-butanona (metil etil cetona, MEK), pentanona tal como 3-pentanona, acetato de n-propilo, acetato de n-butilo, acetonitrilo, propionitrilo (CH₃CH₂-CN), butironitrilo (CH₃CH₂CH₂-CN), diclorometano, tetrahidrofurano o tolueno; preferentemente 2-butanona o butironitrilo (CH₃CH₂CH₂-CN).

Los compuestos de fórmula (VI) en la que X¹ es Br y X² es Cl puede obtenerlos el experto, por ejemplo usando un procedimiento o procedimientos como se describe en cualquier parte del presente documento.

Procedimiento 1D

En el Procedimiento 1D, para preparar un compuesto de fórmula (XLIIa), en la que R¹, R², R³, R⁴ y n son como se definen en el presente documento (en particular, cuando R⁴ es un átomo de hidrógeno), y en la que R^{5''} y R^{6''} son como se definen en el presente documento para R⁵ y R⁶ respectivamente, con la condición de que no haya ningún grupo OH en R^{5''} o R^{6''} o [R^{5''} y R^{6''} tomados juntos] y con la condición de que R³ no es H, que es una realización de un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, una amida de fórmula (XLVa) o una sal de la misma, en la que R⁴ y n son como se definen en el presente documento (en particular, cuando R⁴ es un átomo de hidrógeno), y en la que R^{5''} y R^{6''} son como se han definido en el presente documento para R⁵ y R⁶ respectivamente, con la condición de que no haya ningún grupo OH en R^{5''} o R^{6''} o [R^{5''} y R^{6''} tomados juntos] y con la condición de que R⁸ no sea H, pueden hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (XLIV) o una sal de adición de ácidos del mismo (por ejemplo, una sal sulfonato del mismo, por ejemplo una sal metanosulfonato o bencenosulfonato del mismo), en la que X¹¹ es un grupo saliente adecuado, tal como mesilato (metanosulfonato), tosilato (*p*-toluenonesulfonato), triflato (trifluorometanosulfonato), o un átomo de cloro, bromo o yodo (en particular, un átomo de cloro):



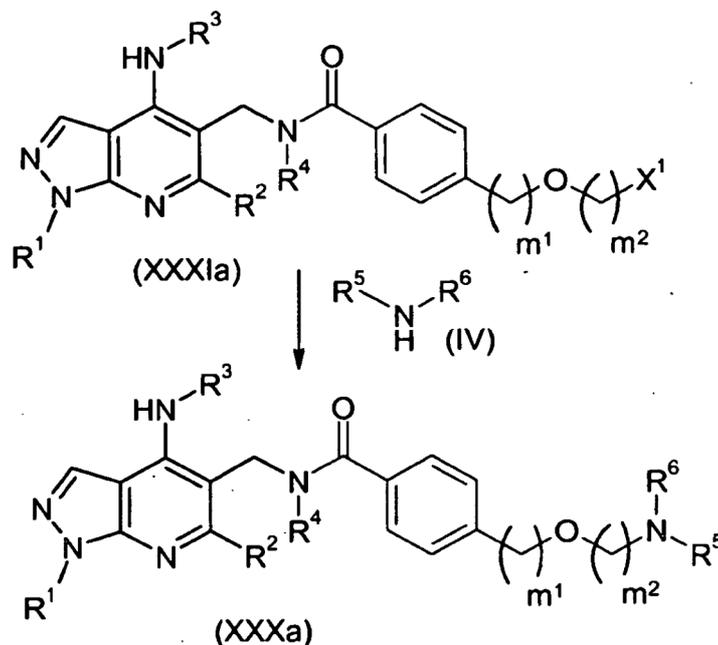
Los compuestos de fórmula (XLVa) se preparan opcionalmente por un procedimiento análogo al del compuesto (XLV) o (XLVI) en el Procedimiento 1C (por ejemplo, véase lo anterior), aunque sin la etapa de protección de OH.

Procedimiento 3

En términos generales, el Procedimiento 3 puede ser de la siguiente manera:

Un compuesto de fórmula (XXXa), en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, m¹, y m² son como se definen en el presente documento (adecuadamente, m¹ y m² son ambos 4), o una sal del mismo, puede prepararse típicamente por reacción por sustitución de un compuesto de fórmula (XXXIa), o una sal del mismo, en la que R¹, R², R³, R⁴, X¹, m¹, y m² son como se definen en el presente documento, con una amina de fórmula (IV), o una sal del mismo, en la que R⁵ y R⁶ son como se definen en el presente documento. Pueden usarse al menos aproximadamente 2 equivalentes de la amina de fórmula (IV) o la sal de la misma. Las condiciones adecuadas incluyen calentamiento en un disolvente

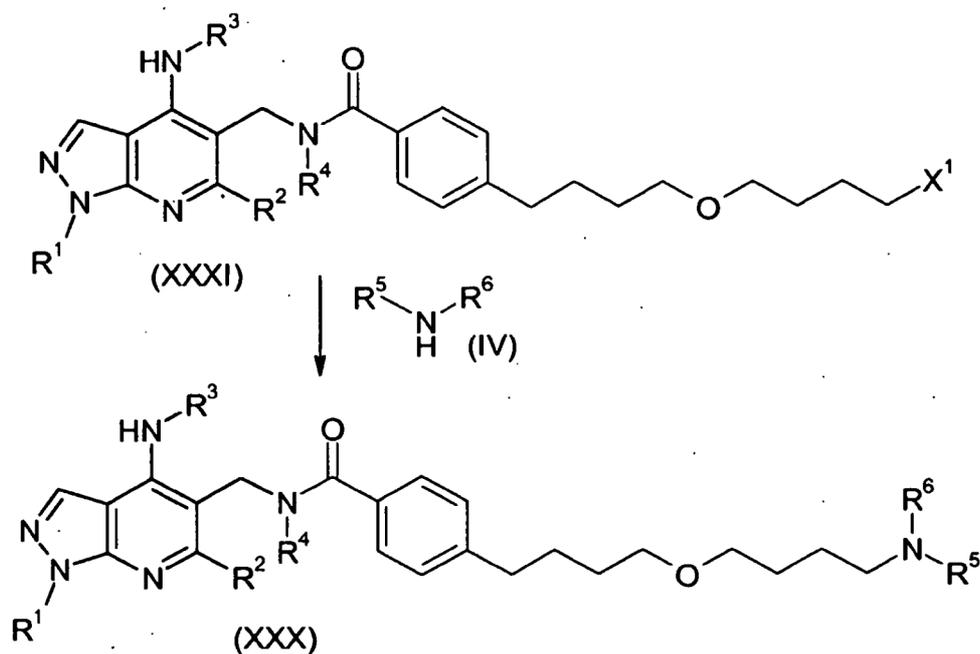
5 adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, adecuadamente en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base de amina terciaria orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina, por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a aprox. 60-100 °C, por ejemplo a aprox. 85 °C. Las condiciones alternativas incluyen calentamiento por irradiación con microondas en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a aprox. 140-150 °C.



Para la realización adecuada en la que m^1 y m^2 son ambos 4:

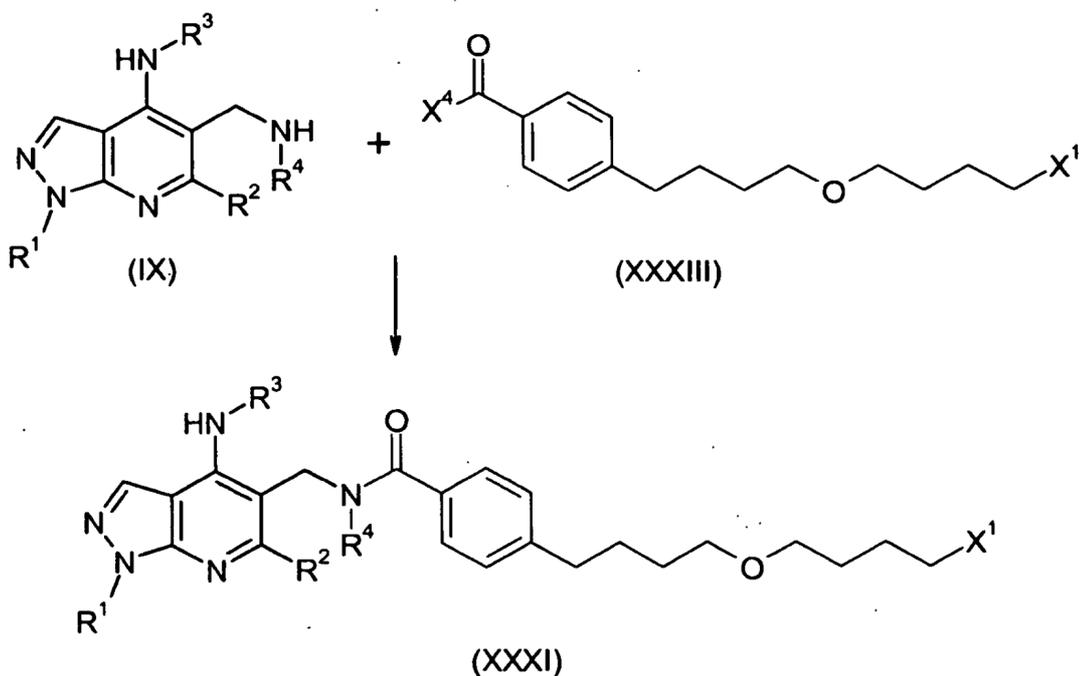
10 Los compuestos de fórmula (XXX), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 son como se definen en el presente documento, o sales de los mismos, pueden prepararse típicamente por reacción por sustitución de un compuesto de fórmula (XXXI), o una sal del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y X^1 son como se definen en el presente documento, con una amina de fórmula (IV), o una sal de la misma, en la que R^5 y R^6 son como se definen en el presente documento. Pueden usarse al menos aproximadamente 2 equivalentes de la amina de fórmula (IV) o la sal de la misma. Las condiciones adecuadas incluyen calentamiento en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, adecuadamente en presencia de una base adecuada, por ejemplo base de amina terciaria orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina, por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a aprox. 60-100 °C, por ejemplo aprox. 85 °C. Las condiciones alternativas incluyen calentamiento por irradiación con microondas en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a aprox. 140-150 °C.

15



Los compuestos de fórmula (XXXI), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y X^1 son como se definen en el presente documento, pueden prepararse, típicamente, por reacción entre compuestos de fórmula (IX), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente, y compuestos de fórmula (XXXIII) en la que X^1 y X^4 son como se definen en el presente documento (por ejemplo, X^1 puede ser, en particular, Br y/o X^4 puede ser, en particular, Cl).

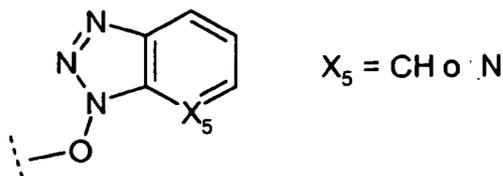
5



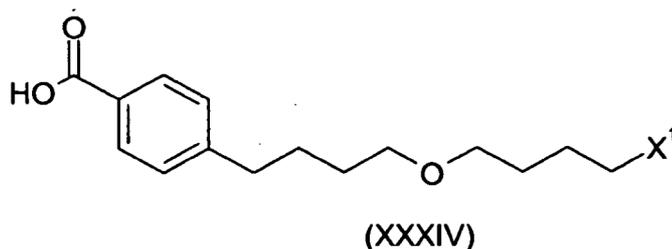
Los compuestos de fórmula (XXXIII) en la que X^4 es un átomo de cloro (Cl) (y opcionalmente en la que X^1 es Br) pueden prepararse, por ejemplo, como se ilustra en los Intermedios 26, 25, 24, 23, y/o 22 en el presente documento.

Como alternativa, el compuesto activado (el compuesto de fórmula (XXXIII)) puede ser, por ejemplo, un derivado de ácido carboxílico activado en el que el grupo saliente X^4 es

10



El último compuesto activado de fórmula (XXXIII) puede formarse a partir del ácido carboxílico de fórmula (XXXIV), en la que X^1 es como se ha definido anteriormente:

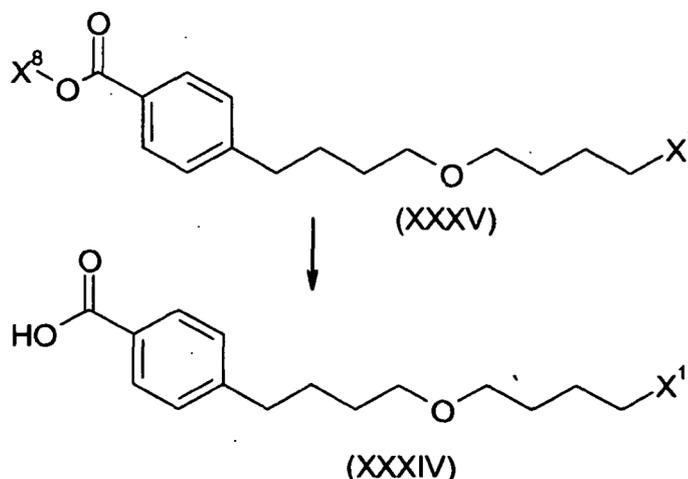


5 (a) por reacción del ácido carboxílico (XXXIV) con una carbodiimida adecuada, tal como 1-etil-3-(3'-
 dimetilaminopropil)carbodiimida [también denominada 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida], o una sal de
 la misma, por ejemplo, sal clorhidrato, preferentemente seguido de reacción del producto resultante con 1-
 10 hidroxibenzotriazol, en un disolvente adecuado (preferentemente anhidro) tal como *N,N*-dimetilformamida o
 acetonitrilo, por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a temperatura ambiente (por ejemplo, de
 aproximadamente 18 a aproximadamente 25 °C);

o:

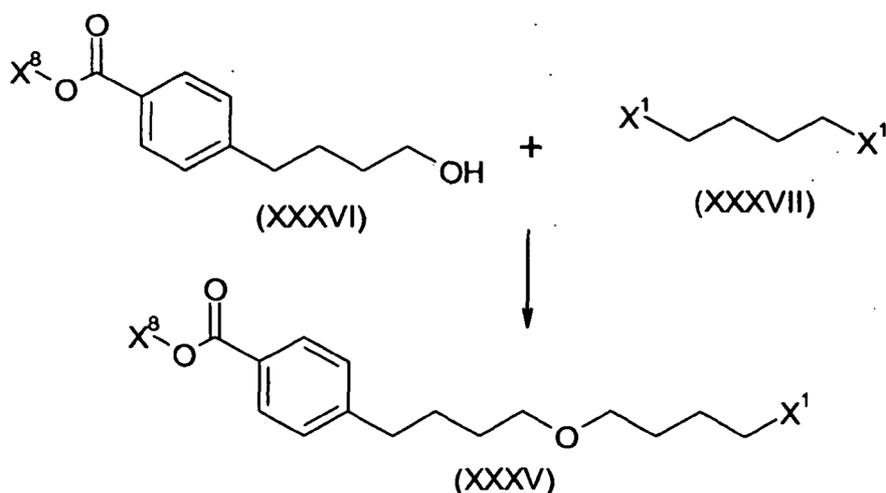
15 (b) por reacción del ácido carboxílico (XXXIV) con tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-
 tetrametiluronio o hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio, por ejemplo en
 presencia de una base tal como *N,N*-diisopropiletilamina, y/o normalmente en presencia de un disolvente tal
 como *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a temperatura
 ambiente (por ejemplo, de aproximadamente 18 a aproximadamente 25 °C).

Los compuestos de fórmula (XXXIV), en la que X^1 es como se define en el presente documento, pueden prepararse,
 por ejemplo, por hidrólisis de un éster de fórmula (XXXV), en la que X^1 y X^8 son como se definen en el presente
 documento. Las condiciones pueden incluir reacción con una base tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico en
 20 un disolvente adecuado, tal como acuoso etanol o acuoso dioxano, o si X^8 es *terc*-butilo, entonces puede usarse
 cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano.



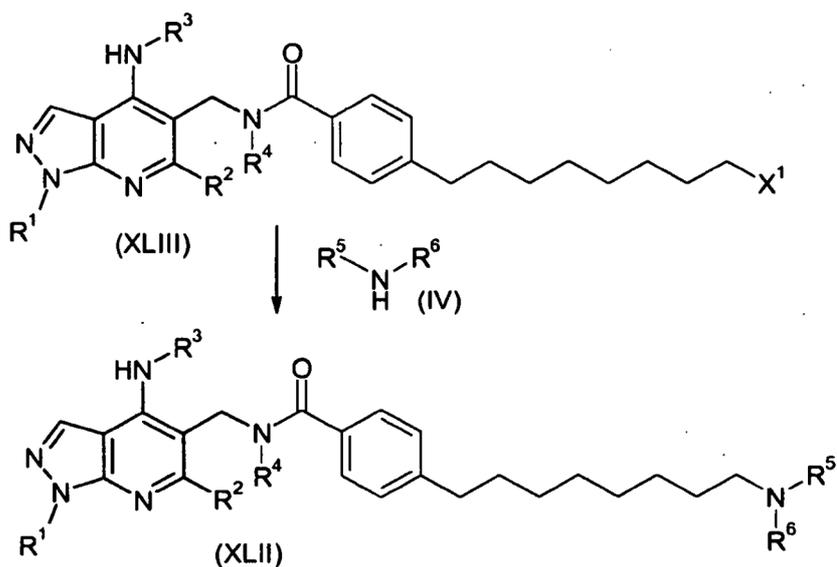
25 El compuesto de fórmula (XXXV), en la que X^1 y X^8 son como se definen en el presente documento, puede
 prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XXXVI), en la que X^8 es como se define en el
 presente documento (por ejemplo, en la que $X^8 = \textit{terc}$ -butilo, pueden prepararse opcionalmente de acuerdo con
 Tetsuo Miwa y col. *J. Org. Chem.* 1993, 58(7), 1696) con un agente de alquilación adecuado de fórmula (XXXVII), en

la que X¹ es como se define en el presente documento.

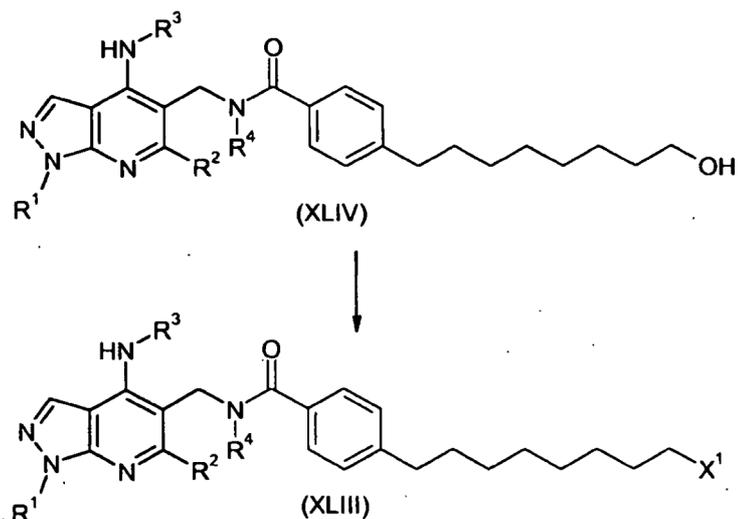


Procedimiento 4

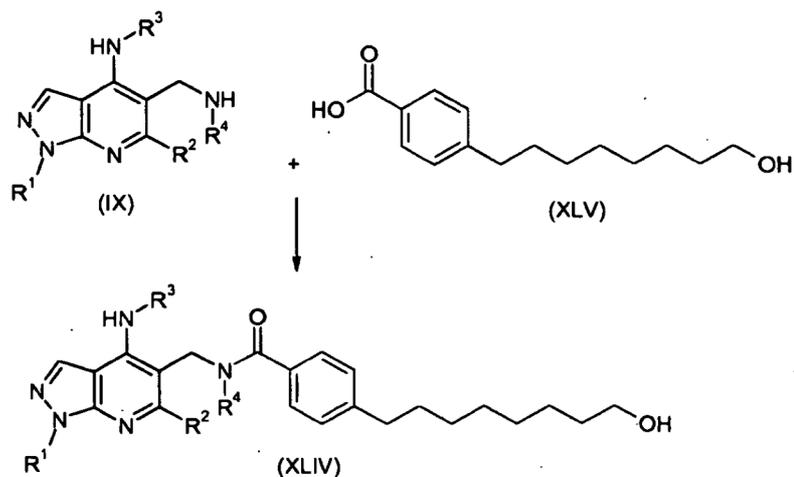
Los compuestos de fórmula (XLII), en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen en el presente documento, pueden prepararse típicamente por reacción por sustitución de compuestos de fórmula (XLIII) o una sal de los mismos, en la que R¹, R², R³, R⁴ y X¹ son como se definen en el presente documento, con una amina de fórmula (IV) o una sal de la misma, en la que R⁵ y R⁶ son como se definen en el presente documento. Las condiciones adecuadas incluyen calentamiento en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, adecuadamente en presencia de una base adecuada, por ejemplo, una base de amina terciaria orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina, por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a aprox. 60-100 °C, por ejemplo a aprox. 85 °C. Las condiciones alternativas incluyen calentamiento por irradiación con microondas en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a aprox. 140-150 °C.



Los compuestos de fórmula (XLIII), en la que R¹, R², R³, R⁴ y X¹ son como se han definido anteriormente, pueden prepararse, por ejemplo, a partir de compuestos de fórmula (XLIV), en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente. Por ejemplo, cuando X¹ representa un átomo de halógeno, tal como un átomo de bromo, los compuestos de fórmula (XLIII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XLIV) y un agente de halogenación adecuado, tal como tetrabromuro de carbono, en presencia de una fosfina adecuada, tal como trifenilfosfina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, a una temperatura adecuada, por ejemplo entre 0 °C y la temperatura ambiente.



5 Los compuestos de fórmula (XLIV), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente, pueden prepararse, por ejemplo, a partir de compuestos de fórmula (IX), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se han definido anteriormente, y el compuesto de fórmula (XLV), en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida adecuado, tal como hexafluorofosfato de (1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(tri-1-pirrolidinil)fosfonio (disponible en Aldrich) y una base adecuada, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida anhidra, a una temperatura adecuada, tal como a la temperatura ambiente.

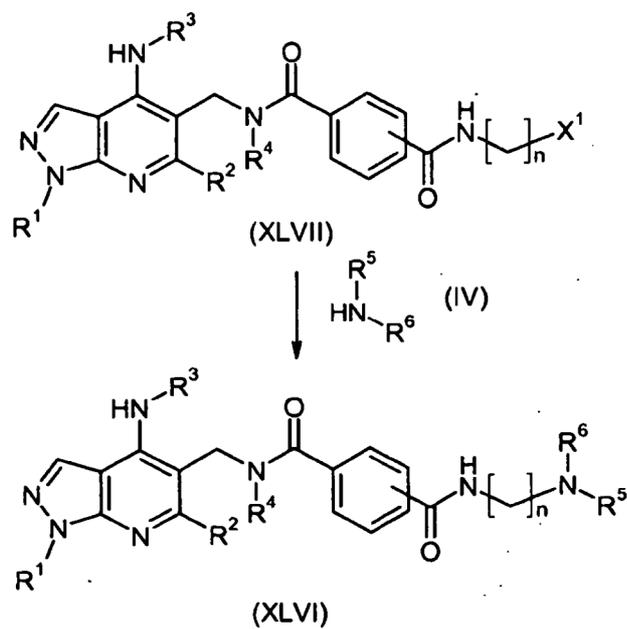


10 El compuesto de fórmula (XLV) es un compuesto conocido (por ejemplo, puede prepararse opcionalmente de acuerdo con K. Fukai JP11174621).

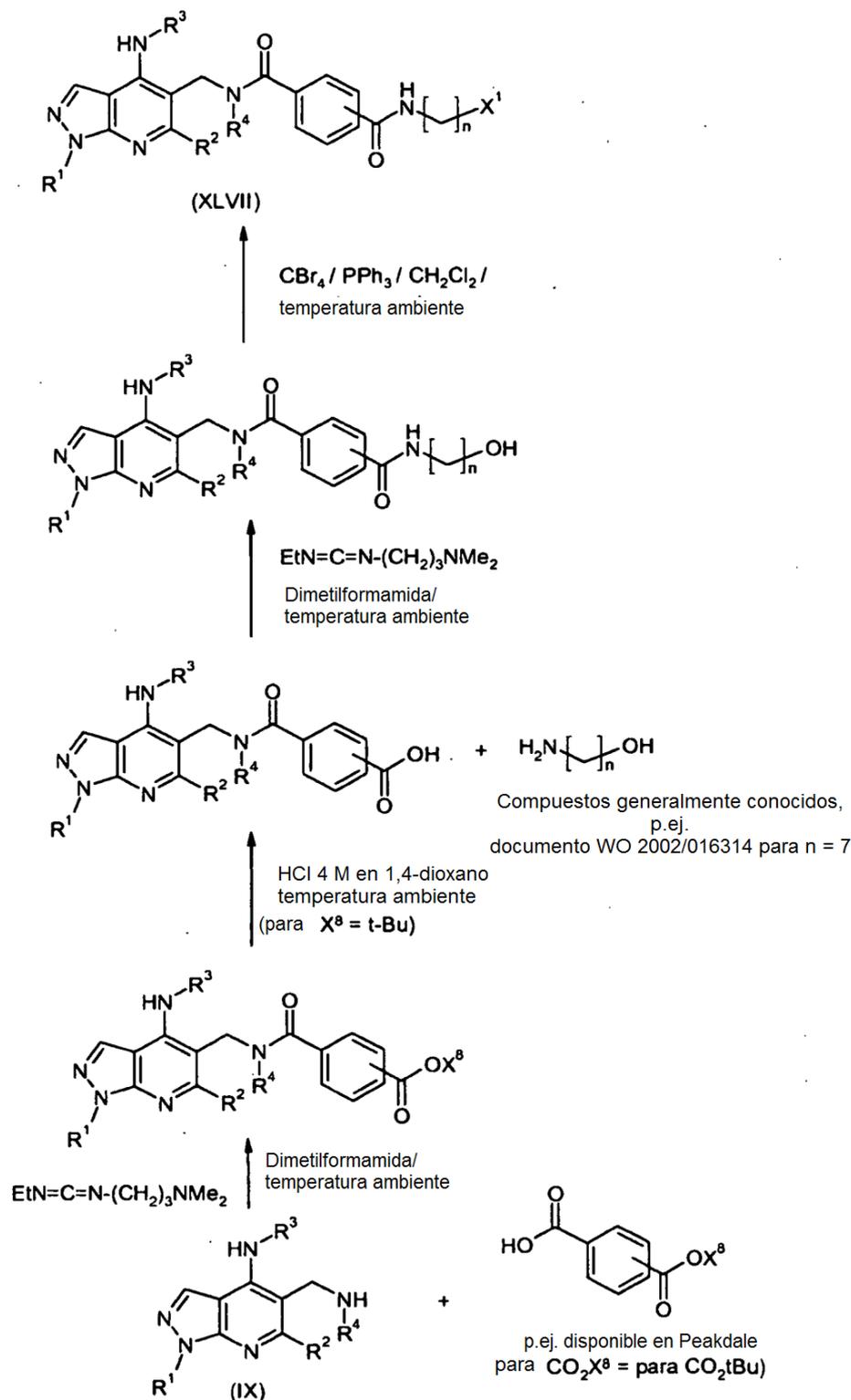
Procedimiento 5

15 Los compuestos de fórmula (XLVI), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se definen en el presente documento, pueden prepararse típicamente por reacción de sustitución de compuestos de fórmula (XLVII) o una sal de los mismos, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 y n son como se definen en el presente documento, con una amina de fórmula (IV) o una sal del mismo, en la que R^5 y R^6 son como se definen en el presente documento. Las condiciones adecuadas incluyen calentamiento en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, adecuadamente en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base de amina terciaria orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina, por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a aprox. 60-100 °C, por ejemplo a aprox. 85 °C. Las condiciones alternativas incluyen calentamiento por irradiación con microondas en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a aprox. 140-150 °C.

20



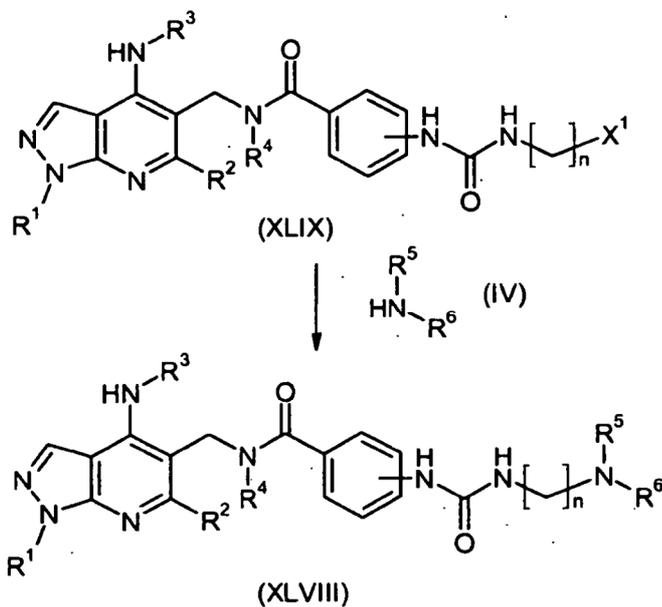
Los compuestos de fórmula (XLVII), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 y n son como se definen en el presente documento, pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente esquema:



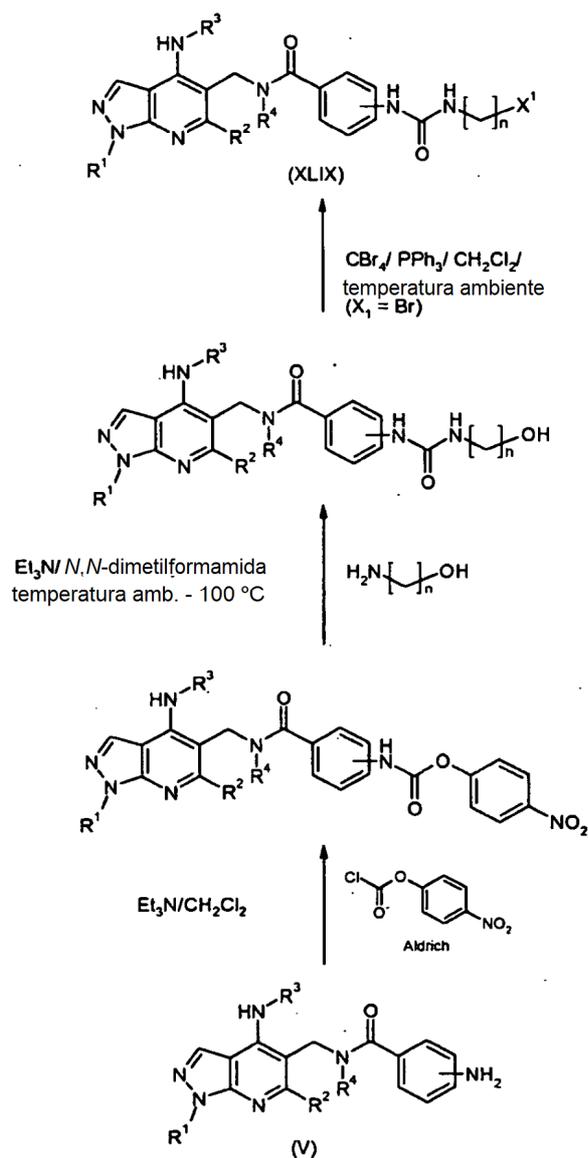
Procedimiento 6

Los compuestos de fórmula (XLVIII), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se definen en el presente documento, pueden prepararse típicamente por reacción de sustitución de compuestos de fórmula (XLIX) o una sal de los mismos, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 y n son como se definen en el presente documento, por una amina de fórmula (IV) o una sal de la misma, en la que R^5 y R^6 son como se definen en el presente documento. Las condiciones adecuadas incluyen calentamiento en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, adecuadamente en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base de amina terciaria orgánica tal como

N,N-diisopropiletilamina, por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a aprox. 60-100 °C por ejemplo a aprox. 85 °C. Las condiciones alternativas incluyen calentamiento por irradiación con microondas en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a aprox. 140-150 °C.

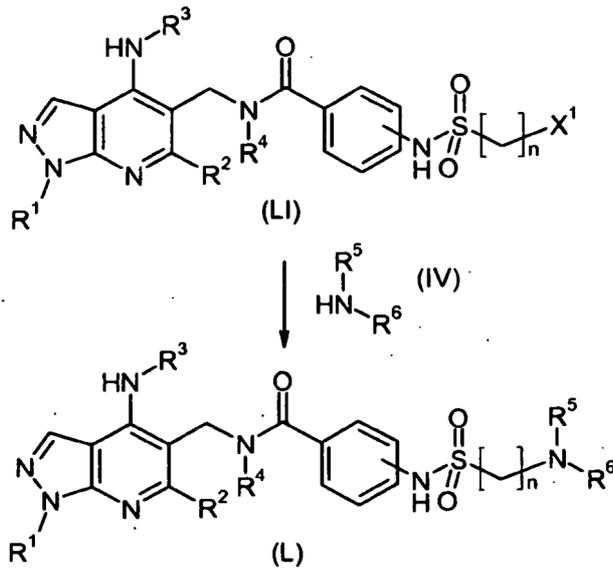


- 5 Los compuestos de fórmula (XLIX), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 y n son como se han definido anteriormente, pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente esquema:

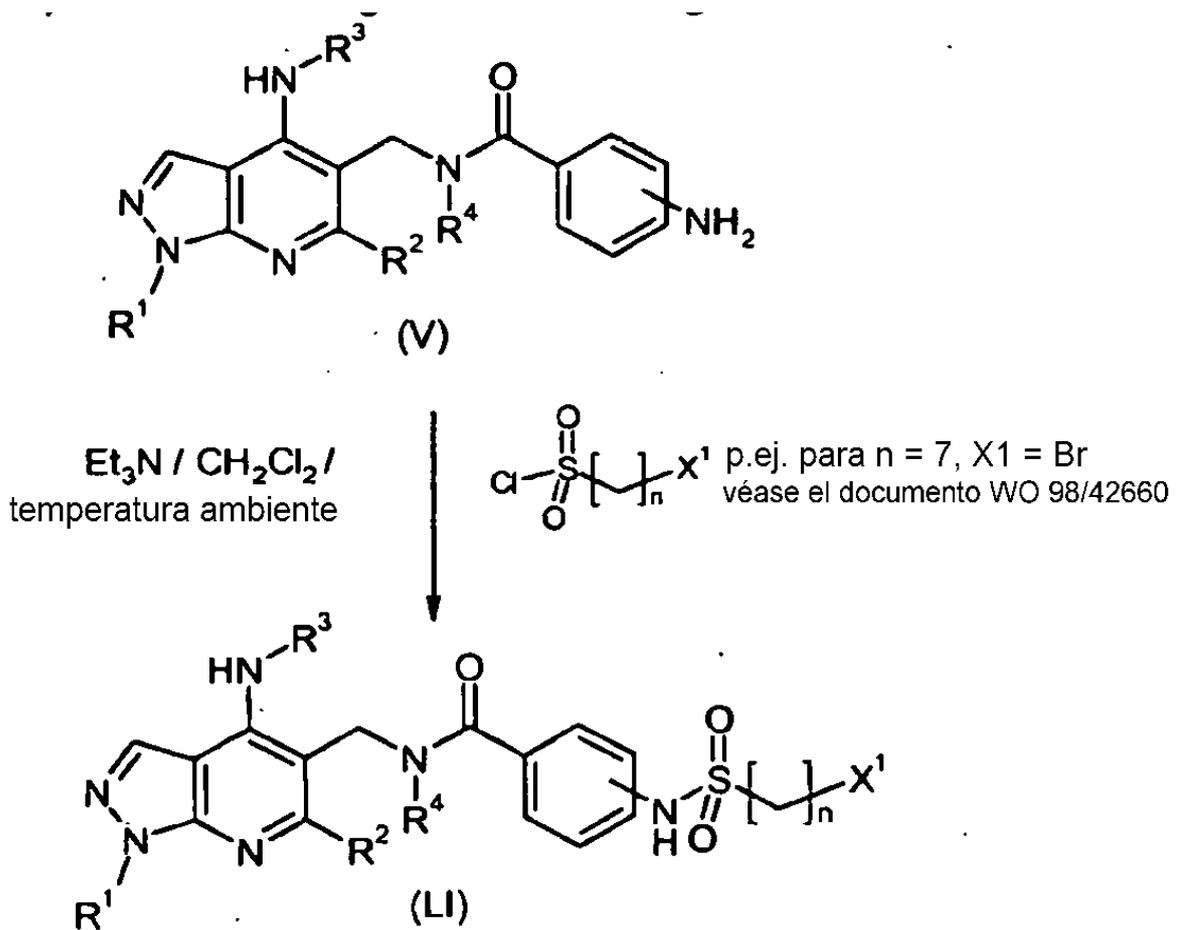


Procedimiento 7

Los compuestos de fórmula (L), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se definen en el presente documento, pueden prepararse típicamente por reacción de sustitución de un compuesto de fórmula (LI) o una sal del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 y n son como se definen en el presente documento, por una amina de fórmula (IV) o una sal de la misma, en la que R^5 y R^6 son como se definen en el presente documento. Las condiciones adecuadas incluyen calentamiento en un disolvente adecuado, tal como N,N -dimetilformamida, adecuadamente en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base de amina terciaria orgánica tal como N,N -diisopropiletilamina, por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a aprox. 60 - 100°C , por ejemplo a aprox. 85°C . Las condiciones alternativas incluyen calentamiento por irradiación con microondas en un disolvente adecuado, tal como N,N -dimetilformamida, por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a aprox. 140 - 150°C .



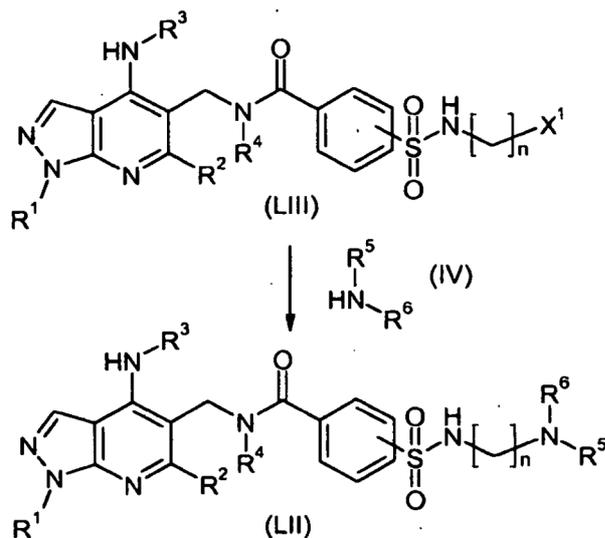
Los compuestos de fórmula (LI), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 y n son como se han definido anteriormente, pueden prepararse típicamente, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente esquema:



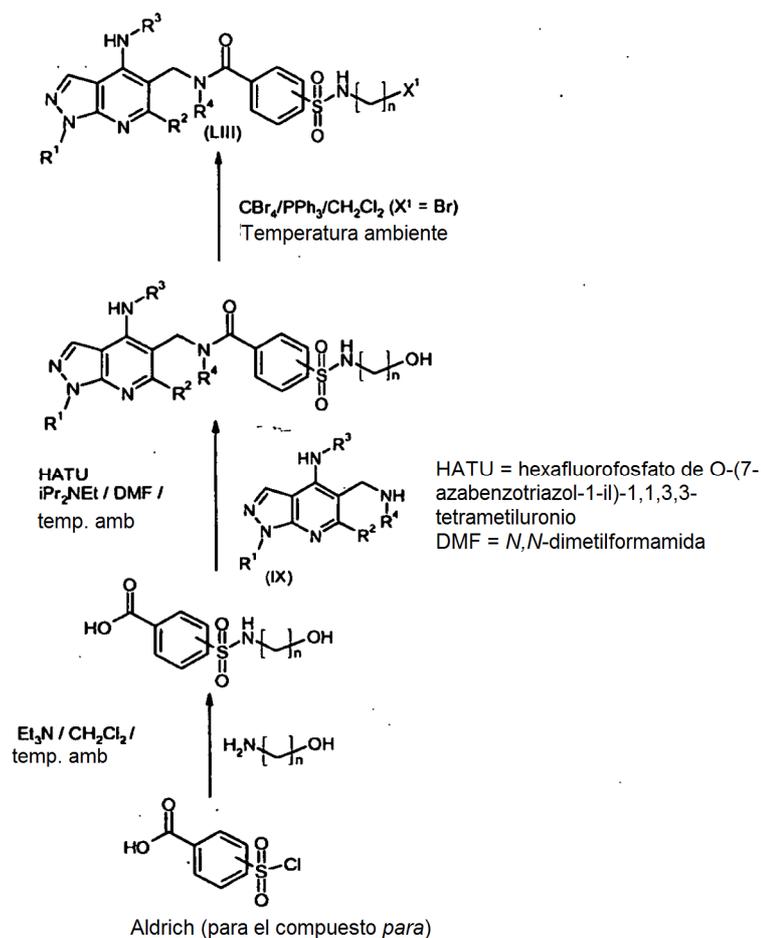
5 Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse típicamente, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente.

Procedimiento 8

- Los compuestos de fórmula (LII), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se definen en el presente documento, pueden prepararse típicamente por reacción de sustitución de un compuesto de fórmula (LIII) o una sal del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 y n son como se definen en el presente documento, con una amina de fórmula (IV) o una sal del mismo, en la que R^5 y R^6 son como se definen en el presente documento. Las condiciones adecuadas incluyen calentamiento en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, adecuadamente en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base de amina terciaria orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina, por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a aprox. 60-100 °C por ejemplo a aprox. 85 °C. Las condiciones alternativas incluyen calentamiento por irradiación con microondas en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a aprox. 140-150 °C.

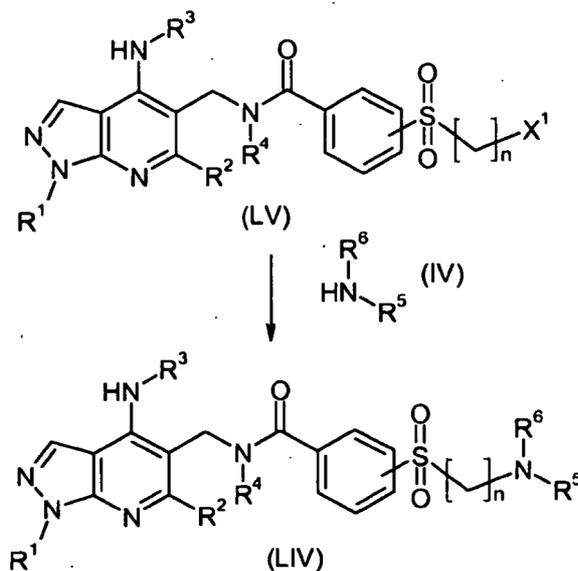


Los compuestos de fórmula (LIII), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 y n son como se han definido anteriormente, pueden prepararse típicamente, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente esquema:



Procedimiento 9

- Los compuestos de fórmula (LIV), en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y n son como se definen en el presente documento, pueden prepararse típicamente por reacción de sustitución de un compuesto de fórmula (LV) o una sal del mismo, en la que R¹, R², R³, R⁴, X¹ y n son como se definen en el presente documento, por una amina de fórmula (IV) o una sal del mismo, en la que R⁵ y R⁶ son como se definen en el presente documento. Las condiciones adecuadas incluyen calentamiento en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, adecuadamente en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base de amina terciaria orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina, por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a aprox. 60-100 °C por ejemplo a aprox. 85 °C. Las condiciones alternativas incluyen calentamiento por irradiación con microondas en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a aprox. 140-150 °C.



Los compuestos de fórmula (LV) en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 y n son como se han definido anteriormente, pueden prepararse típicamente, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente esquema:

0

5

Nota: En el esquema anterior:

(a) OxoneTM es peroximonosulfato potásico, que es $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$;

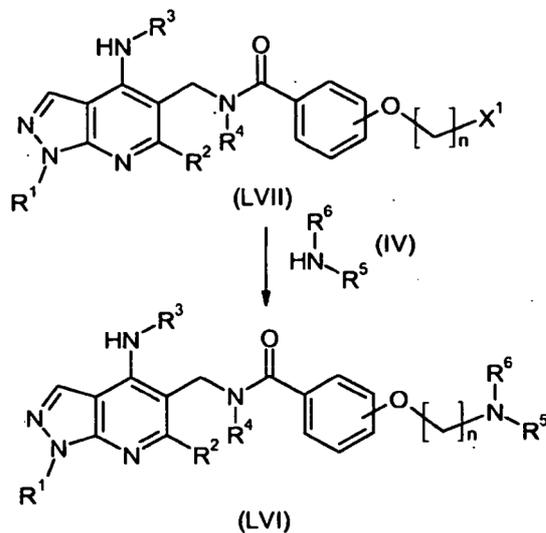
(b) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ es tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0);

y (c) Xantphos es (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosforina).

El compuesto de fórmula (IX) puede prepararse típicamente, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente.

10 Procedimiento 10

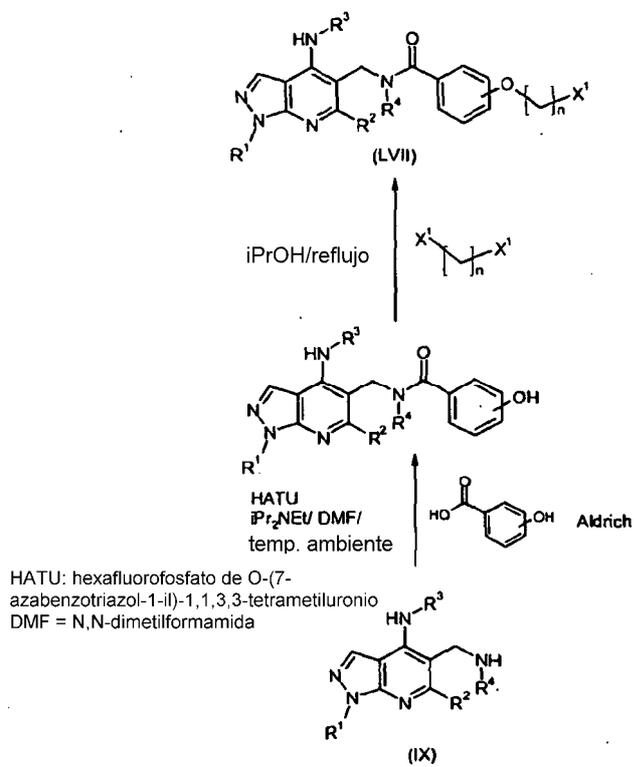
Los compuestos de fórmula (LVI), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se definen en el presente documento, pueden prepararse típicamente, por ejemplo, por reacción de sustitución de un compuesto de fórmula (LVII) o una sal del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 y n son como se definen en el presente documento, por una amina de fórmula (IV) o una sal del mismo, en la que R^5 y R^6 son como se definen en el presente documento. Las condiciones adecuadas incluyen calentamiento en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, adecuadamente en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base de amina terciaria orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina, por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a aprox. 60-100 °C por ejemplo a aprox. 85 °C. Las condiciones alternativas incluyen calentamiento por irradiación con microondas en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, por ejemplo a una temperatura adecuada, tal como a aprox. 140-150 °C.



20

60

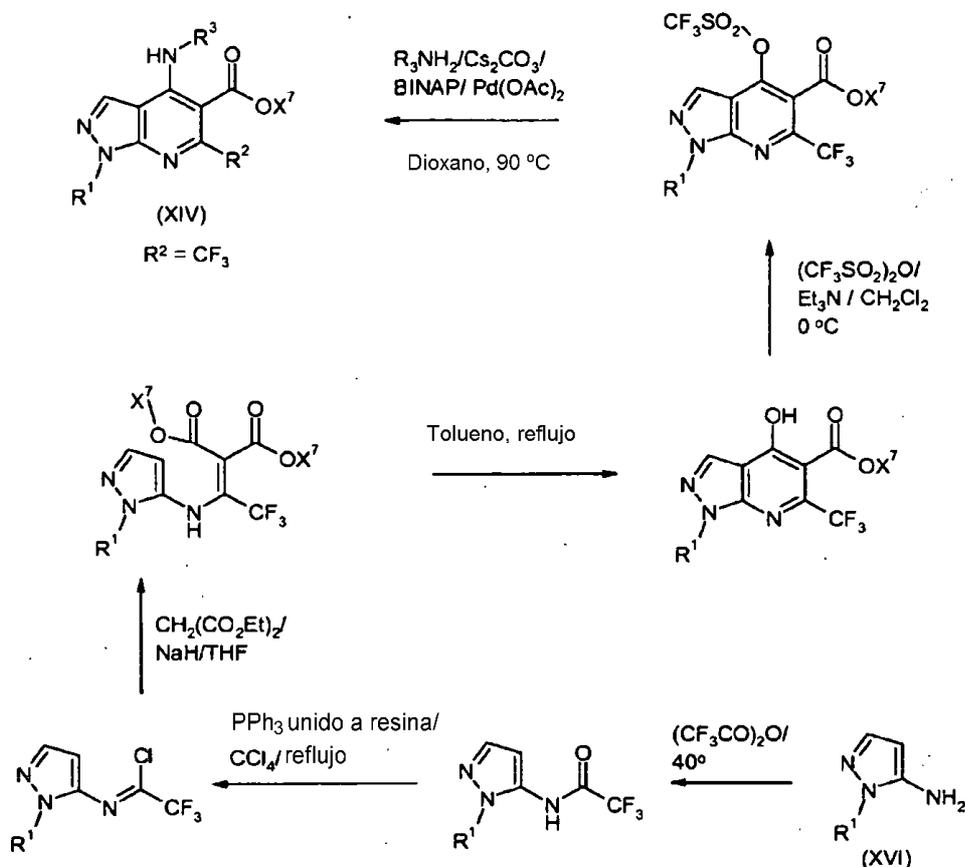
Los compuestos de fórmula (LVII) en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 y n son como se han definido anteriormente, pueden prepararse típicamente, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente esquema:



Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente.

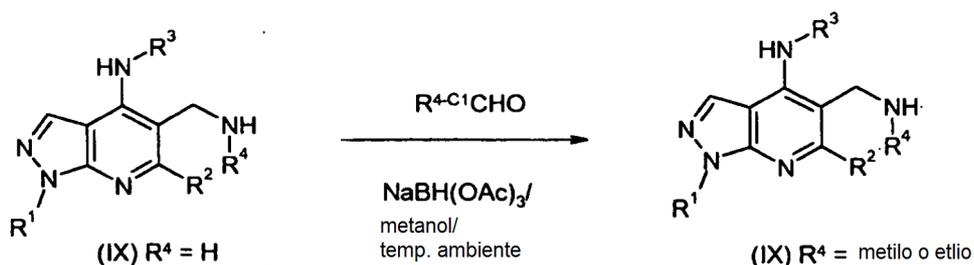
5 Procedimiento 11

Los compuestos de fórmula (XIV) en la que R^2 representa fluoroalquilo (por ejemplo, trifluorometilo) pueden prepararse típicamente, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente esquema, seguido de etapas posteriores apropiadas, por ejemplo como se describe en el Procedimiento 1A o 1B o 1C:



Procedimiento 12

Los compuestos de fórmula (IX) en la que R^4 representa metilo o etilo pueden prepararse típicamente, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente esquema, en la que R^{4-C1} representa H cuando R^4 es metilo y R^{4-C1} representa metilo cuando R^4 es etilo; seguido de etapas posteriores apropiadas, por ejemplo como se describe en el Procedimiento 1A o 1B o 1C:



Procedimiento F: Conversión de un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo en otro compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo

En el Procedimiento opcional F, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo (o una versión protegida del mismo, tal como una versión N-protegida del mismo, por ejemplo, una versión BOC-N-protegida o benciloxicarbonil-N-protegida; o un derivado del mismo tal como un derivado de éster del mismo) se convierte opcionalmente en otro compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. Esta reacción de conversión puede producirse, por ejemplo, dentro del grupo R^3 grupo. Esta conversión comprende opcionalmente, o es uno o más de, los siguientes procedimientos F1 a F10:

F1. Conversión de una cetona en la oxima correspondiente.

F2. Un procedimiento de oxidación. Por ejemplo, el procedimiento de oxidación puede comprender o ser

oxidación de un alcohol para dar una cetona (por ejemplo, usando reactivo de Jones) u oxidación de un alcohol o una cetona para dar un ácido carboxílico.

F3. Un procedimiento de reducción, por ejemplo reducción de una cetona o un ácido carboxílico para dar un alcohol.

5 F4. Acilación, por ejemplo acilación de una amina (por ejemplo, véanse los Ejemplos 329-349 y el Ejemplo 353 del documento WO 2004/024728 A2 para detalles de procedimiento adecuados), o acilación de un grupo hidroxilo.

F5. Alquilación, por ejemplo alquilación de una amina o de un grupo hidroxilo.

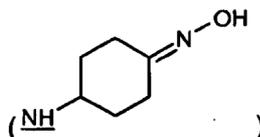
10 F6. Hidrólisis, por ejemplo hidrólisis de un éster para dar el ácido carboxílico correspondiente o una sal del mismo (por ejemplo, véanse los Ejemplos 351, 488, 489, 650, 651 del documento WO 2004/024728 A2 para detalles de procedimiento adecuados).

F7. Desprotección, por ejemplo desprotección de (por ejemplo, desacilación de, o retirada de t-butiloxicarbonilo (BOC) de, o retirada de benciloxi-carbonilo de) un grupo amina. La desprotección de BOC normalmente se realiza en condiciones ácidas por ejemplo usando cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico tal como dioxano. La desprotección de benciloxicarbonilo se realiza opcionalmente por hidrogenación.

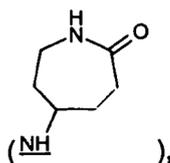
15 F8. Formación de un éster o amida, por ejemplo a partir del ácido carboxílico correspondiente.

y/o

20 F9. Transposición de Beckmann de un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I), por ejemplo usando cloruro cianúrico (2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina) junto 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 comprender, por ejemplo, conversión de un compuesto de fórmula (I) en la que NHR^3 es de sub-fórmula (o2)



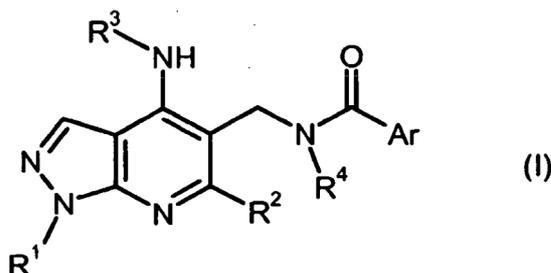
en un compuesto de fórmula (I) en la que NHR^3 es de sub-fórmula (m3)



25 y los detalles del procedimiento pueden ser, por ejemplo, como los que se ilustran en los Ejemplos 658 y 659 del documento WO 2004/024728 A2.

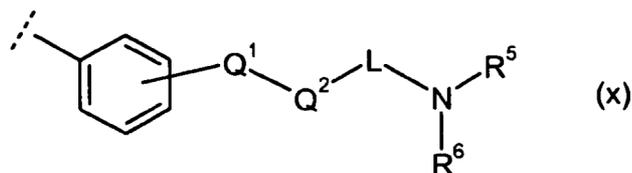
Sumario de procedimiento sintético

De esta manera, se describe un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo:



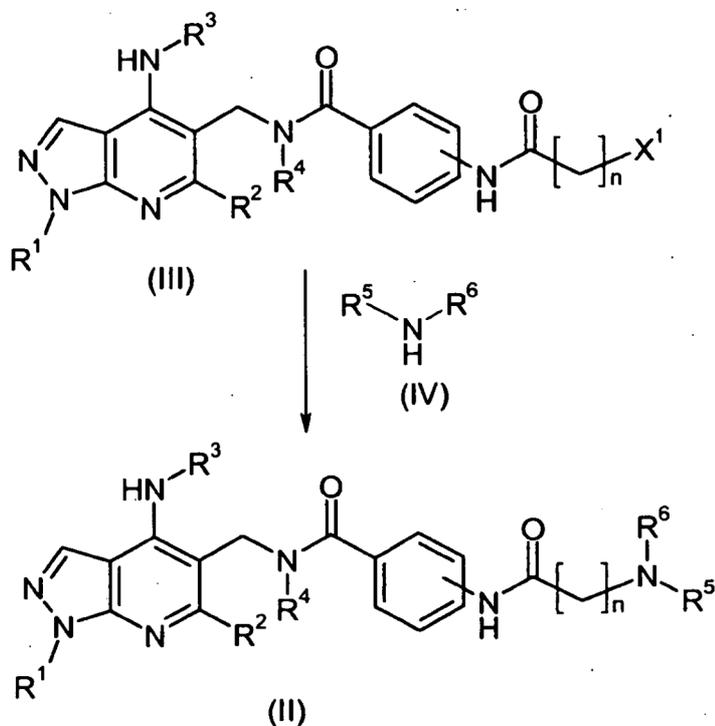
30

en la que Ar tiene la sub-fórmula (x):



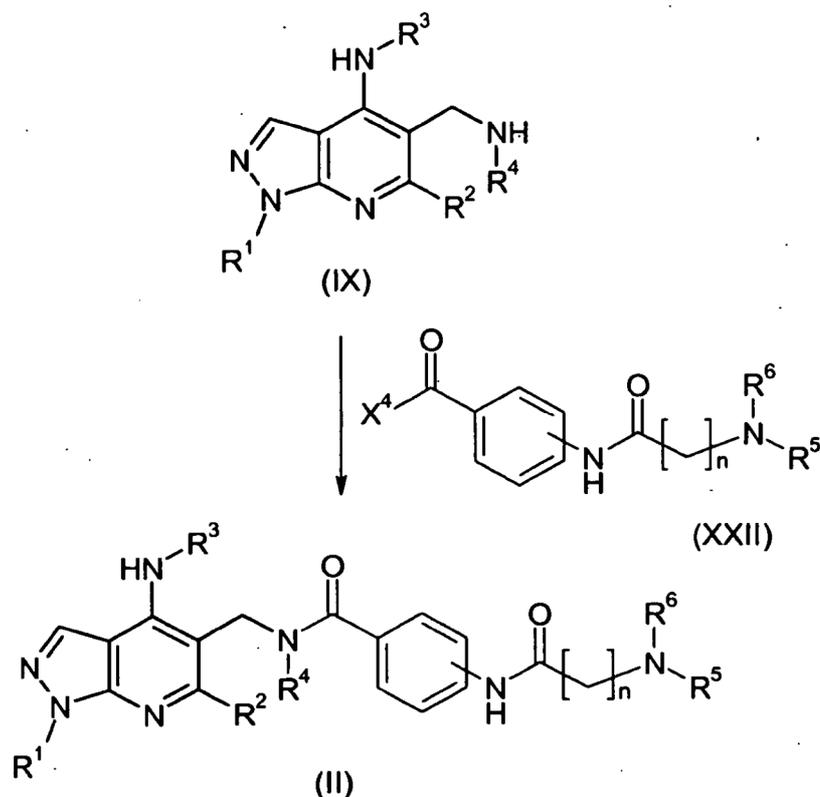
y en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , L, Q^1 y Q^2 son como se definen en el presente documento, comprendiendo el procedimiento:

- 5 (1A) preparar un compuesto de fórmula (II), que son compuestos de fórmula (I) en la que Ar tiene la sub-fórmula (x), Q^1 es NH, Q^2 es $-C(O)-$, y L es $(CH_2)_n$, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , y n son como se definen en el presente documento, o una sal del mismo, reacción (sustitución) de un compuesto de fórmula (III), en la que X^1 es un grupo saliente adecuado, tal como mesilato (metanosulfonato), tosilato (*p*-toluenosulfonato) o un átomo halógeno (adecuadamente un átomo de halógeno, en particular un átomo de bromo), y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n son como se definen en el presente documento, con una amina de fórmula (IV), en la que R^5 y R^6 son como se definen en el presente documento:
- 10



o

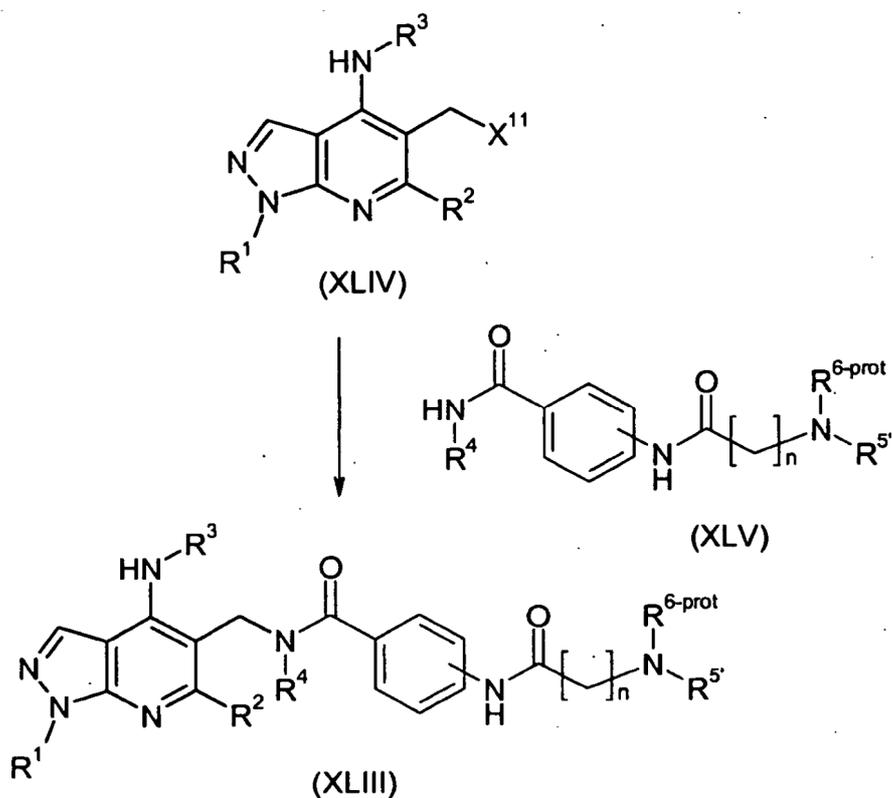
- 15 (1B) preparar un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y n son como se definen en el presente documento (en particular, cuando R^4 es un átomo de hidrógeno), reacción de un compuesto de fórmula (IX) o una sal del mismo (por ejemplo, una sal HCl del mismo, por ejemplo, sal monoclóhidrato del mismo), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en el presente documento (en particular, cuando R^4 es un átomo de hidrógeno), con un compuesto de fórmula (XXII) o una sal del mismo, en la que R^5 , R^6 y n son como se definen en el presente documento y X^4 es un grupo saliente adecuado (por ejemplo, en la que X^4 es como se describe en el presente documento):



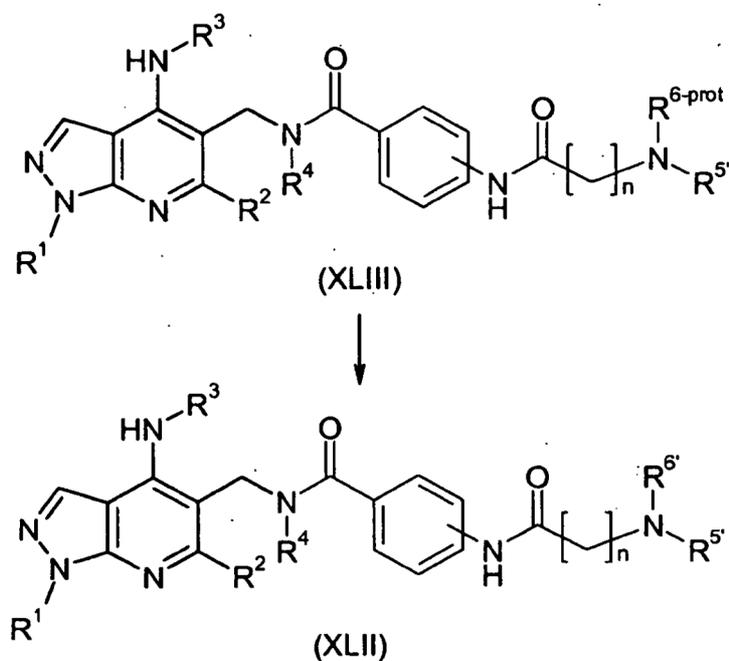
; o

(1C) preparar un compuesto de fórmula (XLII), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n son como se definen en el presente documento (en particular, cuando R^4 es un átomo de hidrógeno), y en la que R^5 es un átomo de hidrógeno (H), metilo, etilo, *n*-propilo, o isopropilo (por ejemplo, metilo), y en la que R^6 es alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente OH (en particular, en la que R^6 es $-CH_2CH_2OH$), que es una realización de un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, realizando las etapas (1C)(i) y (1C)(ii):

(1C)(i) formación de un compuesto de fórmula (XLIII) o una sal del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n son como se definen en el presente documento (en particular, cuando R^4 es un átomo de hidrógeno), en la que R^5 es un átomo de hidrógeno (H), metilo, etilo, *n*-propilo, o isopropilo (por ejemplo, metilo), y en la que R^{6-prot} es alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente OH protegido O-Prot' (en particular, en la que R^{6-prot} es $-CH_2CH_2-O-Prot'$), en el que O-Prot' es cualquier grupo OH protegido que puede desprotegerse por tratamiento con ácido o base o iones fluoruro [en particular, $-OC(O)$ -alquilo C_{1-6} tal como OAc (acetato), $OC(O)-CF_3$, $-OC(O)$ arilo tal como $-OC(O)$ -fenilo, o $-O$ -(tri-organo)sililo tal como *O*-trialquilsililo tal como *O*-TBDMS (terc-butildimetilsililo) u *O*-TMS (trimetilsililo)], por reacción de una amida de fórmula (XLV) o una sal de la misma, en la que R^4 y n son como se definen en el presente documento (en particular, en la que R^4 es un átomo de hidrógeno), R^5 es un átomo de hidrógeno (H), metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo (por ejemplo, metilo), y R^{6-prot} es como se define en el presente documento, con un compuesto de fórmula (XLIV) o una sal de adición de ácidos del mismo (por ejemplo, una sal sulfonato del mismo, por ejemplo, una sal metanosulfonato o bencenosulfonato del mismo), en la que X^{11} es un grupo saliente adecuado, tal como mesilato (metanosulfonato), tosilato (*p*-toluenesulfonato), triflato (trifluorometanosulfonato), o un átomo de cloro, bromo o yodo (en particular, un átomo de cloro):



, y después (1C)(ii) desprotección del compuesto de fórmula (XLIII) o la sal del mismo para preparar un compuesto de fórmula (XLII) o una sal del mismo:



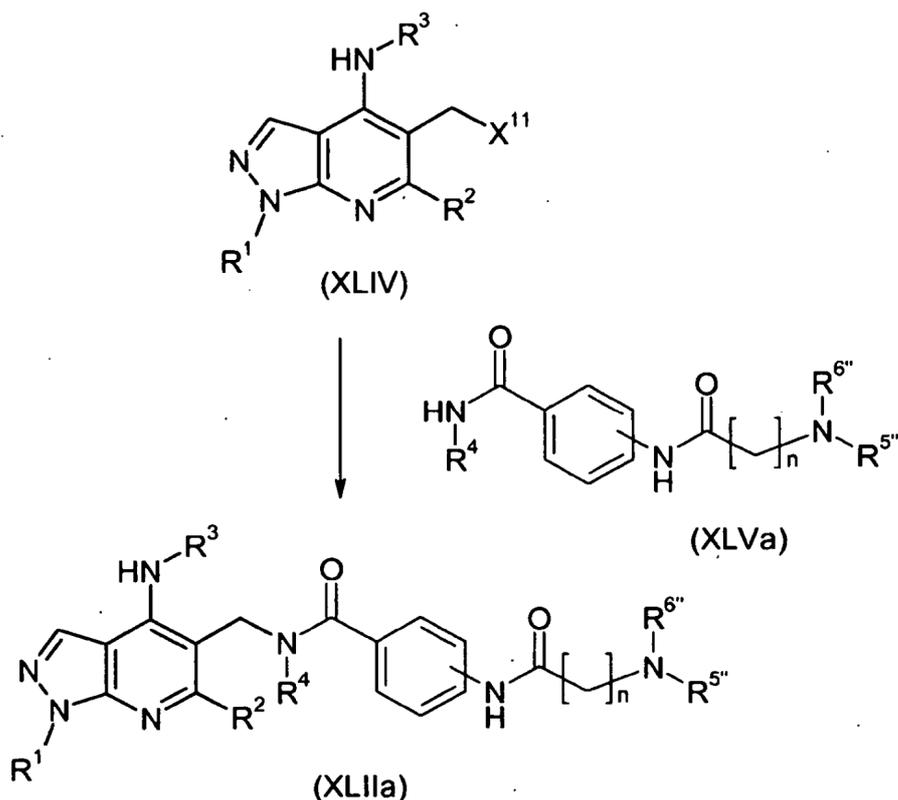
5

; 0

10

(1D) preparar un compuesto de fórmula (XLIIa), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n son como se definen en el presente documento (en particular, cuando R^4 es un átomo de hidrógeno), y en la que R^5 y R^6 son como se han definido en el presente documento para R^5 y R^6 , respectivamente, con la condición de que no haya ningún grupo OH en R^5 o R^6 o [R^5 y R^6 tomados juntos] y con la condición de que R^8 no sea H, que es una realización de un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, reacción de una amida de fórmula (XLVa) o una sal del mismo,

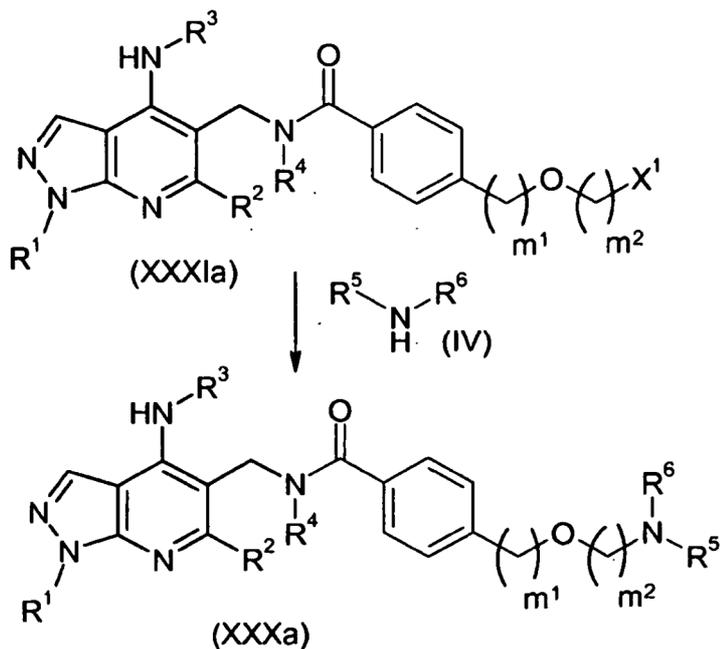
5 en la que R^4 y n son como se definen en el presente documento (en particular, cuando R^4 es un átomo de hidrógeno), y en la que $R^{5''}$ y $R^{6''}$ son como se han definido en el presente documento para R^5 y R^6 , respectivamente, con la condición de que no haya ningún grupo OH en $R^{5''}$ o $R^{6''}$ o [$R^{5''}$ y $R^{6''}$ tomados juntos] y con la condición de que R^3 no sea H, con un compuesto de fórmula (XLIV) o una sal de adición de ácidos del mismo (por ejemplo, una sal sulfonato del mismo, por ejemplo, una sal metanosulfonato o benzenosulfonato del mismo), en la que X^{11} es un grupo saliente adecuado, tal como mesilato (metanosulfonato), tosilato (*p*-toluenosulfonato), triflato (trifluorometanosulfonato), o un átomo de cloro, bromo o yodo (en particular, un átomo de cloro):



10 ; o

(3) preparar un compuesto de fórmula (XXXa), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , m^1 , y m^2 son como se definen en el presente documento (adecuadamente, m^1 y m^2 pueden ser los dos 4), o una sal del mismo, reacción de sustitución de un compuesto de fórmula (XXXIa), o una sal del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , m^1 , y m^2 son como se definen en el presente documento, con una amina de fórmula (IV), o una sal del mismo, en la que R^5 y R^6 son como se definen en el presente documento:

15



; o

(4 a 10) un procedimiento de acuerdo con la etapa final de la síntesis del compuesto de fórmula (I) como se describe en los Procedimientos 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 (como se describe en el presente documento, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente en el presente documento); o

(F) convertir un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, o una versión protegida del mismo o un derivado (por ejemplo, derivado de éster) del mismo, en otro compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo (por ejemplo, como se ha descrito en el Procedimiento F anteriormente en el presente documento);

y, en el caso de cualquiera de los Procedimientos 1A, 1 B, 1C, 1D, 3 ó 4 a 10, o (F), opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo, tal como en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

o

(G) preparar una sal de un compuesto de fórmula (I), convertir un compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo, tal como en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las características preferidas, adecuadas u opcionales de las etapas de cualquiera de los Procedimientos 1A, 1B, 1C, 1D, 2A, o 3 a 10, o (F), independientemente entre sí, pueden ser como se ha descrito anteriormente para dichos Procedimientos numerados y/o ordenados por letras de forma correspondiente, realizándose todos los cambios necesarios.

Por lo tanto, se describe: (G) un procedimiento para preparar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) que comprende la conversión del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en la sal farmacéuticamente aceptable deseada del mismo. Dichos procedimientos pueden ser, por ejemplo, como se describen en el presente documento, por ejemplo, como se describe en la sección de Sales anterior. Por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal de adición de ácidos, o con menor frecuencia (por ejemplo, si está presente un grupo C(O)OH en el compuesto), una sal de adición de bases. En una realización, una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable se prepara opcionalmente por reacción de un compuesto de fórmula (I) con un ácido inorgánico u orgánico adecuado (por ejemplo, como se ha descrito anteriormente en el presente documento).

Por lo tanto, se describe un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, preparado por (o que puede obtenerse por) un procedimiento como se define en el presente documento.

USOS MÉDICOS

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como sustancia terapéutica activa en un mamífero tal como un ser humano. El compuesto o la sal puede ser para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de cualquier de las enfermedades / afecciones descritas en el presente documento (por ejemplo para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad inflamatoria

y/o alérgica en un mamífero tal como un ser humano, mono, roedor (por ejemplo rata o ratón) o perro, en particular en un ser humano) y/o puede ser para su uso como inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). "Terapia" puede incluir tratamiento y/o profilaxis.

5 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 composición farmacéutica) para el tratamiento y o la profilaxis de cualquiera de las enfermedades / afecciones descritas en el presente documento en un mamífero tal como un ser humano, por ejemplo para el tratamiento y o la profilaxis de una enfermedad inflamatoria y/o alérgica en un mamífero tal como un ser humano.

10 Los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 pueden ser útiles en el tratamiento y/o la profilaxis de una variedad de enfermedades / afecciones, especialmente enfermedades inflamatorias y/o alérgicas, en un mamífero tal como un ser humano, por ejemplo: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (por ejemplo bronquitis crónica y/o enfisema), asma, rinitis (por ejemplo rinitis alérgica y/o no alérgica), artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis, urticaria, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis primaveral, granuloma eosinófilo, choque séptico, enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn), lesión por reperusión del miocardio y/o cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico o síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, en un mamífero tal como un ser humano; en particular: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (por ejemplo bronquitis crónica y/o enfisema), asma, rinitis (por ejemplo rinitis alérgica y/o no alérgica), dermatitis atópica, psoriasis, urticaria, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis primaveral, granuloma eosinófilo, enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn) o síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, en un mamífero tal como un ser humano.

20 En el tratamiento y/o la profilaxis usando el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la enfermedad inflamatoria y/o alérgica puede ser, por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, rinitis (por ejemplo rinitis alérgica y/o no alérgica), dermatitis atópica o psoriasis, en un mamífero (por ejemplo ser humano). Preferentemente, el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es para el tratamiento y o la profilaxis de EPOC, asma o rinitis (por ejemplo rinitis alérgica y/o no alérgica), en un mamífero (por ejemplo ser humano).

25 Se cree que los inhibidores de PDE4, por ejemplo cilomilast y roflumilast, son eficaces en el tratamiento de EPOC. 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; A.M. Vignola, *Respiratory Medicine*, 2004, 98, 495-503; D. Spina, *Drugs*, 2003, 63(23), 2575-2594; y la bibliografía citada en las publicaciones mencionadas anteriormente; G. Krishna *et al.*, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2004, 13 (3), 255-267 (véase especialmente la páginas 259-261 y referencias 102-111 y 201 en el mismo); y B.J. Lipworth, *The Lancet*, 2005, 365, 167-175.

30 El inhibidor de PDE4 cilomilast (ArifloTM) a 15 mg por vía oral dos veces al día parece mejorar el volumen espiratorio forzado en 1 s (VEF1) en pacientes con EPOC (C.H.Compton *et al.*, *The Lancet*, 2001, vol. 358, 265-270), y parece tener efectos antiinflamatorios en pacientes con EPOC (E.Gamble *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, 168, 976-982). Sobre cilomilast, véase también R.D. Border *et al.*, *Chest*, 2003, vol. 124 suppl. 4, pág.170S (resumen) y J.D. Eddleston *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 163, A277 (resumen). El inhibidor de PDE4 roflumilast parece mostrar pequeñas mejoras en VEF1 en pacientes con EPOC (véase B.J. Lipworth, *The Lancet*, 2005, 365, 167-175, y referencias 49-50 en el mismo).

35 La EPOC está caracterizada con frecuencia por la presencia de obstrucción de flujo de aire debido a bronquitis crónica y/o enfisema (por ejemplo, véase S.L. Wolda, *Emerging Drugs*, 2000, 5(3), 309-319).

40 Para el tratamiento y/o la profilaxis de EPOC o asma en un mamífero (por ejemplo ser humano), puede usarse la administración inhalada o parenteral al mamífero del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente la administración inhalada.

45 Se cree que los inhibidores de PDE4 son eficaces en el tratamiento y/o la profilaxis de asma (por ejemplo véase M.A.Giem- bycz, *Drugs*, febrero 2000, 59(2), 193-212; 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; P.J. Barnes, *Nature Reviews - Drug Discovery*, octubre 2004, 831-844; B.J. Lipworth, *The Lancet*, 2005, 365, 167-175; y la bibliografía citada en las publicaciones mencionadas anteriormente).

50 En una realización preferida, el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es para el tratamiento y o la profilaxis de rinitis, tal como rinitis alérgica (por ejemplo rinitis alérgica estacional o rinitis alérgica) y/o rinitis no alérgica (por ejemplo rinitis vasomotoras o rinitis inducida por aire frío), en un mamífero tal como un ser humano. Una realización implica el tratamiento y/o la profilaxis de rinitis alérgica/no alérgica mixta en un mamífero tal como un ser humano. A modo de ejemplo, para rinitis tal como rinitis alérgica y/o no alérgica, se usa opcionalmente la administración intranasal o parenteral del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo.

5 Se notifica que el inhibidor de PDE4 roflumilast, administrado por vía oral a 500 ug una vez al día durante 9 días, es eficaz para mejorar flujo de aire nasal durante el periodo de tratamiento (en comparación con placebo), en seres humanos con historias clínicas de rinitis alérgica pero asintomáticas en la exploración, y que estuvieron expuestos con provocación intranasal con alérgenos (extractos de polen) diariamente comenzando el tercer día de tratamiento y cada tiempo aproximadamente 2 horas tras la administración del fármaco de estudio (B.M. Schmidt *et al.*, J. Allergy & Clinical Immunology, 108(4), 2001, 530-536).

10 Los inhibidores de PDE4 pueden ser eficaces en el tratamiento de artritis reumatoide (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 la bibliografía citada en estas publicaciones). Para artritis reumatoide se usa opcionalmente la administración parenteral.

Se ha sugerido la inhibición de PDE4 para el tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn), véase K.H.Banner y M.A.Trevethick, Trends Pharmacol. Sci., agosto 2004, 25(8), 430-436.

15 En una realización, el compuesto o la sal puede ser, por ejemplo, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad inflamatoria y/o alérgica de la piel, tal como dermatitis atópica o psoriasis, en un mamífero tal como un ser humano.

20 En una realización opcional, el tratamiento y/o la profilaxis es de dermatitis atópica en un mamífero tal como un ser humano o cerdo, preferentemente en un ser humano, en particular en un ser humano de 21 años de edad o menos, por ejemplo de 18 años o menos. Para el tratamiento y/o la profilaxis de dermatitis atópica en un mamífero, puede usarse la administración tópica externa al mamífero del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo administración tópica a la piel, por ejemplo a piel afectada por la dermatitis atópica), aunque como alternativa puede usarse la administración oral o parenteral. Para el tratamiento y/o la profilaxis de dermatitis atópica, no es adecuada normalmente la administración inhalada.

25 Se ha propuesto que la "dermatitis atópica" incluye dos subclases generales: (1) un tipo "alérgico (extrínseco)" de la dermatitis atópica que generalmente se produce en el contexto de la sensibilización a alérgenos ambientales y/o que generalmente va acompañada por niveles de IgE en suero elevados; y (2) un tipo "no alérgico (intrínseco)" de dermatitis atópica generalmente con sensibilización poco o no detectable y/o generalmente con niveles de IgE en suero normales o bajos (N. Novak *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol., 2003, 112, 252-262; y T.C. Roos *et al.*, Drugs, 2004, 64(23), 2639-2666, véanse, por ejemplo, las páginas 2640-2641). El compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser, por tanto, para el tratamiento y o la profilaxis de dermatitis atópica alérgica (extrínseca) y/o dermatitis atópica no alérgica (intrínseca) en un mamífero (por ejemplo ser humano o cerdo, preferentemente ser humano).

35 La administración "tópica externa" significa la administración tópica a una parte del cuerpo externo (es decir excluyendo, por ejemplo, el pulmón o la boca, pero incluyendo los labios), preferentemente excluyendo el ojo.

La administración "tópica externa" preferentemente es la administración tópica a la piel, por ejemplo a la piel de un brazo, mano, pierna, pie, cabeza (por ejemplo la cara), cuello y/o torso de un mamífero tal como un ser humano. La administración tópica externa puede ser, por ejemplo, a aquellas partes de piel de un mamífero afectadas por o susceptible a dermatitis atópica.

40 Para el uso de inhibidores de PDE4 en dermatitis atópica, véase por ejemplo:

- J.M. Hanifin *et al.*, "Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and *in vitro* anti-inflammatory effects in atopic dermatitis", J. Invest. Dermatol., 1996, 107(1), 51-56; que notifica reducciones de parámetros inflamatorios en pacientes con dermatitis atópica tratados con inhibidor de PDE4 CP80,633 (pomada al 0,5%, aplicación tópica dos veces al día);
- 45 - C.E.M. Griffiths *et al.*, "Randomized comparison of the type 4 phosphodiesterase inhibitor cipamfylline cream, cream vehicle and hydrocortisone 17-butyrate cream for the treatment of atopic dermatitis", Br. J. Dermatol., 2002, 147 (2), 299-307, que notifica que la crema de cipamfilina (0,15%) es significativamente más eficaz que el vehículo, pero significativamente menos eficaz que la crema de 17-butyrate de hidrocortisona (0,1%), en el tratamiento de pacientes con dermatitis atópica;
- 50 - T.C. Roos *et al.*, "Recent advances in treatment strategies for atopic dermatitis", Drugs, 2004, 64(23), 2639-2666 (véase por ejemplo la página 2657 y referencias 201-209 en el mismo);
- A.M.Doherty, Current Opinion Chem. Biol., 1999, 3(4), 466-473 (por ejemplo véase la página 470); y
- H.J.Dyke *et al.*, Expert Opinion Invest. Drugs, 2002, 11(1), 1-13 (por ejemplo véase la página 7 y referencias 74, 75 y 76 citadas en el mismo); y la bibliografía citada en las referencias anteriores.

55 Para el uso de los inhibidores de PDE4 SB 207499 (cilomilast) y AWD 12-281 en modelos de ratón del tipo alérgico de dermatitis, véase W. Bäumer *et al.*, Eur. J. Pharmacol., 2002, 446, 195-200 y W. Bäumer *et al.*, J. Pharmacy Pharmacol., 2003, 55, 1107-1114.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN

Para su uso en medicina, los compuestos o sales de la presente invención se administran normalmente como composición farmacéutica.

- 5 Se describe, por tanto, 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 su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de cualquier de las afecciones descritas en el presente documento, por ejemplo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, rinitis (por ejemplo rinitis alérgica), dermatitis atópica o psoriasis en un mamífero (por ejemplo ser humano).

- 10 Se describe, por tanto, un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), según se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, comprendiendo el procedimiento mezclar el compuesto o la sal con el uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se describe, por tanto, una composición farmacéutica preparada mediante dicho procedimiento.

- 15 Los compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos y/o la composición farmacéutica pueden administrarse, por ejemplo, mediante administración inhalada, intranasal, tópica externa (por ejemplo tópica en la piel), parenteral (por ejemplo intravenosa, subcutánea o intramuscular) u oral, por ejemplo a un mamífero tal como un ser humano. La administración inhalada implica la administración tópica al pulmón por ejemplo mediante aerosol o composición de polvo seco.

- 20 Por consiguiente, la composición farmacéutica puede ser adecuada para (por ejemplo adaptada para) la administración inhalada, intranasal, tópica externa (por ejemplo tópica en la piel), parenteral (por ejemplo intravenosa, subcutánea o intramuscular) u oral, por ejemplo a un mamífero tal como un ser humano. La composición farmacéutica puede ser adecuada, por ejemplo, para la administración inhalada, intranasal o tópica externa (por ejemplo tópica a la piel), por ejemplo a un mamífero tal como un ser humano.

- 25 La administración inhalada o intranasal, en particular la administración inhalada, es generalmente una vía de administración preferida. En particular, la administración inhalada o intranasal se prefiere para *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino}benzamida o una sal de la misma tal como la sal monoclóhidrato de la misma [por ejemplo que puede ser tal como se prepara en el ejemplo 1 A2 (sal monoclóhidrato) o ejemplo 1 B ("base libre")], y está pensado que se prefiere para 4-({1,6-dietil-5-[[[4-(4-{[4-(4-morfolinil)butil]oxi]butil]fenil]carbonil]amino]metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]amino)-1-piperidinocarboxamida o una sal de la misma [por ejemplo que puede ser tal como se prepara en el ejemplo 23 (sal formiato) o el ejemplo 23A ("base libre free base")].

La administración oral no es generalmente una vía de administración preferida.

- 35 La composición farmacéutica puede estar opcionalmente en forma de dosis unitaria. La forma de dosis unitaria puede ser por ejemplo:

- (a) un envase de dosis sellado que puede abrirse fácilmente a mano o romperse que contiene una composición farmacéutica inhalable en polvo seco (por ejemplo una pluralidad de las que están dispuestas habitualmente dentro de un dispositivo de inhalación adecuado);
- 40 (b) un vial, una ampolla o jeringa cargada para la administración parenteral por ejemplo que comprende una disolución o suspensión del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo adecuado tal como un vehículo acuoso o por ejemplo que contiene una composición farmacéutica parenteral liofilizada (el vial o la ampolla puede fabricarse opcionalmente usando un procedimiento a soplado-llenado-sellado); o
- 45 (c) un comprimido o una capsula para la administración oral, por ejemplo para la administración oral a un ser humano.

Como alternativa, la composición puede estar en una forma adaptada para la administración de cantidades variables de composición según desee el usuario, tal como una composición tópica externa que puede extenderse o pulverizarse tal como una crema, una pomada, un gel o un líquido.

- 50 **Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración inhalable o intranasal, y reducción del tamaño de partícula**

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para (por ejemplo adaptadas para) la administración intranasal o inhalada pueden formularse de manera conveniente como aerosoles, disoluciones, suspensiones, gotas, geles o polvos secos. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para (por ejemplo adaptadas para) la administración intranasal o inhalada pueden formularse opcionalmente con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente

aceptables tales como un vehículo acuoso o no acuoso, un agente de suspensión, un agente espesante, un agente humectante, un agente de ajuste de la isotonicidad, un antioxidante y/o un conservante.

5 Para composiciones adecuadas para la administración intranasal o inhalada, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar normalmente en forma de tamaño de partícula reducido, que puede prepararse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, micronización y molido. Generalmente, el compuesto de fórmula (I) de tamaño reducido (por ejemplo micronizado) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede definirse mediante un valor D_{50} de aproximadamente 0,5 micras a 10 micras, tal como de aproximadamente 2 a 4 micras (por ejemplo según se mide usando difracción de láser).

Composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración intranasal

10 En una realización, las composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo son adecuadas para la administración intranasal. En la composición para la administración intranasal, se usa normalmente un vehículo líquido tal como un vehículo acuoso (líquido). En la composición para la administración intranasal, el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo puede estar presente, por ejemplo, como suspensión en un vehículo líquido (por ejemplo como suspensión en un vehículo acuoso (líquido)) y/o como disolución, por ejemplo, como disolución acuosa.

15 Las composiciones intranasales que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden permitir que el(los) compuesto(s) se administre(n) a todas las áreas de las cavidades nasales (el tejido diana) y además, pueden permitir que el(los) compuesto(s) permanezca(n) en contacto con el tejido diana durante periodos de tiempo más largos. Un posible régimen de dosificación para composiciones intranasales sería para que el paciente inhalara lentamente a través de la nariz posteriormente a la cavidad nasal que está despejada. Durante la inhalación, la composición se administraría a un orificio nasal mientras que el otro está comprimido manualmente. Este procedimiento se repetiría, entonces para el otro orificio nasal. Normalmente, se administrarían una o dos pulverizaciones por orificio nasal mediante el procedimiento anterior hasta dos o tres veces cada día, de manera ideal una vez al día. Las composiciones intranasales pueden ser para la administración una vez al día.

20 Las composiciones intranasales pueden contener opcionalmente uno o más agentes de suspensión y/o espesantes, uno o más conservantes, uno o más agentes humectantes y/o de solubilización y/o uno o más agentes de ajuste de la isotonicidad según se desee. Las composiciones adecuadas para la administración intranasal pueden contener además opcionalmente otros excipientes, tales como antioxidantes (por ejemplo metabisulfito de sodio), agentes enmascaradores del sabor (tales como mentol) y/o agentes edulcorantes (por ejemplo dextrosa, glicerol, sacarina y/o sorbitol).

25 Un agente de suspensión y/o espesante, si está incluido, estará presente normalmente en la composición intranasal en una cantidad de desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 5% p/p o desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 5% p/p, tal como desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 1% p/p (por ejemplo de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 0,5% p/p, por ejemplo aproximadamente el 0,2% p/p, por ejemplo para goma xantana) o desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 3% p/p, basándose en el peso total de la composición. Un agente de suspensión y/o espesante puede incluir goma xantana, celulosa microcristalina (por ejemplo Avicel®), carboximetilcelulosa (por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio), veegum, tragacanto, bentonita, metilcelulosa y polietilenglicoles; en particular goma xantana, celulosa microcristalina o carboximetilcelulosa de sodio. Un agente de suspensión y/o espesante de particular interés es la goma xantana, especialmente cuando el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo es *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil}amino)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

30 Los agentes de suspensión también pueden incluirse en composiciones adecuadas para la administración inhalada o administración líquida oral, según sea apropiado.

35 Para fines de estabilidad, las composiciones intranasales que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden protegerse del crecimiento y de la contaminación microbiana o fúngica mediante la inclusión de un conservante. Ejemplos de conservantes o agentes antimicrobianos farmacéuticamente aceptables pueden incluir compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, cetrimida y cloruro de cetilpiridinio), agentes mercuriales (por ejemplo nitrato de fenilmercurio, acetato de fenilmercurio y timerosal), agentes alcohólicos (por ejemplo clorobutanol, alcohol feniletílico y alcohol bencilico), ésteres antibacterianos (por ejemplo ésteres de ácido para-hidroxibenzoico), agentes quelantes tales como etilendiamintetraacetato de disodio (EDTA, también denominado edetato de disodio) y otras agentes antimicrobianos tales como clorhexidina, clorocresol, ácido sórbico y sus sales (tales como sorbato de potasio), polimixina y benzoato de sodio. En particular, el conservante o agente anti-fúngico farmacéuticamente aceptable puede incluir por ejemplo sorbato de potasio (por ejemplo del 0,1% al 1% p/p; por ejemplo aproximadamente el 0,3% p/p) y/o etilendiamintetraacetato de disodio (EDTA, también denominado edetato de disodio) (por ejemplo del 0,005% al 0,5% p/p, por ejemplo aproximadamente el 0,015% p/p). El conservante, si está incluido, puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente el 0,001% y el 1% (p/p), tal como de aproximadamente el

0,015% al 0,3% (p/p), basándose en el peso total de la composición. Los conservantes pueden estar incluidos en una composición adecuada para otras vías de administración según sea apropiado.

Las composiciones que contienen un fármaco suspendido pueden incluir un agente humectante farmacéuticamente aceptable que actúa humedeciendo las partículas de fármaco para facilitar la dispersión del mismo en una o la fase acuosa de la composición. Normalmente, la cantidad de agente humectante usado no provocará formación de espuma de la dispersión durante el mezclado. Los ejemplos de agentes humectantes incluyen alcoholes grasos, ésteres y éteres, tales como polisorbato, por ejemplo un monooleato de polioxietilensorbitano tal como monooleato de polioxietilen-(20)-sorbitano (polisorbato 80). El agente humectante puede estar presente en composiciones intranasales en una cantidad de entre aproximadamente el 0,001 y el 0,05% (p/p), por ejemplo aproximadamente el 0,025% (p/p), basándose en el peso total de la composición. Los agentes humectantes pueden estar incluidos en composiciones adecuadas para otras vías de administración, por ejemplo para la administración inhalada, según sea apropiado.

Las composiciones pueden contener alternativa o adicionalmente un agente de solubilización, que generalmente actúa para mantener el compuesto de fórmula (I) o sal en disolución (por ejemplo disolución acuosa) y/o para reducir la cantidad de precipitación de dicho compuesto o sal en la disolución (por ejemplo disolución acuosa) y/o para reducir la velocidad de precipitación de dicho compuesto o sal en la disolución (por ejemplo disolución acuosa). Un agente de solubilización de este tipo puede incluir un polisorbato, por ejemplo un monooleato de polioxietilensorbitano tal como monooleato de polioxietilen-(20)-sorbitano (polisorbato 80) o monooleato de polioxietilen-(5)-sorbitano (polisorbato 81), o monolaurato de polioxietilen-(20)-sorbitano (polisorbato 20), o monopalmitato de polioxietilen-(20)-sorbitano (polisorbato 40) o monoestearato de polioxietilen-(20)-sorbitano (polisorbato 60). [Véase The Handbook of Pharmaceutical Excipients 4ª edición 2003 páginas 479-483 para polisorbatos, y para una explicación de monooleato de polioxietilen-(20)-sorbitano que significa es el preparado al menos en parte mediante copolimerización con aproximadamente 20 moles de óxido de etileno por cada mol de sorbitol y/o anhídridos de sorbitol usados.] El agente solubilización puede estar presente en composiciones intranasales en una cantidad de desde aproximadamente el 0,25% hasta aproximadamente el 10% (p/p) tal como de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10% (p/p), por ejemplo de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% (p/p), basándose en el peso total de la composición.

Un agente de ajuste de la isotonicidad puede incluirse para alcanzar la isotonicidad con fluidos corporales por ejemplo fluidos de la cavidad nasal, dando como resultado niveles reducidos de irritación. El agente de ajuste de la isotonicidad puede incluir cloruro de sodio, dextrosa, xilitol o cloruro de calcio, en particular xilitol o dextrosa. Un agente de ajuste de la isotonicidad puede incluirse en composiciones intranasales en una cantidad de desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 10% p/p, tal como desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 10% p/p o desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 10% p/p, por ejemplo de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 5% (p/p), basándose en el peso total de la composición. Los agentes de ajuste de la isotonicidad también pueden estar incluidos en composiciones adecuadas para otras vías de administración, por ejemplo en composiciones adecuadas para la administración inhalada, líquida oral o parenteral, según sea apropiado. Un agente de ajuste de la isotonicidad de particular interés es xilitol, especialmente cuando el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo es *N*-1[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Además, las composiciones intranasales que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden estar tamponadas mediante la adición de agentes de tamponamiento adecuados tales como citrato de sodio, ácido cítrico, fosfatos tales como fosfato de disodio (por ejemplo las formas dodecahidratada, heptahidratada, dihidratada y anhidra) o fosfato de sodio, o mezclas de los mismos, en particular citrato de sodio y/o ácido cítrico. Los agentes de tamponamiento también pueden estar incluidos en composiciones adecuadas para otras vías de administración según sea apropiado.

Las composiciones para la administración por vía tópica a la nariz o al pulmón por ejemplo, para el tratamiento de rinitis, incluyen composiciones de aerosol presurizadas (por ejemplo para la administración inhalada / administración tópica al pulmón) y composiciones acuosas para la administración a las cavidades nasales mediante bomba presurizada. Son de particular interés las composiciones que no están presurizadas y que están adaptadas para administrarse por vía tópica a la cavidad nasal. Las composiciones adecuadas contienen agua como diluyente o vehículo para este fin. Las composiciones acuosas para la administración al pulmón o a la nariz pueden proporcionarse con excipientes tales como agentes de tamponamiento, agentes de modificación de la tonicidad y similares. Las composiciones acuosas también pueden administrarse a la nariz mediante nebulización.

Puede usarse, normalmente, un dispensador de fluidos para suministrar una composición de fluido a las cavidades nasales. La composición de fluido puede ser acuosa o no acuosa, pero normalmente acuosa. Un dispensador de fluido de este tipo puede tener una boquilla dispensadora o un orificio dispensador a través del cual se dispensa una dosis medida de la composición de fluido con la aplicación de una fuerza aplicada por un usuario a un mecanismo de bomba del dispensador de fluidos. Tales dispensadores de fluidos están generalmente dotados de un depósito de múltiples dosis medidas de la composición de fluido, pudiéndose dispensar las dosis con las actuaciones secuenciales de la bomba. El orificio o la boquilla dispensadores pueden estar configurados para la inserción en los

orificios nasales del usuario para dispersar por pulverización la composición de fluido en la cavidad nasal. Un dispensador de fluido del tipo mencionado anteriormente se describe y se ilustra en el documento WO05/044354. El dispensador tiene un alojamiento que aloja un dispositivo de descarga de fluido que tiene una bomba de compresión montada sobre un recipiente para contener una composición de fluido. El alojamiento tiene al menos una palanca lateral que puede operarse con un dedo que puede moverse hacia el interior con respecto al alojamiento para elevar el recipiente hacia arriba en el alojamiento para hacer que la bomba comprima y empuje una dosis medida de la composición fuera del tubo de la bomba a través de una boquilla nasal del alojamiento. En una realización, el dispensador de fluidos es del tipo general ilustrado en las figuras 30-40 del documento WO05/044354.

Reducción de tamaño de partícula del compuesto de fórmula (I) o sal del mismo

En, por ejemplo, composiciones farmacéuticas adecuadas para (por ejemplo adaptadas para) la administración inhalada, el compuesto o la sal de fórmula (I) puede estar en forma de tamaño de partícula reducido. La forma de tamaño reducido puede obtenerse o puede ser obtenible, por ejemplo, mediante micronización. La micronización normalmente implica someter al compuesto/sal a fuerzas de colisión y/o de abrasión en una corriente de aire en forma de vórtex/espiral o circular que fluye rápidamente incluyendo con frecuencia una componente ciclónica. El tamaño de partícula del compuesto o sal de tamaño reducido (por ejemplo micronizado) puede definirse por un valor D50 de aproximadamente 0,5 micras hasta aproximadamente 10 micras, por ejemplo de aproximadamente 1 micra a aproximadamente 7 micras o de aproximadamente 1 micra a aproximadamente 5 micras (por ejemplo tal como se mide usando difracción de láser). Por ejemplo, el compuesto o la sal de fórmula (I) puede tener un tamaño de partícula definido mediante: un D10 de aproximadamente 0,3 micras a aproximadamente 3 micras (por ejemplo de aproximadamente 0,4 micras a aproximadamente 2 micras, o de aproximadamente 0,5 micras a aproximadamente 1 micra), y/o un D50 de aproximadamente 0,5 micras a aproximadamente 10 micras o de aproximadamente 1 micra a aproximadamente 7 micras o (por ejemplo de aproximadamente 1 micra a aproximadamente 5 micras o de aproximadamente 1,5 micras a aproximadamente 5 micras o de aproximadamente 1,5 micras a aproximadamente 4 micras), y/o un D90 de aproximadamente 1 micra a aproximadamente 30 micras o de aproximadamente 2 micras a aproximadamente 20 micras o de aproximadamente 2 micras a aproximadamente 15 micras o de aproximadamente 3 micras a aproximadamente 15 micras (por ejemplo de aproximadamente 2 micras a aproximadamente 10 micras o de aproximadamente 4 micras a aproximadamente 10 micras); por ejemplo según se mide usando difracción láser.

En mediciones de tamaño de partícula, D90, D50 y D10 significan respectivamente que el 90%, 50% y el 10% del material es inferior al tamaño en micras especificado. El D50 es el tamaño de partícula mediano. DV90, DV50 y DV10 significan respectivamente que el 90%, 50% y el 10% en volumen del material es inferior al tamaño en micras especificado. DM90, DM50 y DM10 significan respectivamente que el 90%, 50% y el 10% en peso del material es inferior al tamaño en micras especificado.

La medición de difracción de láser del tamaño de partícula puede usar un procedimiento en seco (en el que una suspensión del compuesto/sal en un flujo de aire cruza el rayo láser) o un procedimiento en húmedo [en el que una suspensión del compuesto/sal en un medio de dispersión líquido, tal como isooctano o aproximadamente el 0,05% de lecitina en isooctano o (por ejemplo si el compuesto es soluble en isooctano) el 0,1% de Tween 80 en agua, cruza el rayo láser]. Con la difracción de láser, el tamaño de partícula se calcula preferentemente usando el cálculo de Fraunhofer; y/o preferentemente se usa un aparato Malvern Mastersizer o Sympatec para la medición. Por ejemplo, la medición y/o el análisis del tamaño de partícula mediante difracción de láser puede usar cualquiera o todos de (por ejemplo todos de) los siguientes aparatos y/o condiciones: un aparato Malvern Mastersizer versión 2000, un medio de dispersión de isooctano o aproximadamente el 0,05% de lecitina en isooctano o aproximadamente el 0,1% de Tween 80 en agua, una velocidad de agitación de aproximadamente 1500-2500 rpm, sonicación de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 3 minutos (por ejemplo aproximadamente 30 segundos) antes del análisis y dispersión final, una lente 300 RF (Fourier inversa), y/o el cálculo de Fraunhofer con el software Malvern. En otro ejemplo, el análisis y/o la medición del tamaño de partícula mediante difracción de láser puede usar cualquiera o todos de (por ejemplo todos de) los siguientes aparatos y/o condiciones: un aparato Malvern Mastersizer versión longbed, un medio de dispersión de aproximadamente el 0,1% de Tween 80 en agua, una velocidad de agitación de aproximadamente 1500 rpm, sonicación de aproximadamente 3 minutos antes del análisis y la dispersión final, una lente 300 RF (Fourier inversa), y/o el cálculo de Fraunhofer con software Malvern.

Se proporciona ahora un ejemplo ilustrativo no limitativo de un procedimiento de micronización a pequeña escala:

Ejemplo de micronización: Micronización de un compuesto o una sal de uno de los ejemplos

- Objetivo: Micronizar un compuesto o una sal de uno de los ejemplos (descritos a continuación en el presente documento), por ejemplo en una cantidad de aproximadamente 300-3000 mg (por ejemplo aproximadamente 300-1000 mg) del mismo, usando un micronizador Jetpharma MC1.
- Los materiales originales (no micronizados) y micronizados se analizan para determinar el tamaño de partícula mediante difracción de láser y la cristalinidad mediante PXRD.

Ejemplo de micronización: Equipo y material general

| Equipo/material | descripción y especificación |
|-----------------------------------|--|
| Micronizador Jetpharma MC1 | suministro de nitrógeno: depósito de aire con tubería reforzada resistente a la presión (por ejemplo con tubería asignada con 188,31 kPai) |
| Balanza analítica | puede ser por ejemplo Sartorius Analytical |
| Balanza de carga superior | puede ser por ejemplo Mettler PM400 o Sartorius L420P |
| Calibrador digital | puede ser por ejemplo calibrador electrónico VWR |
| Materiales que van a micronizarse | un compuesto o una sal de uno de los ejemplos |

5 El micronizador Jetpharma MC1 comprende un alojamiento de molido con forma de disco horizontal que tiene: una entrada de compuesto tubular (por ejemplo con un ángulo de aproximadamente 30 grados con respecto a la horizontal) para la entrada de una suspensión de compuesto de fórmula (I) o sal no micronizados en un flujo de gas, una entrada de gas separada para la introducción de gases, una salida de gas para la salida de gases, y un recipiente colector (recipiente de micronizador) para recoger el material recogido. El alojamiento de molido tiene dos cámaras: (a) una cámara anular externa en conexión gaseosa con la entrada de gas, estando la cámara para recibir el gas presurizado (por ejemplo aire o nitrógeno), y (b) una cámara de molido interna en forma de disco dentro y de manera coaxial con la cámara externa para micronizar el compuesto / sal de entrada, estando las dos cámaras separadas por una pared anular. La pared anular (anillo R) tiene una pluralidad de orificios perforados estrechos que conectan las cámaras internas y externas y de manera circunferencialmente distanciada alrededor de la pared anular. Los orificios que se abren hacia el interior de la cámara interna están dirigidos en un ángulo (dirigidos parcialmente entre radial y tangencialmente), y en uso actúan como boquillas que dirigen el gas presurizado a alta velocidad desde la cámara externa hacia el interior de la cámara interna y en una trayectoria espiral hacia dentro (vórtex) alrededor de la cámara interna (ciclón). La entrada del compuesto está en comunicación gaseosa con la cámara interna por medio de un boquilla dirigida tangencialmente a la cámara interna, dentro y cerca de la pared anular / anillo R. Las válvulas de salida de diámetro ancho superior e inferior en el eje central de la cámara de molido interna se conectan a (a) (salida inferior) el recipiente colector que no tiene salida de aire, y (b) (salida superior) la salida de gas. Dentro y de manera coaxial con la entrada tubular del compuesto y que puede moverse longitudinalmente dentro de la misma está colocada una entrada Venturi (V) para la introducción de gases. La entrada del compuesto tiene también una bifurcación que está conectada a un orificio de entrada de material dirigido hacia arriba para la entrada de material.

25 En uso, la cabeza estrecha de la entrada Venturi (V) está coloca preferentemente debajo y ligeramente hacia delante del orificio de entrada de material, de modo que cuando la entrada Venturi suministra gas presurizado (por ejemplo aire o nitrógeno) el material alimentado se aspira desde el orificio de entrada de material hacia dentro de la corriente de gas a través de la entrada del compuesto y se acelera hacia dentro de la cámara de molido interna de manera tangencial a una velocidad subsónica. Dentro de la cámara de molido, el material se acelera adicionalmente hasta una velocidad supersónica mediante el sistema de orificio/boquilla alrededor del anillo (R) (pared anular) de la cámara de molido. Las boquillas están ligeramente en ángulo de modo que el patrón de aceleración del material está en forma de un ciclón o vórtex dirigido hacia dentro. El material que se encuentra dentro de la cámara de molido circula rápidamente y se producen colisiones de partículas durante el procedimiento, haciendo que las partículas más grandes se rompan en unas más pequeñas. La aceleración "centrífuga" en el vórtex hacen que las partículas más grandes permanezcan en la periferia de la cámara interna mientras que las partículas más pequeñas progresivamente se mueven más próximas al centro hasta que salen de la cámara de molido, generalmente a través de la salida inferior, a baja presión y baja velocidad. Las partículas que salen de la cámara de molido son más pesadas que el aire y generalmente se posan hacia abajo a través de la salida inferior en el recipiente colector (recipiente de micronizador), mientras que el gas de escape sube (junto con una parte minoritaria de partículas pequeñas de material micronizado) y sale a la atmósfera a baja presión y baja velocidad. Puede colocarse opcionalmente una bolsa filtrante en la salida de gas superior para coger el material micronizado fino.

Ejemplo de micronización: Procedimiento general:

45 Se monta el micronizador. La cabeza estrecha de la entrada Venturi está colocada por debajo y ligeramente hacia delante del orificio de entrada de material y se mide con un microcalibrador para garantizar que está insertada de manera correcta. Las presiones de molido (anillo) (R) y Venturi (V) se ajustan según los valores especificados en el diseño experimental (se refiere a la sección experimental más adelante) ajustando las válvulas en los manómetros en el micronizador. El montaje se comprueba para detectar fugas observando si existe alguna fluctuación en la lectura de los manómetros.

Se observa que la presión Venturi (V) se mantenga al menos aproximadamente 2 bares por encima de la presión de molido (ring) (R) para evitar regurgitación del material, por ejemplo hacia fuera del orificio de entrada de material.

5 Puede comprobarse el rendimiento de la balanza con pesos de calibración. La cantidad especificada del material original (material de entrada) se alimenta manualmente, generalmente de manera bastante lenta, dentro del recipiente de entrada del micronizados usando una espátula. Se pesa el recipiente de entrada más el material. Se controla a presión del equipo durante el procedimiento de micronización.

[Nota: como variación opcional de estos procedimientos, puede hacerse pasar el material de entrada a través de un tamiz / criba (por ejemplo una criba de 600 micras) antes de la micronización para desagregar el material de entrada, si es apropiado o deseable.]

10 Tras completar el recorrido de micronización, el suministro de nitrógeno se detiene y se deja que el material micronizado se pose en el recipiente de micronizador. Pueden cerrarse la válvula de presión Venturi y la válvula de presión de molido (anillo). El polvo micronizado en el recipiente de micronizador (recipiente colector) y el ciclón (por encima del vaso de recuperación) se recogen juntos en un vial colector previamente pesado y etiquetado. Cualquier material micronizado fino que puede haberse recogido en la bolsa filtrante, que puede haberse colocado
15 opcionalmente en la salida de gas superior del micronizador, puede descargarse opcionalmente en el ciclón o recipiente colector. Se registra el peso del material micronizado. El recipiente de entrada se vuelve a pesar generalmente para calcular la cantidad de material de entrada mediante la diferencia. El micronizador puede desmontarse y puede aclararse el compuesto de PDE4 residual en la superficie interna del micronizador por ejemplo con 70/30 de alcohol isopropílico/agua y recogerse en un matraz. Entonces puede limpiarse minuciosamente el
20 micronizador, por ejemplo en una máquina de lavado Lancer, y puede secarse antes de que se realicen recorridos posteriores.

En una realización, un ejemplo de condiciones de micronización adecuadas es: cantidad de entrada de material de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1000 mg; presión Venturi (V) de aproximadamente 4 bar a aproximadamente 10 bar (por ejemplo aproximadamente 4-6 bar, por ejemplo aproximadamente 4-5 bar); presión de molido (anillo) (R) de aproximadamente 2 bar hasta aproximadamente 6 bar (por ejemplo aproximadamente 2 bar). La velocidad de alimentación de material puede ser opcionalmente desde aproximadamente 70 mg/min. hasta aproximadamente 200 mg/min.

$$\% \text{ de rendimiento} = \frac{[\text{material del recipiente colector} + \text{material de ciclón} + \text{opcionalmente material de salida de gas}]}{\text{cantidad de entrada de material}} \times 100$$

30 **Ejemplos de micronización llevados a cabo**

Ejemplo de micronización 1

35 Se micronizó monoclóhidrato de *N*-[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil}amino)benzamida, sustancialmente en forma de la forma 1 anhidra de la misma (por ejemplo que puede prepararse en el ejemplo 1A2), mediante alimentación manual en el Venturi del micronizador, usando un procedimiento general y/o aparato general generalmente similares o análogos a los descritos anteriormente, y usando generalmente de manera sustancial el equipo experimental y los parámetros descritos a continuación. El material original (no micronizado) se analizó para determinar el tamaño de partícula mediante microscopía electrónica de barrido (EEM).

Ejemplo de micronización 1 – Detalles de equipo y procedimiento

| Equipo/material | Descripción y especificación |
|---|--|
| Micronizador Jetpharma MC1 | Suministro de nitrógeno: cilindro de nitrógeno con tubería reforzada resistente a la presión |
| Balanza analítica | por ejemplo Sartorius Analytical |
| Balanza de carga superior | por ejemplo Sartorius L420P |
| Cribado antes de la micronización del material de entrada | El material de entrada no está pensado que haya pasado a través de una criba antes de la micronización; pero véase más adelante para el cribado realizado durante el procedimiento de micronización. |

40

| N.º de ejemplo | Cantidad de entrada de material (g) | Presión Venturi (V) y presión de molido (anillo) (R) (bar) | Datos de tamaño de partícula (micras) (material no micronizado), EEM | Datos de tamaño de partícula (micras) (material micronizado), EEM | Rendimiento de recuperación del material micronizado* |
|----------------|-------------------------------------|--|--|--|---|
| 1 | 502 mg | V= aproximadamente 5 bar (véase más adelante). R = 2 bar | Aglomerados de partículas primarias equidimensionales. El tamaño de partícula primario es generalmente de aproximadamente 5 micras o menos | Partículas equidimensionales primarias generalmente de aproximadamente 2-4 micras o tamaño de partícula menor (por ejemplo generalmente de aproximadamente 2-3 micras o menos). Algunas de las partículas primarias están presentes como aglomerados sueltos | Aproximadamente el 56%. 282 mg de material micronizado recogido |

5 Notas de procedimiento para el ejemplo de micronización 1: La presión Venturi V era inicialmente 5 bar (con R = 2 bar). En respuesta a un Venturi aparentemente bloqueado presentándose el material para emitir desde el Venturi, se detuvo el procedimiento tras 3 minutos de micronización, se reanudó de nuevo durante 2 minutos adicionales y entonces se detuvo de nuevo. El procedimiento se reinició con un aumento de V hasta 6 bar, pero había un bloqueo de nuevo emitiendo polvo desde el Venturi, de modo que el procedimiento se detuvo de nuevo tras 1 minuto; parecía que había una gran cantidad de material que retornaba. Aparentemente, la presencia de agregados (aglomerados) estaba bloqueando la alimentación al Venturi. Por tanto, se pasó el material a través de una criba (tamiz) de 355 micras, para intentar deshacer los aglomerados significativos y entonces se reanudó la micronización, usando V = 5 bar y R = 2 bar y alimentando el material cribado cohesivo en el Venturi usando un cepillo más que una espátula; no había pruebas de retorno a medida que se alimentaba el material cribado, en el Venturi. Esta fase final, micronización del material cribado, duró 7 minutos. El material micronizado recogido (282 g) parecía ser de naturaleza cohesiva, basándose en pruebas de un residuo en el Venturi. Hubieron algunas pruebas de material presente en la salida; no hubo presencia importante de material alrededor del anillo de micronización.

15 **Ejemplo de micronización 2**

20 Se micronizó bromhidrato de *N*-[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil-4-((8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino)benzamida (por ejemplo monobromhidrato, y/o por ejemplo que puede ser como se prepara en el ejemplo 1 D), mediante alimentación manual en el Venturi, alimentando manualmente en el Venturi de micronizador, usando a procedimiento general y/o aparato general generalmente similares o análogos a los descritos anteriormente, y generalmente usando sustancialmente el equipo y los parámetros experimentales descritos a continuación. La duración de la micronización era aproximadamente de 5 minutos. El material original (no micronizado) se analizó para determinar el tamaño de partícula mediante microscopía electrónica de barrido (EEM).

Ejemplo de micronización 2 - detalles de equipo y procedimiento

| Equipo/material | Descripción y especificación |
|---|---|
| Micronizador Jetpharma MC1 | Suministro de nitrógeno: cilindro de nitrógeno con tubería reforzada resistente a la presión |
| Balanza analítica | por ejemplo Sartorius Analytical |
| Balanza de carga superior | por ejemplo Sartorius L420P |
| Cribado antes de la micronización del material de entrada | Se hizo pasar a través de una criba de 600 micras antes de la micronización, para intentar desagregar bultos visibles |

| N.º de ejemplo | Cantidad de entrada de material (g) | Presión Venturi (V) y presión de molido (anillo) (R) (bar) | Datos de tamaño de partícula (micras) (material no micronizado), EEM | Datos de tamaño de partícula (micras) (material micronizado), EEM | Rendimiento de recuperación del material micronizado* |
|----------------|--|--|---|--|---|
| 2 | 414,1 mg de material cribado bastante cohesivo (peso micronizado después de cribado 500 mg de material de entrada bruto) | V= 5 bar R = 2 bar | Aglomerados de partículas primarias equidimensionales. El tamaño de partícula primario es generalmente de aproximadamente 5 micras o menos, o aproximadamente de 2-3 micras o menos | Aglomerados de partículas primarias equidimensionales. El tamaño de partícula primario es generalmente: de aproximadamente 1-5 micras, o de aproximadamente 2-3 micras o menos | El 59,5% basándose en el cribado previo de entrada; el 71,8% basándose en la entrada en el micronizador. 297,5 mg de material micronizado recogido. |

Ejemplo de micronización 3

5 Se micronizó succinato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino}benzamida (por ejemplo hemisuccinato y/o por ejemplo que puede ser como se prepara en el ejemplo 1 E), mediante alimentación manual en el Venturi del micronizador, usando un procedimiento general y/o aparato general generalmente similares o análogos a los descritos anteriormente, y generalmente usando sustancialmente el equipo y los parámetros experimentales descritos a continuación. El material original (no micronizado) se analizó para determinar el tamaño de partícula mediante microscopía electrónica de barrido (EEM).

10 *Ejemplo de micronización 3 - Detalles de equipo y procedimiento*

| Equipo/material | Descripción y especificación |
|--|--|
| Micronizador Jetpharma MC1 | Suministro de nitrógeno: cilindro de nitrógeno con tubería reforzada resistente a la presión |
| Balanza analítica | por ejemplo Sartorius Analytical |
| Balanza de carga superior | por ejemplo Sartorius L420P |
| Cribado antes de la micronización del material | No realizado |

| N.º de ejemplo | Cantidad de entrada de material (g) | Presión Venturi (V) y presión de molido (anillo) (R) (bar) | Datos de tamaño de partícula (micras) (material no micronizado), EEM | Datos de tamaño de partícula (micras) (material micronizado), EEM | Rendimiento de recuperación del material micronizado* |
|----------------|-------------------------------------|--|--|---|--|
| 3 | 500 mg | V = aproximadamente 4-5 bar (véase más adelante) R = 2 bar | Aglomerados de partículas primarias equidimensionales. El tamaño de partícula primario es generalmente de aproximadamente 5 micras o menos | Aglomerados (algunos de tamaño reducido) constituidos por partículas primarias equidimensionales. El tamaño de partícula primario es generalmente de aproximadamente 4-5 micras o menos | Aproximadamente el 60% de rendimiento. O bien aproximadamente 300 mg o bien aproximadamente 380 mg de material micronizado recuperado. |

Notas de procedimiento para el ejemplo de micronización 3: el material de entrada parecía estar fluyendo de manera razonablemente libre y no estaba excesivamente agregado o grumoso y así no se cribó. La presión de molido (R) era de 2 bar y la presión Venturi inicial (V) era de 4 bar, y el material de entrada se alimentó manualmente al micronizador rápidamente, en un intento de reducir el riesgo de micronización rápida y excesiva. Tras 5 minutos de procedimiento de micronización, se escuchó un cambio en el ruido, y se observó que había una acumulación de material de entrada en el embudo de entrada de alimentación. La presión Venturi aumentó hasta 5 bar, lo que despejó el polvo en el embudo de alimentación. No hubo recurrencia adicional de acumulación/bloqueo en el embudo de alimentación. Al final del procedimiento, se observó algún material fino en el orificio de salida de filtro. Se recogió el material micronizado del recipiente colector y el embudo de salida. El material micronizado no parecía ser excesivamente cohesivo y se recuperó fácilmente. Tiempo de procedimiento de micronización = 10 minutos.

Ejemplo de micronización 4

Se micronizó *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida (la "base libre", por ejemplo que puede ser como se prepara en el ejemplo 1 B), mediante alimentación manual en el Venturi del micronizador, usando un procedimiento general y/o aparato general generalmente similares o análogos a los descritos anteriormente, y generalmente usando sustancialmente el equipo y los parámetros experimentales descritos a continuación. El material original (no micronizado) se analizó para determinar el tamaño de partícula mediante microscopía electrónica de barrido (EEM).

Ejemplo de micronización 4 - Detalles de equipo y procedimiento

| Equipo/material | Descripción y especificación |
|---|---|
| Micronizador Jetpharma MC1 | Suministro de nitrógeno: Cilindro de nitrógeno con tubería reforzada resistente a la presión |
| Balanza analítica | por ejemplo Sartorius Analytical |
| Balanza de carga superior | por ejemplo Sartorius L420P |
| Cribado antes de la micronización del material de entrada | Se hizo pasar a través de una criba de 600 micras antes de la micronización, para intentar deshacer agregados duros |

| N.º de ejemplo | Cantidad de entrada de material (g) | Presión Venturi (V) y presión de molido (R) (bar) | Datos de tamaño de partícula (micras) (material no micronizado), EEM | Datos de tamaño de partícula (micras) (material micronizado), EEM | Rendimiento de recuperación del material micronizado* |
|----------------|--|---|---|--|---|
| 4 | 451 mg (peso disponible para la micronización tras el cribado 509,5 mg de material de entrada bruto) | V = 5 bar R = 2 bar | Partículas irregulares de hasta aproximadamente 200 micras de tamaño de partícula | Partículas equidimensionales de hasta aproximadamente 10 micras de tamaño de partícula | Aproximadamente el 57%, basándose en la entrada de material al micronizador. 257,6 mg de material micronizado recuperado. |

20

Ejemplo de micronización 5

Se micronizó monohidrato de *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida, sustancialmente en forma de la forma 1 anhidra de la misma (por ejemplo que puede ser como se prepara en el ejemplo 1A2 tal como la preparación alternativa del ejemplo 1A2 n.º 1, procedimiento de fábrica), en un equipo de micronización de mayor escala, un micronizador APTM de 4 pulgadas (disponible de APTM, Suiza, refiriéndose "10,16 cm." al diámetro del anillo de micronización). Los parámetros y procedimientos experimentales son sustancialmente según se describen en la tabla y texto a continuación o similares, incluyendo alimentación automática del material de entrada en el Venturi del micronizador. Una descripción detallada del aparato y procedimiento no se describe en el presente documento. El material original (no micronizado) y el material micronizado se analizaron para determinar el tamaño de partícula mediante un

30

procedimiento de difracción de láser; los datos de tamaño de partícula están pensados que sean sustancialmente como los dados a continuación.

| Cantidad de entrada de material (g) | Presión Venturi (V) y presión de molido (G) (bar) | Datos de tamaño de partícula (micras) (material no micronizado), difracción de láser | Datos de tamaño de partícula (micras) (material micronizado), difracción de láser | Rendimiento de recuperación de material micronizado |
|---|--|--|---|---|
| 800 g (divididos en lotes separados de 443 g y 357 g) | V = aproximadamente 7 bar G = aproximadamente 5 bar | D50 = aproximadamente 77,8 micras | D50 = aproximadamente 2,48 micras | 721 g de peso neto total antes del muestreo (rendimiento de aproximadamente el 90%) |

5 Para el ejemplo de micronización 5, la velocidad de alimentación (es decir, la velocidad de alimentación del material de entrada por medio de una alimentación con tornillo giratorio en la entrada Venturi del micronizador) era $14 \pm 2,5$ g por minuto. Se usó un alimentador automático (no manual).

La administración inhalada implica la administración tópica al pulmón, tal como mediante composición de polvo seco o aerosol.

Composiciones inhalables de aerosol

10 Una formulación de aerosol (composición de aerosol), por ejemplo para la administración inhalada, puede ser o bien una suspensión o bien una disolución.

15 Las formulaciones de aerosol (composiciones de aerosol), por ejemplo para la administración inhalada, pueden comprender opcionalmente una disolución o suspensión final del compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo (principio activo) en un líquido acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable (por ejemplo disolvente).

20 Una formulación de aerosol (composición de aerosol), por ejemplo para la administración inhalada, generalmente puede contener un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un propelente adecuado (por ejemplo con presión) tal como un propelente orgánico adecuado tal como un fluorocarbono o hidrofluorocarbono (HFC) o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno (HCFC) o una mezcla de los mismos. Un propelente de hidrofluorocarbono (HFC) puede comprender un hidrofluoroalcano, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano o una mezcla de los mismos. Otros propelentes incluyen clorofluorocarbono (CFC) tales como diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano.

25 Una composición de aerosol puede contener opcionalmente excipiente(s) de formulación adicional(es) tales como un tensioactivo y/o a codisolvente. El tensioactivo puede incluir, pero no se limita a, ácido oleico, lecitina, un ácido oligoláctico o derivado por ejemplo según se describe en los documentos WO94/21229 y/o WO98/34596. El codisolvente puede comprender por ejemplo etanol.

30 Las formulaciones de aerosoles, por ejemplo para la administración inhalada, pueden presentarse por ejemplo como forma farmacéutica, por ejemplo en cantidades individuales o de múltiples dosis de forma estéril en un recipiente sellado, que puede tomar la forma de un cartucho o recambio para su uso con un dispositivo atomizador o inhalador. Como alternativa, el recipiente sellado puede ser un dispositivo de dispensación unitario tal como un inhalador nasal de una única dosis o un dispensador de aerosol dotado de una válvula dosificadora (inhalador de dosis medidas, o MDI) que se pretende eliminar una vez que se haya acabado el contenido del recipiente. La forma farmacéutica de formulación de aerosol puede tomar alternativamente la forma de un atomizador de bomba.

Composiciones inhalables de polvo seco

35 Para las composiciones farmacéuticas adecuadas (por ejemplo adaptadas para) para la administración inhalada, la composición farmacéutica puede ser, por ejemplo, una composición inhalable de polvo seco. Las composiciones inhalables de polvo seco puede tomar la forma de cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o blísteres de, por ejemplo, lámina de aluminio laminado, para su uso en un inhalador o insuflador. Pueden formularse composiciones inhalables de polvo seco que comprenden una mezcla de polvo de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una base de polvo adecuado tal como lactosa o almidón.

40 Una composición farmacéutica inhalable de polvo seco puede comprender una base de polvo tal como lactosa o almidón, el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo (de manera adecuada en forma de tamaño de partícula reducido, por ejemplo en forma micronizada), y opcionalmente un agente ternario. El agente ternario puede

comprender, por ejemplo, L-leucina, manitol, trehalosa, estearato de magnesio, estearato de calcio y/o octaacetato de celobiosa (por ejemplo alfa-D-isómero de octaacetato de celobiosa, por ejemplo disponible de Aldrich). El agente ternario puede ser, en particular, estearato de magnesio, por ejemplo estearato de magnesio presente en una cantidad de desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 2% p/p o desde aproximadamente el 0,1 % hasta aproximadamente el 1% p/p o desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 0,5% p/p, tal como desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 0,25% p/p o desde aproximadamente el 0,25% hasta aproximadamente el 1% p/p, por ejemplo aproximadamente el 0,5% p/p de estearato de magnesio. Para el uso de estearato de magnesio en las composiciones inhalables de polvo seco véanse el documento WO 00/28979 A1 (Skyepharma) y las correspondientes publicaciones US 6.645.466 B1 y US 2004/0202616 A1; y/o véase el documento WO 00/53157 A1. Para octaacetato de celobiosa y estabilidad de almacenamiento, véase el documento WO 03/088943.

La composición inhalable de polvo seco puede comprender una combinación de polvo seco de lactosa y el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo. La lactosa puede ser lactosa hidratada por ejemplo monohidrato de lactosa y/o puede ser lactosa de calidad para inhalación y/o de calidad fina. El tamaño de partícula de la lactosa puede definirse, por ejemplo, por el 90% o más (en peso o en volumen) de las partículas de lactosas que tienen un diámetro inferior a 1000 micras (micrómetros) (por ejemplo 10-1000 micras, por ejemplo 30-1000 micras), y/o el 50% o más de las partículas de lactosa que tienen un diámetro inferior a 500 micras (por ejemplo 10-500 micras). El tamaño de partícula de the lactosa puede definirse, por ejemplo, por el 90% o más de las partículas de lactosa que tienen un diámetro inferior a 300 micras (por ejemplo 10-300 micras, por ejemplo 50-300 micras), y/o el 50% o más de las partículas de lactosa que tienen un diámetro inferior a 100 micras. Opcionalmente, el tamaño de partícula de la lactosa puede definirse por el 90% o más de las partículas de lactosa que tienen un diámetro inferior a 100-200 micras, y/o el 50% o más de las partículas de lactosa que tienen un diámetro inferior a 40-70 micras. En particular, el tamaño de partícula de la lactosa puede ser de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 30% o de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 30% (por ejemplo del 2% al 15%, o del 7% al 11%, por ejemplo aproximadamente el 10%) (en peso o en volumen) de las partículas que tienen un diámetro inferior a 50 micras, o que tienen un diámetro inferior a 20 micras ("finos"), o que tienen un diámetro inferior a 15 micras ("finos"). Por ejemplo, sin limitación, una lactosa de calidad para inhalación adecuada es lactosa (por ejemplo un 10% de finos (por ejemplo E9334), o un 6% de finos, o un 7% de finos o un 11% de finos), que puede obtenerse de Friesland Foods Domo (anteriormente Borculo Domo Ingredients), Hanzplein 25, 8017 JD Zwolle, Países Bajos.

En la composición inhalable de polvo seco, el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo puede estar presente, por ejemplo, en de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 70% (por ejemplo de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 30%, o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20%, o de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10%, tal como de aproximadamente el 0,4% a aproximadamente el 10%, por ejemplo de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10%, por ejemplo de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5%) en peso de la composición.

Siguen ejemplos ilustrativos no limitativos de composiciones inhalables de polvo seco:

Ejemplo de composición de polvo seco 1 - Preparación de combinación de lactosa en polvo seco

Usando una forma de tamaño reducido, por ejemplo micronizada del compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo (por ejemplo como se prepara en el ejemplo de micronización en el presente documento), una combinación de polvo seco puede prepararse, por ejemplo, mezclando la cantidad requerida del compuesto/sal (por ejemplo 10 mg, el 1% p/p) con lactosa de calidad para inhalación que contiene un 10% de finos (por ejemplo 990 mg, el 99% p/p) en un recipiente de Teflon™ (politetrafluoroeteno) en un molino de bolas Mikro-dismembrator (pero sin ningún soporte de bolas) a un % de velocidad (aproximadamente 2000-2500 rpm) durante aproximadamente 4 horas en cada concentración de combinación. El Mikro-dismembrator (disponible de B. Braun Biotech International, Schwarzenberger Weg 73-79, D-34212 Melsungen, Alemania; www.bbraunbiotech.com) comprende una base con un brazo que sobresale hacia arriba y que puede vibrar hacia los lados al que está unido el recipiente de Teflon™. La vibración del brazo logra la combinación.

Otras combinaciones puede incluir: el 10% p/p de compuesto/sal (50 mg) + el 90% p/p lactosa (450 mg, lactosa de calidad para inhalación que contiene el 10% de finos).

La dilución en serie del 1% p/p de combinación puede lograr, por ejemplo, el 0,1% y el 0,3% p/p de combinaciones.

Ejemplo de composición de polvo seco 2 - Preparaciones de combinación de lactosa en polvo seco

Usando una forma micronizada del compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo (por ejemplo como se prepara en el ejemplo de micronización en el presente documento), la combinación de polvo seco puede prepararse, por ejemplo, mezclando (combinando), en una mezcladora de alta cizalladura (tal como una mezcladora Aeromatic-Fielder Turbo Rapid Volume), la cantidad requerida del compuesto/sal con lactosa de calidad para inhalación, por ejemplo lactosa (tal como lactosa monohidratada) que contiene desde el 2% hasta el 15% p/p de finos, tal como del 7% al 11% p/p de finos.

Ciertos ejemplos del contenido de estas composiciones inhalables de polvo seco son aquéllos que están en una

unidad de dosificación que contiene 12,5 mg de cantidad total de composición inhalable de polvo seco, que puede tener diferentes componentes tal como sigue:

Ejemplo de composición de polvo seco 2(A):

- 5 (i) 10 microgramos del compuesto de fórmula (I) micronizado o la sal del mismo (el 0,08% p/p de la formulación), más
(ii) 12,49 mg de lactosa de calidad para inhalación, que contiene desde el 7% hasta el 11% de finos de lactosa.

Ejemplo de composición de polvo seco 2(B):

- 10 (i) 50 microgramos del compuesto de fórmula (I) micronizado o la sal del mismo (el 0,4% p/p de la formulación), más
(ii) 12,45 mg de lactosa de calidad para inhalación, que contiene desde el 7% hasta el 11% de finos de lactosa.

Ejemplo de composición de polvo seco 2(C):

- 15 (i) 100 microgramos del compuesto de fórmula (I) micronizado o la sal del mismo (el 0,8% p/p de la formulación), más
(ii) 12,4 mg de lactosa de calidad para inhalación, que contiene desde el 7% hasta el 11% de finos de lactosa.

Ejemplo de composición de polvo seco 2(D):

- 20 (i) 500 microgramos del compuesto de fórmula (I) micronizado o la sal del mismo (el 4% p/p de la formulación), más
(ii) 12,0 mg de lactosa de calidad para inhalación, que contiene desde el 7% hasta el 11% de finos de lactosa.

Ejemplo de composición de polvo seco 2(E):

- 25 (i) 1000 microgramos del compuesto de fórmula (I) micronizado o la sal del mismo (el 8% p/p de la formulación), más
(ii) 11,5 mg de lactosa de calidad para inhalación, que contiene desde el 7% hasta el 11% de finos de lactosa.

Ejemplo de composición de polvo seco 2(F) con agente ternario, estearato de magnesio:

- 30 (i) 50 microgramos del compuesto de fórmula (I) micronizado o la sal del mismo (el 0,4% p/p de la formulación), más
(ii) 62,5 microgramos de estearato de magnesio (el 0,5% p/p de la formulación), más
(iii) 12,3875 mg de lactosa de calidad para inhalación, que contiene desde el 7% hasta el 11% de finos de lactosa.

Ejemplo de composición de polvo seco 2(G) con agente ternario, estearato de magnesio:

- 35 (i) 500 microgramos del compuesto de fórmula (I) micronizado o la sal del mismo (el 4% p/p de la formulación), más
(ii) 62,5 microgramos de estearato de magnesio (el 0,5% p/p de la formulación), más
(iii) 11,9375 mg de lactosa de calidad para inhalación, que contiene desde el 7% hasta el 11% de finos de lactosa.

40 *Ejemplo de composición de polvo seco 2(H) con agente ternario, estearato de magnesio:*

- 45 (i) 1000 microgramos del compuesto de fórmula (I) micronizado o la sal del mismo (el 8% p/p de la formulación), más
(ii) 62,5 microgramos de estearato de magnesio (el 0,5% p/p de la formulación), más
(iii) 11,4375 mg de lactosa de calidad para inhalación, que contiene desde el 7% hasta el 11% de finos de lactosa.

En las composiciones inhalables de polvo seco anteriores (ejemplo de composición de polvo seco 2(A) a 2(H)), el compuesto de fórmula (I) micronizado o la sal del mismo es preferentemente N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida o una sal de la misma, tal como la sal monoclóhidrato de la misma, por ejemplo la forma de monoclóhidrato 1 anhidra de la misma.

- 50 Las composiciones inhalables de polvo seco anteriores (ejemplo de composición de polvo seco 2(A) a 2(H)) pueden formarse opcionalmente para dar una unidad de dosificación tal como sigue:

(a) encapsulada en una cápsula que puede abrirse o romperse, o

(b) contenida dentro de envases de dosis sellados, que pueden abrirse fácilmente a mano o romperse, que están montados longitudinalmente en una cinta o banda que puede estar dentro de un dispositivo de inhalación adecuado (por ejemplo, el dispositivo de inhalación DISKUS™, por ejemplo que opcionalmente puede ser sustancialmente según se describe en el documento GB 2,242,134 A, véase a continuación).

Dispositivos de inhalación de polvo seco

Opcionalmente, en particular para composiciones inhalables de polvo seco, una composición farmacéutica para la administración inhalada puede incorporarse en una pluralidad de envases de dosis sellados (por ejemplo que contienen la composición de polvo seco) montados longitudinalmente en una cinta o banda dentro de un dispositivo de inhalación adecuado. El envase puede romperse o abrirse fácilmente a mano a demanda y la dosis, por ejemplo de la composición de polvo seco, puede administrarse mediante inhalación por medio de un dispositivo tal como el dispositivo DISKUS™, comercializado por GlaxoSmithKline. El dispositivo de inhalación DISKUS™ pueden ser, por ejemplo, sustancialmente según se describe en el documento GB 2.242.134 A. En un dispositivo de este tipo al menos un envase para la composición farmacéutica en forma de polvo (siendo el al menos un envase preferentemente una pluralidad de envases de dosis sellados montados longitudinalmente en una cinta o banda) está definido entre dos elementos fijados uno con respecto al otro de manera que pueden despegarse; el dispositivo comprende: medios que definen una estación de apertura para el dicho al menos un envase; medios para despegar los elementos separándolos en la estación de apertura para abrir el envase; y una salida, que comunica con el envase abierto, a través de la cual un usuario puede inhalar la composición farmacéutica en forma de polvo desde el envase abierto.

Véase también el documento WO 03/061743 A1 que da a conocer un dispensador de fármacos para su uso con múltiples vehículos de fármacos de forma alargada, teniendo cada uno múltiples partes de fármacos distintas portadas por los mismos (por ejemplo según se describe en las reivindicaciones del mismo, por ejemplo la reivindicación 1). Véase también el documento WO 2007/012871 A1 que da a conocer un dispensador de fármacos para su uso con al menos un vehículo de fármacos que porta múltiples partes de fármacos distintas (por ejemplo según se describe en las reivindicaciones del mismo, por ejemplo la reivindicación 1).

Composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica externa

Una composición farmacéutica así descrita puede ser adecuada, por ejemplo, para (por ejemplo adaptada para) la administración tópica externa (por ejemplo tópica a la piel), por ejemplo a un mamífero tal como un ser humano. La composición farmacéutica adecuada para la administración tópica externa puede ser de manera adecuada para el tratamiento y o la profilaxis de dermatitis atópica en un mamífero tal como un ser humano.

La "administración tópica externa" se define anteriormente en la sección "usos médicos". La administración tópica externa puede ser, por ejemplo, a aquellas partes de la piel afectada por o susceptible a la enfermedad o al estado, por ejemplo dermatitis atópica, en particular en un mamífero (por ejemplo ser humano) que padece o es susceptible a dermatitis atópica.

Una composición farmacéutica tópica externa, por ejemplo composición farmacéutica tópica para la piel, puede ser, por ejemplo, una pomada, una crema (normalmente una composición farmacéutica aceite en agua, agua en aceite, normalmente una emulsión), un gel acuoso o una microemulsión:

En la composición farmacéutica tópica externa, por ejemplo una pomada o una composición aceite en agua o agua en aceite, el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar presente en del 0,1% al 10%, tal como del 0,2% al 5%, o del 0,5% al 5%, o del 1% al 5%, o del 0,5% al 3% (por ejemplo aproximadamente el 1% o aproximadamente el 2%), en peso de la composición (p/p).

En una realización opcional, el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar opcionalmente en forma de tamaño de partícula reducido, por ejemplo puede obtenerse o ser obtenible mediante micronización. Esto puede ser, por ejemplo, para su uso en una composición farmacéutica adecuadas para (por ejemplo adaptada para) la administración tópica externa (por ejemplo tópica a la piel). Véase la subsección de la reducción del tamaño de partícula en el presente documento, dentro de la sección las composiciones farmacéuticas inhalables, para más detalles.

Solubilidad acuosa: una exploración preliminar, que puede ayudar a estimar aproximadamente la solubilidad acuosa de un compuesto o una sal de la invención, puede incluir (como resumen aproximado): (i) crear una disolución aproximadamente 10 mM del compuesto en DMSO, (ii) diluir una parte de esta disolución de DMSO mezclando aproximadamente 19 partes en volumen de tampón de solución salina tamponada con fosfato acuoso pH 7,4 (PBS) con 1 parte en volumen de la disolución de DMSO aproximadamente 10 mM, (iii) "filtrar" la mezcla con la ayuda de centrifugación, y entonces (iv) medir la concentración del compuesto disuelto en el "filtrado". Aunque algo de DMSO (aproximadamente el 5% en volumen) está presente normalmente en este "filtrado" de exploración de la solubilidad, los resultados pueden ser una estimación muy aproximada de solubilidad acuosa, por ejemplo a temperatura ambiente.

Lipofilicidad: el $\log P$ (log calculado del coeficiente de partición de octanol/agua (P)) de un compuesto o una sal particular de la invención puede estimar la lipofilicidad del compuesto o la sal.

- 5 *Agentes de solubilización y/o de potenciación de la penetración en la piel:* en una realización, una composición farmacéutica tópica externa, por ejemplo una pomada o una crema aceite en agua o crema agua en aceite, de manera adecuada incluye un agente que actúa como potenciador de la penetración en la piel del y/o solubilizador del compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo. El agente de potenciación de la penetración en la piel y/o de solubilización puede ser, por ejemplo, propilenglicol, monoetil éter de dietilenglicol (por ejemplo TRANSCUTOL™) y/o caprilcaproil-macrogol glicéridos (por ejemplo LABRASOL™), tal como propilenglicol. El solubilizador y/o potenciador de la penetración en la piel no comprende de manera adecuada DMSO. El solubilizador y/o el
- 10 potenciador de la penetración en la piel puede ser tanto un solubilizador como potenciador de la penetración en la piel, y/o puede estar presente, por ejemplo, en del 0,5% al 50%, de manera adecuada del 5% al 50%, de manera más adecuada del 7% al 30%, por ejemplo del 7% al 25%, tal como de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 20% (por ejemplo aproximadamente el 10% o aproximadamente el 20%), en peso de la composición (p/p).
- 15 El potenciador de la penetración en la piel es para administrar el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo ("principio activo" o "fármaco") a través de la piel. La solubilización del fármaco también ayuda. Los agentes de solubilización y/o de potenciación de la penetración en la piel idealmente deben (a) ser seguros y/o tolerables, (b) deben tener un potencial de irritación de la piel tan bajo como sea posible se acuerdo con que sea un potenciador de la penetración en la piel eficaz, y (c) deben ser compatibles con el principio activo farmacéutico. Obsérvese que el
- 20 agente puede actuar, por ejemplo, tanto como agente de solubilización como agente de potenciación de la penetración en la piel.

- Tensioactivos:* una composición farmacéutica tópica externa, por ejemplo una pomada o en particular una crema de aceite en agua o crema de agua en aceite, puede incluir un tensioactivo (por ejemplo como emulsionante), por ejemplo para alcanzar la emulsificación de composiciones que tienen dos o más fases. El contenido en tensioactivo
- 25 total puede ser, por ejemplo, del 0,3% al 20%, por ejemplo del 0,5% al 15% o del 0,5% al 12% o del 0,5% al 10% o del 1% al 12% o del 3% al 10%, en peso de la composición (p/p). El tensioactivo puede comprender, por ejemplo, un tensioactivo no iónico tal como uno o más de los siguientes: a polioxilalquil(C₁₂₋₂₂) éter (por ejemplo un polioxilalquil(C₁₂₋₁₈) éter tal como polioxilcetil éter o polioxilestearyl éter o polioxilauril éter) (por ejemplo presente en del 0,5% al 10% p/p, por ejemplo del 2,5% al 10% p/p tal como de aproximadamente el 5% a aproximadamente el
- 30 8% p/p), monoestearato de glicerol (por ejemplo Arlacel 165™) (por ejemplo presente en del 0,5% al 10% p/p, por ejemplo aproximadamente el 2% p/p), monoestearato de sorbitano (por ejemplo Span 60™) (por ejemplo presente en del 0,05% al 10% p/p, por ejemplo aproximadamente el 1% p/p), y alcohol cetílico y/o alcohol estearílico (por ejemplo alcohol cetostearyl, por ejemplo en el que el total de cualquier alcohol cetílico y cualquier alcohol estearílico presente es del 0,5% al 15% p/p, por ejemplo del 1% al 10% p/p tal como del 2% al 10% p/p o del 5% al 10% p/p). El polioxilestearyl éter (steareth) puede ser, por ejemplo, un polioxil-2-21-estearil éter, tal como polioxil-2-estearil éter (steareth-2), polioxil-10-estearil éter (steareth-10), polioxil-20-estearil éter (steareth-20) o polioxil-21-estearil éter (steareth-21). El polioxilcetil éter (ceteth) puede ser, por ejemplo, un polioxil-2-20-cetil éter tal como ceteth-2, ceteth-10 o ceteth-20. Los polioxilalquil éteres también se denominan polioxietilalquil éteres. Como alternativa o
- 35 adicionalmente, el tensioactivo puede comprender por ejemplo un tensioactivo iónico tal como dodecilsulfato de sodio (SDS) = laurilsulfato de sodio (por ejemplo SDS presente en del 0,3% al 2% p/p tal como del 0,5% al 1,5% p/p).

- Pomadas y cremas (y fase aceitosa):* una composición farmacéutica tópica externa puede ser una pomada o una crema de aceite en agua o crema de agua en aceite. La pomada o crema normalmente contiene una fase aceitosa (base de pomada aceitosa). La fase aceitosa (base de pomada) normalmente comprende un aceite y/o una grasa, de manera adecuada de una consistencia adecuada para la capacidad de extenderse en la piel.
- 45 En particular, puede usarse un aceite que comprende o es parafina blanda blanca (petrolato blanco) y/o un aceite mineral (tal como parafina líquida). (también puede usarse aceite mineral como solubilizador y/o emoliente). La parafina blanda blanca (petrolato blanco) puede ser de diversas calidades, por ejemplo (por el suministrador Penreco) calidad Penreco Regent White, calidad Penreco Snow White o calidad Penreco Ultima White, en particular parafina blanda blanca de alto punto de fusión (por ejemplo de calidad Penreco Ultima White). Puede usarse cera microcristalina o cera de abeja o sustituto de cera de abeja como aceite / grasa en la fase aceitosa.
- 50

- Como alternativa o adicionalmente, una o más grasas como ésteres mono o dialquílicos de cadena lineal o ramificada tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, adipato de diisopropilo, estearato de isocetilo, isoestearato de isoestearilo, oleato de decilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, o un éster mixto de ácido 2-etil-hexanoico con una combinación de alcoholes cetílicos o estearílicos (por ejemplo conocido como Crodamol CAP), pueden usarse en la fase aceitosa (algunos de éstos son también solubilizadores y/o tensioactivos). Éstos pueden usarse de manera individual o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas.
- 55

La fase aceitosa (base de pomada aceitosa) puede estar presente, por ejemplo, en:

- del 30% al 99,8% p/p (por ejemplo del 50% al 99,5% p/p, por ejemplo del 50% al 95% p/p, por ejemplo del 60%

al 95% p/p, por ejemplo del 60% al 90% p/p) en una pomada (por ejemplo una única fase homogénea o emulsión);

- del 25% al 85% p/p (por ejemplo del 35% al 70% p/p) en una crema de agua en aceite (por ejemplo emulsión); o
- del 5% al 60% p/p o del 8% al 55% p/p (por ejemplo del 10% al 45% p/p o del 12% al 30% p/p) en una crema de aceite en agua (por ejemplo emulsión).

Obsérvese que los porcentajes p/p para la fase de aceite (base de pomada aceitosa), mencionados anteriormente o en las formulaciones de ejemplo a continuación o generalmente en el presente documento, excluyen la cantidad de cualquier tensioactivo presente (excepto para compuesto(s) enumerado(s) en el presente documento como grasas que también tienen propiedades de tensioactivo), y excluyen la cantidad de cualquier agente de solubilización y/o de potenciación de la penetración en la piel no aceitoso no graso presente.

Pomadas de ejemplo: como ejemplo, una composición farmacéutica tópica externa puede ser una pomada que comprende:

- el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo presente en del 0,1% al 10% p/p (por ejemplo del 0,2% al 5% p/p, o del 0,5% al 5% p/p, o del 0,5% al 3% p/p); y
- una fase aceitosa (base de pomada aceitosa) presente en del 30% al 99,8% p/p o del 50% al 99,5% p/p o del 50% al 95% p/p o del 60% al 95% p/p o del 60% al 90% p/p (es decir en peso de la composición).

Por ejemplo, en la pomada de ejemplo anterior, la composición o fase aceitosa puede comprender de manera adecuada petrolato blanco presente en del 25% al 99,5% p/p o del 45% al 99% p/p o del 55% al 85% p/p (es decir en peso de la composición). Opcional, adicional o alternativamente, la composición o fase aceitosa puede comprender aceite mineral (por ejemplo como solubilizador y emoliente) presente en del 2,5% al 25% p/p tal como del 4% al 20% p/p (es decir en peso de la composición)].

En la pomada de ejemplo anterior, la pomada puede comprender opcionalmente uno o más tensioactivos (por ejemplo polioxilestearil éter, polioxilcetil éter o alcohol cetoestearílico) presente en total en del 0,5% al 10% p/p o del 3% al 10% p/p.

En la pomada de ejemplo anterior, la pomada puede comprender opcionalmente uno o más agentes que actúan como potenciador de la penetración en la piel (en particular que actúan tanto como solubilizador como potenciador de la penetración en la piel y/o en particular hidrófilo tal como propilenglicol) presente en total en del 0,5% al 50% p/p, tal como del 5% al 50% p/p o del 7% al 30% p/p.

En la pomada de ejemplo anterior, la pomada puede comprender opcionalmente (a) uno o más antioxidantes (por ejemplo hidroxianisol butilado), por ejemplo presente en total en del 0,001% al 2% p/p tal como del 0,02% al 2% p/p; y/o (b) uno o más conservantes, por ejemplo presente en total en del 0,01% al 4% p/p tal como del 0,05% al 1% p/p (por ejemplo metilparabeno presente en del 0,05% al 2% p/p y/o propilparabeno presente en del 0,01% al 2% p/p).

La composición de pomada de ejemplo anterior, incluyendo la "fase" aceitosa y un potenciador de la penetración opcional, puede ser opcionalmente una única fase homogénea. Sin embargo, en una realización de la composición de pomada de ejemplo anterior, por ejemplo cuando se usa propilenglicol u otro potenciador de la penetración o solubilizador hidrófilo, la fase aceitosa (base de pomada aceitosa) y una fase hidrófila que contiene el potenciador de la penetración y solubilizador hidrófilo (por ejemplo la fase que contiene propilenglicol) se han emulsionado para formar una emulsión de pomada.

Las composiciones de pomada que tienen dos fases pueden prepararse opcionalmente usando un procedimiento de emulsificación mediante el cual la fase hidrófila (por ejemplo la fase que contiene propilenglicol) y la fase aceitosa se preparan en primer lugar en recipientes separados. La fase hidrófila puede contener opcionalmente un potenciador de la penetración tal como propilenglicol, y opcionalmente algunos o todos los compuestos de fórmula (I) o la sal de los mismos. La fase aceitosa puede contener opcionalmente un tensioactivo. Las temperaturas de ambas fases se mantienen a temperaturas elevadas, tales como aproximadamente 55-90°C o en particular desde por encima de 70°C hasta 90°C, siendo la temperatura de la fase aceitosa suficientemente alta (por ejemplo desde por encima de 70°C hasta 90°C) para fundir la fase aceitosa. Mientras estén calientes, una fase se añade a la otra mezclando, por ejemplo usando una mezcladora de alta cizalladura, para efectuar la emulsificación, por ejemplo manteniendo la temperatura por encima de 70°C tal como desde por encima de 70°C hasta 90°C. La emulsión de pomada resultante se deja enfriar, por ejemplo hasta aproximadamente 15-35°C tal como hasta aproximadamente 18-30°C, en particular mientras la agitación continúa por ejemplo a velocidades inferiores. La emulsión de pomada puede dispensarse entonces opcionalmente desde el recipiente de fabricación y envasarse en envases primarios, por ejemplo tubos o sobres.

Opcionalmente, una pomada puede comprender una base de polietilenglicol, por ejemplo presente en del 25% al 99% p/p tal como del 50% al 98% p/p, en lugar de o así como también una base de pomada aceitosa.

Cremas: una composición farmacéutica tópica externa puede ser una crema, por ejemplo una crema de agua en aceite o una crema de aceite en agua. Las cremas pueden ser a veces más fluidas que las pomadas, puede proporcionar a veces más humedad y por tanto, en principio en ciertos casos, pueden proporcionar eficacia mejorada

y/o buena en pacientes con dermatitis atópica.

Crema de agua en aceite: éstas tienen normalmente un aumento del contenido acuoso en comparación con las pomadas. En particular, la crema de agua en aceite puede ser una emulsión de crema de agua en aceite. Es decir, en particular, en la crema de agua en aceite, una fase aceitosa y una fase acuosa pueden haberse emulsionado para formar una emulsión de crema de agua en aceite.

Como ejemplo, una composición farmacéutica tópica externa puede ser una crema de agua en aceite (por ejemplo emulsión de crema) que comprende:

- el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo presente en del 0,1% al 10% p/p (por ejemplo del 0,2% al 5% p/p, o del 0,5% al 5% p/p o del 0,5% al 3% p/p);
- una fase aceitosa (base de pomada aceitosa) presente en del 25% al 85% p/p o del 35% al 70% p/p [por ejemplo: que comprende petrolato blanco presente en del 25% al 75% p/p o del 30% al 65% p/p (es decir en peso de la composición), y/o que comprende aceite mineral (por ejemplo como solubilizador y emoliente) presente en del 2,5% al 20% p/p o del 4% al 15% p/p (es decir en peso de la composición)];
- agua presente en del 2% al 30% p/p, por ejemplo del 5% al 25% o del 10% al 22% p/p;
- uno o más tensioactivos (por ejemplo polioxilestearil éter) presentes en total en del 0,5% al 12% p/p, tal como del 3% al 10% p/p; y
- en particular, uno o más agentes que actúan como potenciador de la penetración en la piel (por ejemplo que actúan tanto como solubilizador y potenciador de la penetración en la piel y/o por ejemplo hidrófilo tal como propilenglicol) presentes en total en del 0,5% al 50% p/p, tal como del 5% al 50% p/p o del 7% al 30% p/p; y
- opcionalmente, uno o más antioxidantes (por ejemplo hidroxianisol butilado), por ejemplo presentes en total en del 0,001 al 2% p/p tal como del 0,02 al 2% p/p; y
- opcionalmente, uno o más conservantes, por ejemplo presentes en total en del 0,01 al 4% p/p tal como del 0,05 al 1% p/p (por ejemplo metilparabeno presente en del 0,05% al 2% p/p y/o propilparabeno presente en del 0,01% al 2% p/p).

Crema de aceite en agua: éstas tienen normalmente un aumento del contenido acuoso en comparación con las pomadas y cremas de agua en aceite. En particular, la crema de aceite en agua puede ser una emulsión de crema de aceite en agua. Es decir, preferentemente, en la crema de aceite en agua, una fase aceitosa y una fase acuosa se han emulsionado para formar una emulsión de crema de aceite en agua.

Ejemplos de cremas de aceite en agua son cremas de alta oclusión, en las que, tras la administración tópica a la piel, la pérdida de humedad de la piel y/o de la crema se reduce o se limita por medio de una cobertura suficientemente alta de la piel y/o proporcionando una barrera suficiente en el sitio de aplicación.

En particular, la crema de aceite en agua puede contener uno o más emolientes (agentes hidratantes), tales como siliconas (por ejemplo dimeticona, por ejemplo dimeticona 360 o dimeticona 20), una cera de alta viscosidad tal como cera microcristalina y/o aceite mineral. También se prefiere un contenido en agua suficientemente alto, por ejemplo en el que el agua está presente en del 15% al 60% p/p, del 20% al 50% p/p o del 25% al 40% p/p.

Como ejemplo, una composición farmacéutica tópica externa puede ser una crema de aceite en agua (por ejemplo emulsión de crema) que comprende:

- el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo presente en del 0,1 % al 10% p/p (por ejemplo del 0,2% al 5% p/p, o del 0,5% al 5% p/p, o del 0,5% al 3% p/p);
- una fase aceitosa (base de pomada aceitosa), en particular que contiene uno o más componentes que pueden actuar como emolientes, estando presente la fase aceitosa en del 5% al 60% p/p o del 8% al 55% p/p o en particular del 10% al 45% p/p o del 12% al 30% p/p;
- agua presente en del 7% al 75% p/p o del 7% al 60% p/p o del 10% al 60% p/p, en particular del 15% al 50% p/p o del 20% al 40% p/p;
- uno o más tensioactivos presentes en total en del 0,5% al 20% p/p, por ejemplo del 3% al 15% p/p o del 3% al 10% p/p; y
- preferentemente, uno o más agentes que actúan como potenciador de la penetración en la piel (por ejemplo que actúan tanto como solubilizador como potenciador de la penetración en la piel y/o por ejemplo hidrófilo tal como propilenglicol) presentes en total en del 0,5% al 50% p/p, preferentemente del 5% al 50% p/p o del 7% al 25% p/p; y
- opcionalmente, uno o más solubilizadores (por ejemplo miristato de isopropilo), por ejemplo presentes en del 0,5% al 20% p/p, por ejemplo del 3% al 12% p/p; y
- opcionalmente, uno o más tampones (por ejemplo ácido cítrico y/o fosfato de sodio dibásico), por ejemplo presentes en total en del 0,05% al 5% p/p.

En la composición de crema de aceite en agua de ejemplo anterior, la fase aceitosa, en particular, puede comprender aceite mineral (por ejemplo como emoliente y solubilizador) presente en del 15% al 50% p/p o del 20% al 45% p/p (es decir en peso de la composición), y/o comprende una cera de alta viscosidad tal como cera microcristalina (por ejemplo como emoliente) presente en del 5% al 25% p/p tal como del 8% al 15% p/p, y/o

comprende una silicona (tal como dimeticona por ejemplo dimeticona 360 o dimeticona 20, por ejemplo como emoliente) presente en del 0,5% al 20% tal como del 0,5% al 10% o del 1% al 5% p/p.

5 En la composición de crema de aceite en agua de ejemplo anterior, el uno o más tensioactivos pueden comprender en particular: monoestearato de glicerol presente en del 0,5% al 10% p/p, y/o monoestearato de sorbitano presente en del 0,05% al 10% p/p, y/o [alcohol cetílico y/o alcohol estearílico] presente en total en del 0,1% al 15% o del 1% al 10% p/p.

10 Pueden prepararse emulsiones de crema, por ejemplo emulsiones de agua en aceite o aceite en agua, mediante un procedimiento en el que se prepara una fase acuosa, por ejemplo preparada antes de la emulsificación. La fase acuosa contiene normalmente agua y un solubilizador y/o potenciador de la penetración en la piel tal como propilenglicol, y opcionalmente contiene algunos o todos los compuestos de fórmula (I) o la sal de los mismos, y/o opcionalmente contiene tensioactivo. La fase aceitosa, por ejemplo que contiene petrolato blanco y/o aceite mineral, y/o que contiene opcionalmente tensioactivo, puede prepararse en un recipiente separado. Las temperaturas de ambas fases se mantienen a elevadas temperaturas, tales como aproximadamente 55-90°C o en particular desde 15 por encima de 70°C hasta 90°C, siendo la temperatura de la fase aceitosa suficientemente alta (por ejemplo desde 15 por encima de 70°C hasta 90°C) para fundir la fase aceitosa. Mientras están calientes, una fase se añade a la otra mezclando, por ejemplo usando una mezcladora de alta cizalladura, para efectuar la emulsificación, en particular manteniendo la temperatura por encima de 70°C tal como desde por encima de 70°C hasta 90°C. La emulsión resultante se deja enfriar, por ejemplo hasta aproximadamente 15-35°C tal como hasta aproximadamente 18-30°C, en particular mientras la agitación continúa por ejemplo a velocidades inferiores. La emulsión de crema puede 20 dispensarse entonces opcionalmente desde el recipiente de fabricación y envasarse en envases primarios, por ejemplo tubos o sobres.

Normalmente, una composición farmacéutica así descrita adecuada para la administración tópica externa puede administrarse una vez al día, dos veces al día o más de un dos veces al día, a la(s) parte(s) corporal(es) externa(s), por ejemplo sobre la piel tal como en un sitio de piel enferma, por ejemplo piel que padece dermatitis atópica.

25 ***Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral u oral***

Una composición farmacéutica adecuada para (por ejemplo adaptada para) la administración parenteral (por ejemplo intravenosa, subcutánea o intramuscular) puede comprender una disolución o suspensión del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo líquido acuoso estéril farmacéutica y parenteralmente aceptable (por ejemplo agua estéril o una disolución acuosa estéril) o en un aceite parenteralmente aceptable. Como alternativa, 30 una disolución acuosa puede liofilizarse para preparar la composición parenteral. Una composición farmacéutica liofilizada adecuada para (por ejemplo adaptada para) la administración parenteral puede reconstituirse, en uso, opcionalmente con un disolvente adecuado, por ejemplo agua estéril o una disolución acuosa estéril parenteralmente aceptable, justo antes de la administración. Una composición farmacéutica adecuada para (por ejemplo adaptada para) la administración parenteral puede comprender opcionalmente un conservante.

35 Según se mencionó anteriormente, la administración oral no está pensada generalmente para que sea una vía de administración preferida. Sin embargo, en el caso de que vaya a usarse la administración oral, una composición farmacéutica adecuada para la administración oral puede ser líquida o sólida; por ejemplo puede ser un jarabe, suspensión o emulsión, un comprimido, una cápsula o una pastilla para chupar.

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

45 En una realización, la composición farmacéutica está en forma de dosis unitaria, tal como un comprimido o una cápsula para la administración oral, por ejemplo para la administración oral a un ser humano.

Una composición farmacéutica adecuada para la administración oral que es un comprimido puede comprender uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para preparar formulaciones de comprimido. El vehículo puede ser, por ejemplo, o incluir lactosa, celulosa (por ejemplo celulosa microcristalina), o manitol. El comprimido puede contener también en su lugar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, 50 por ejemplo un aglutinante tal como hidroxipropilmetilcelulosa o povidona (polivinilpirrolidona), un lubricante por ejemplo un estearato de metal alcalinotérreo tal como estearato de magnesio, y/o un disgregante de comprimidos tal como glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica o crosopovidona (polivinilpirrolidona reticulada). La composición farmacéutica que es un comprimido puede prepararse mediante un procedimiento que comprende las etapas de: (i) mezclar el compuesto de fórmula (I), según se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, 55 (ii) comprimir la mezcla resultante (que está normalmente en forma de polvo) para dar comprimidos, y (iii) recubrir opcionalmente el comprimido con un material de recubrimiento de comprimidos.

Una composición farmacéutica adecuada para la administración oral que es una cápsula puede prepararse usando

procedimientos de encapsulación. Por ejemplo, pueden prepararse microgránulos o polvo que contiene el principio activo usando un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado y entonces pueden cargarse en una cápsula de gelatina dura. Como alternativa, puede prepararse una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado, por ejemplo una goma acuosa o un aceite y la dispersión o suspensión se carga entonces en una cápsula de gelatina blanda

Regímenes de dosificación

La composición farmacéutica puede estar opcionalmente en forma de dosis unitaria. La forma de dosis unitaria puede ser, por ejemplo:

(a) un nevaso de dosis sellado que puede romperse o abrirse fácilmente a mano que contiene una composición farmacéutica inhalable de polvo seco (por ejemplo una pluralidad de la cual se dispone normalmente dentro de un dispositivo de inhalación adecuado);

(b) un vial, una ampolla o jeringa cargada para la administración parenteral por ejemplo que comprende una disolución o suspensión del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo adecuado tal como un vehículo acuoso o por ejemplo que contiene una composición farmacéutica parenteral liofilizada (el vial o la ampolla pueden fabricarse opcionalmente usando un procedimiento de soplado-llenado-sellado); o

(c) un comprimido o cápsula para la administración oral por ejemplo para la administración oral a un ser humano.

En la composición farmacéutica así descrita, una o cada unidad de dosificación para la administración inhalada o intranasal puede contener, por ejemplo, desde 0,005 mg hasta 10 mg, tal como de 0,005 mg a 7,5 mg (por ejemplo 0,01 mg, 0,05 mg, 0,1 mg, 0,5 mg o 1 mg), por ejemplo de 0,02 a 2 mg (por ejemplo 0,05 mg, 0,1 mg, 0,25 mg, 0,4 mg, 0,5 mg, 0,875 mg o 1 mg) o de 0,05 a 2 mg (por ejemplo 0,05 mg, 0,1 mg, 0,25 mg, 0,4 mg, 0,5 mg, 0,875 mg o 1 mg), de un compuesto (por ejemplo de fórmula (I)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como base libre. Una o cada unidad de dosificación para la administración oral o parenteral puede contener, por ejemplo, desde 0,02 mg hasta 1000 mg, tal como de 0,2 mg a 350 mg, de un compuesto (por ejemplo de fórmula (I)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como base libre.

Cuando se usa una composición inhalable o intranasal, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptables de la invención puede administrarse, por ejemplo, a un mamífero (por ejemplo ser humano) en una dosis inhalada o intranasal diaria de: 0,0003 mg/kg de peso corporal/día a 0,6 mg/kg de peso corporal/día o de 0,0007 mg/kg de peso corporal/día a 0,6 mg/kg de peso corporal/día o de 0,0007 mg/kg de peso corporal/día a 0,1 mg/kg de peso corporal/día, por ejemplo de 0,0007 mg/kg/día a 0,015 mg/kg/día o de 0,004 mg/kg/día a 0,1 mg/kg/día, del compuesto (por ejemplo de fórmula (I)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como base libre.

Un compuesto, por ejemplo de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la invención puede administrarse, por ejemplo, a un ser humano en una dosis inhalada o intranasal diaria total de: 0,005 mg a 10 mg por día, o de 0,02 mg a 7,5 mg por día, o de 0,05 mg a 7,5 mg por día, o de 0,05 mg a 4 mg por día (por ejemplo 1 mg por día), o de 0,25 mg a 2 mg por día, del compuesto (por ejemplo de fórmula (I)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como base libre. Estas dosis diarias totales pueden administrarse como una única dosis una vez al día, o pueden representar la suma de dos o más dosis separadas administradas en tiempos diferentes del día (por ejemplo dos dosis por día administradas cada aproximadamente 12 horas). Estas dosis diarias totales pueden ser, por ejemplo, para la administración a un ser humano adulto por ejemplo de 50-120 kg o 60-100 kg de peso corporal.

Por ejemplo, un régimen de dosificación inhalado o intranasal para un ser humano de 0,05 mg a 2 mg (por ejemplo 0,05 mg, 0,1 mg, 0,4 mg, 0,5 mg, 0,875 mg o 1 mg) del compuesto o la sal del mismo una vez o dos veces por día, o de 0,2 mg a 2 mg (por ejemplo 0,4 mg, 0,5 mg, 0,875 mg o 1 mg) una vez o dos veces por día, calculado como base libre, puede administrarse opcionalmente a un ser humano, por ejemplo en el tratamiento y/o la profilaxis de EPOC, asma o rinitis (por ejemplo rinitis alérgica o no alérgica) en el ser humano.

Cuando se usa una composición parenteral u oral, se administra opcionalmente un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptables de la invención, por ejemplo, a un mamífero (por ejemplo ser humano) en una dosis parenteral u oral diaria de 0,0003 mg a 15 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día), por ejemplo de 0,003 mg/kg/día a 5 mg/kg/día, del compuesto (por ejemplo de fórmula (I)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como base libre.

Un compuesto, por ejemplo de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la invención se administra opcionalmente, por ejemplo, a un ser humano (por ejemplo ser humano adulto) en una dosis parenteral u oral diaria total de 0,02 mg a 1000 mg por día o de 0,2 mg a 350 mg por día del compuesto (por ejemplo de fórmula (I)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como base libre.

En una composición farmacéutica adecuada para (por ejemplo adaptada para) la administración tópica externa, por ejemplo una pomada o una composición de aceite en agua o agua en aceite, el compuesto de fórmula (I) o la sal

farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar presente en del 0,1% al 10%, tal como del 0,2% al 5%, o del 0,5% al 5%, o del 0,5% al 3%, en peso de la composición (p/p). Normalmente, una composición farmacéutica tópica externa puede administrarse una vez al día, dos veces al día o más de dos veces al día, a parte(s) corporal(es) externa(s), por ejemplo a la piel tal como en un sitio de piel enferma. La cantidad administrada es normalmente tal como para cubrir sustancialmente el(los) sitio(s) de piel enferma.

COMBINACIONES

Los compuestos y/o las sales según la invención y/o composiciones farmacéuticas así descritas pueden usarse también en combinación con otro agente terapéuticamente activo, por ejemplo, un agonista de adrenerreceptor β_2 , un compuesto anticolinérgico (por ejemplo antagonista del receptor muscarínico (M)), una anti-histamina, un agente anti-alérgico, un agente anti-inflamatorio, un agente antiinfeccioso o un inmunosupresor.

Se describe, por tanto, 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 antagonista del receptor muscarínico (M), un agonista de adrenerreceptor β_2 (un agonista de adrenerreceptor beta-2), una anti-histamina, un agente anti-alérgico, un agente anti-inflamatorio, un agente antiinfeccioso o un inmunosupresor. Se describe, por tanto, en un aspecto preferido adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un antagonista del receptor muscarínico (M).

El antagonista del receptor muscarínico (M) puede ser un antagonista del receptor M_1 , M_2 , M_1/M_2 o M_3 , tal como un antagonista del receptor M_3 , en particular un antagonista del receptor M_3 que antagoniza selectivamente (por ejemplo antagoniza 10 veces o más fuertemente) tal receptor M_3 con respecto al receptor M_1 y/o M_2 .

Para combinaciones de un antagonista del receptor muscarínico (M) con inhibidores de PDE4, véanse por ejemplo los documentos WO 03/011274 A2 y WO 02/069945 A2 / US 2002/0193393 A1 y US 2002/052312 A1, y algunas o todas de estas publicaciones proporcionan ejemplos de compuestos anticolinérgicos / antagonistas del receptor muscarínico (M) que pueden usarse con los compuestos de fórmula (I) o sales, y/o composiciones farmacéuticas adecuadas. Por ejemplo, el antagonista del receptor muscarínico puede comprender o ser una sal de ipratropio (por ejemplo bromuro de ipratropio), una sal de oxitropio (por ejemplo bromuro de oxitropio), o más preferentemente una sal de tiotropio (por ejemplo bromuro de tiotropio); véase por ejemplo el documento EP 418 716 A1 para tiotropio.

Los antagonistas muscarínicos que pueden usarse opcionalmente en la combinación así descrita incluyen un compuesto (incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) según la reivindicación 1, 2, 3 ó 4 del documento WO 2005/037280 A1. Estos compuestos se declaran o se sugieren como que son antagonistas del receptor de acetilcolina muscarínico (por ejemplo M_3).

Los antagonistas muscarínicos que pueden usarse opcionalmente en la combinación así descrita incluyen aquéllos dados a conocer en los documentos WO 2005/037280, WO 2005/046586 y WO 2005/104745. El antagonista muscarínico puede ser:

yoduro de (3-endo)-3-(2,2-di-2-tieniletetil)-8,8-dimetil-8-azoniobiciclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil)etil)-8,8-dimetil-8-azoniobiciclo[3.2.1]octano;

bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniobiciclo[2.2.2]octano; o

bromuro de (1R,5S)-3-(2-ciano-2,2-difeniletetil)-8-metil-8-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-8-azoniobiciclo[3.2.1]octano; o una sal de cualquiera de los anteriores.

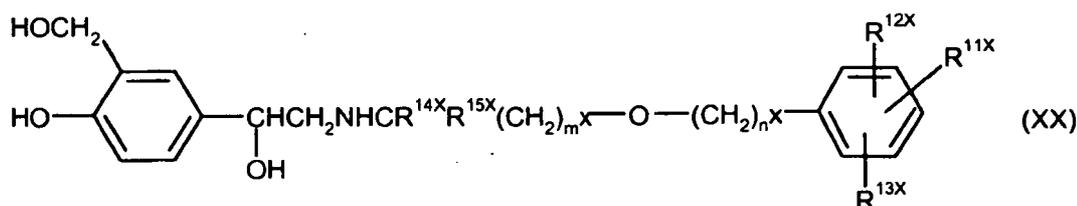
El antagonista del receptor muscarínico (M), por ejemplo antagonista del receptor M_3 , es preferentemente para la administración inhalada, más preferentemente en forma de tamaño de partícula reducido, por ejemplo según se define en el presente documento. Más preferentemente, tanto el antagonista del receptor muscarínico (M) como el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo son para la administración inhalada. De manera adecuada, el antagonista del receptor muscarínico y el compuesto de fórmula (I) o la sal son para la administración simultánea. La combinación de antagonista del receptor muscarínico es preferentemente para el tratamiento y/o la profilaxis de EPOC.

En una realización, la combinación incluye un agonista de adrenerreceptor β_2 (un agonista de adrenerreceptor beta-2) que es salmeterol (por ejemplo como racemato o un único enantiómero tal como el enantiómero R), salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol, carmoterol, indacaterol o terbutalina, o una sal de los mismos (por ejemplo 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 agonistas de adrenerreceptor β_2 de acción prolongada, especialmente aquéllos que tienen un efecto terapéutico por encima de un periodo de 12-24 horas tales como salmeterol o formoterol. Preferentemente, el agonista de adrenerreceptor β_2 es para la administración inhalada, por ejemplo una vez por día y/o para la administración inhalada simultánea; y más preferentemente el agonista de adrenerreceptor β_2 está en forma de tamaño de partícula reducido por ejemplo según se define en el presente

documento. Preferentemente, la combinación de agonista de adrenorreceptor β_2 es para el tratamiento y/o la profilaxis de EPOC o asma. Salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo xinafoato de salmeterol, puede administrarse a seres humanos en una dosis inhalada de 25 microgramos a 50 microgramos dos veces por día (medido como base libre).

- 5 Los ejemplos de (agonistas de adrenorreceptor β_2 por ejemplo agonistas de adrenorreceptor β_2 de acción prolongada para su uso en la combinación incluyen los descritos en los documentos WO 02/066422A, WO 03/024439, WO 02/070490, WO 02/076933, WO 03/072539, WO 03/091204, WO 2004/016578, WO2004/022547, WO 2004/037807, WO 2004/037773, WO 2004/037768, WO 2004/039762, y WO 2004/039766.

10 En particular, agonistas de adrenorreceptor β_2 de acción prolongada (agonistas de adrenorreceptor beta-2) pueden incluir compuestos de fórmula (XX) (descrita en el documento WO 02/066422):



o una sal o un solvato de los mismos, en los que en la fórmula (XX):

- 15 m^x es un número entero de desde 2 hasta 8;
 n^x es un número entero de desde 3 hasta 11,
 con la condición de que $m^x + n^x$ sea de 5 a 19,
 R^{11x} es $-XSO_2NR^{16x}R^{17x}$ en el que X es $-(CH_2)_p^x$ o alquilenilo C_{2-6} ;
 R^{16x} y R^{17x} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , $C(O)NR^{18x}R^{19x}$,
 fenilo, y fenil-(alquil C_{1-4})-,
 o R^{16x} y R^{17x} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo que contiene nitrógeno de 5, 6 o 7
 20 miembros, y R^{16x} y R^{17x} están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados de
 halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} 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_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, y fenil-(alquil
 C_{1-4})-; y
 25 p^x es un número entero de desde 0 hasta 6, preferentemente desde 0 hasta 4;
 R^{12x} y R^{13x} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , halógeno, fenilo y
 haloalquilo C_{1-6} ; y
 R^{14x} y R^{15x} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} con la condición de que el número
 total de átomos de carbono en R^{14x} y R^{15x} no sea superior a 4.

- 30 Los agonistas de adrenorreceptor β_2 adecuados dados a conocer en el documento WO 02/066422 incluyen:

3-4-{{6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil)amino)hexil}oxi}butil)bencensulfonamida, o
 3-3-{{7-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-hidroximetil]fenil]etil)amino}heptil}oxi}propil)bencensulfonamida; o una sal
 de la misma.

Un agonista de adrenorreceptor β_2 preferido dado a conocer en el documento WO 03/024439 es:

- 35 4-{{(1R)-2-[[6-2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi]hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol o una sal del mismo.
 De manera adecuada, éste puede ser para la administración inhalada.

Otro ejemplo de agonista de adrenorreceptor β_2 dado a conocer en el documento WO 2004/037773 es:

4-{{(1R)-2-[[6-4-[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butoxi]hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol o una sal del
 mismo.

- 40 Una antihistamina que puede usarse en una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal puede ser, por
 ejemplo, para la administración oral (por ejemplo ésta puede ser como comprimido que puede administrarse por
 separado), y puede ser para el tratamiento y/o la profilaxis de rinitis alérgica. Los ejemplos de antihistaminas para la
 administración oral incluyen metapirileno, o antagonistas de H1 tales como cetirizina, loratadina (por ejemplo
 ClaritynTM), desloratadina (por ejemplo ClarinexTM) o fexofenadina (por ejemplo AllegraTM).

- 45 Una anti-histamina que puede usarse en una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal puede ser, por
 ejemplo, para la administración intranasal. Una anti-histamina para la administración intranasal puede ser, por

ejemplo, azelastina o una sal de la misma (por ejemplo clorhidrato de azelastina, por ejemplo disolución acuosa al 0,1% p/v), o levocabastina o una sal de la misma (por ejemplo clorhidrato de levocabastina). La anti-histamina olopatadina (por ejemplo como HCl de olopatadina) puede usarse por ejemplo como gotas oftálmicas.

5 Otras posibles combinaciones incluyen, por ejemplo, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con otro agente anti-inflamatorio tal como un corticosteroide antiinflamatorio; o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) tal como antagonista de leucotrieno (por ejemplo montelukast), un inhibidor de iNOS, un inhibidor de la triptasa, un inhibidor de la elastasa, un antagonista de integrina beta-2, un agonista de adenosina 2a o un inhibidor de la 5-lipoxigenasa; o un agente antiinfeccioso (por ejemplo un antibiótico o un antiviral). Un inhibidor de iNOS es opcionalmente para la administración oral. Los ejemplos de
10 inhibidores de iNOS (inhibidores inducibles de la óxido nítrico sintasa) incluyen los dados a conocer en los documentos WO 93/13055, WO 98/30537, WO 02/50021, WO 95/34534 y WO 99/62875.

En una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un corticosteroide antiinflamatorio (que puede ser, por ejemplo, para el tratamiento y/o la profilaxis de asma, EPOC, rinitis por ejemplo rinitis alérgica, psoriasis o dermatitis atópica), entonces el corticosteroide antiinflamatorio puede ser propionato de fluticasona (por ejemplo véase la patente estadounidense 4.335.121), éster 17-propionato de beclometasona, éster 17,21-dipropionato de beclometasona, dexametasona o un éster de la misma, mometasona o un éster de la misma (por ejemplo furoato de mometasona), valerato de betametasona (para la administración tópica externa), propionato de clobetasol (para la administración tópica externa), ciclonida, budesonida, flunisolida, o un compuesto según se describe en el documento WO 02/12266 A1 (por ejemplo según
15 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 en el mismo), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de lo anterior. Si el corticosteroide antiinflamatorio es un compuesto según se describe en el documento WO 02/12266 A1, entonces puede ser el ejemplo 1 en el mismo {que es éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico} o el ejemplo 41 en el mismo {que es éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[[4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico}, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El corticosteroide antiinflamatorio puede ser, por ejemplo, para la administración inhalada, intranasal o tópica externa. Puede usarse el propionato de fluticasona y es preferentemente para la administración inhalada a un ser humano o bien (a) en una dosis de 250 microgramos una vez por día o bien (b) en una dosis de 50 microgramos a 250 microgramos dos veces por día. En una combinación que comprende valerato de betametasona para la administración tópica externa, el valerato de betametasona puede estar presente en desde aproximadamente el 0,025% hasta aproximadamente el 0,1% p/p en una composición que puede administrarse de manera tópica y externa tal como una crema o pomada. En una combinación que comprende propionato de clobetasol para la administración tópica externa, el propionato de clobetasol puede estar presente en aproximadamente el 0,0525% p/p o aproximadamente el 0,05% p/p en una composición que puede administrarse de manera tópica y externa tal como una crema o pomada.
20
25
30

35 También se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agonista de adrenorreceptor β 2 y un corticosteroide antiinflamatorio, por ejemplo según se describe en el documento WO 03/030939 A1. Preferentemente esta combinación es para el tratamiento y/o la profilaxis de asma, EPOC o rinitis alérgica. El agonista de adrenorreceptor β 2 y/o el corticosteroide antiinflamatorio pueden ser según se describe anteriormente y/o según se describe en el documento WO 03/030939 A1. En esta combinación "triple", el agonista de adrenorreceptor β 2 puede ser, por ejemplo, salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo xinafoato de salmeterol), y el corticosteroide antiinflamatorio puede ser, por ejemplo, propionato de fluticasona.
40

Otros ejemplos de combinaciones, en particular para la administración tópica externa (por ejemplo frente a la dermatitis atópica), incluyen, por ejemplo, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un inmunosupresor, por ejemplo un inhibidor de la calcineurina tal como pimecrolimus o tacrolimus. El inmunosupresor puede ser, en particular, un inmunosupresor que puede administrarse de manera tópica y externa tal como pimecrolimus (por ejemplo pimecrolimus en una concentración de aproximadamente el 1% p/p en una composición tópica tal como una crema, y/o por ejemplo ElidelTM) o tacrolimus (por ejemplo tacrolimus en una concentración de desde aproximadamente el 0,03% hasta aproximadamente el 0,1% p/p en una composición tópica tal como una pomada, y/o por ejemplo ProtopicTM). El inmunosupresor que puede administrarse de manera tópica y externa puede administrarse o ser administrable en una composición tópica externa por separado del compuesto o la sal de la invención, o puede estar contenido con el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable en una composición combinada que puede administrarse de manera tópica y externa.
45
50

55 Para la administración tópica externa, por ejemplo frente a una enfermedad inflamatoria y/o alérgica de la piel tal como dermatitis atópica o psoriasis, en una combinación del compuesto o la sal de la invención junto con un agente anti-infeccioso, el agente anti-infeccioso puede incluir (por ejemplo ser) un agente antibacteriano que puede administrarse de manera tópica y externa, tal como mupiricina o una sal de la misma (por ejemplo sal de calcio de mupirocina) (por ejemplo BactrobanTM) o tal como un agente antibacteriano de pleuromutilina que puede administrarse de manera tópica y externa (por ejemplo retapamulina o una sal de la misma, que puede estar presente en aproximadamente el 1% p/p en peso de una composición farmacéutica que puede administrarse de
60

manera tópica y externa, tal como una pomada). Como alternativa o adicionalmente, para la administración tópica externa, el agente anti-infeccioso puede incluir un agente antifúngico que puede administrarse de manera tópica y externa tal como clotrimazol (por ejemplo en de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10 % p/p o en de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 2% p/p en una composición tópica), o ketoconazol, o terbinafina (por ejemplo como sal HCl y/o en aproximadamente el 1% p/p).

Para la administración tópica externa, por ejemplo frente a dermatitis atópica, puede usarse opcionalmente una combinación con un compuesto antiprurito.

Las combinaciones mencionadas anteriormente pueden presentarse para su uso en forma de una composición farmacéutica y por tanto se describe así una composición farmacéutica que comprende una combinación según se define anteriormente junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

En una realización, la combinación según se define en el presente documento puede ser para la administración inhalada simultánea y está dispuesta en un dispositivo de inhalación de combinación. Se describe así un dispositivo de inhalación de combinación de este tipo. Un dispositivo de inhalación de combinación de este tipo 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 envases de dosis sellados montados longitudinalmente en una cinta o banda dentro del dispositivo de inhalación, pudiéndose romper o abrirse fácilmente a mano los envases a demanda; por ejemplo tal dispositivo de inhalación puede ser sustancialmente según se describe en el documento GB 2,242,134 A (DISKUSTM) y/o según se describe anteriormente. Como alternativa, el dispositivo de inhalación de combinación puede ser de tal manera que los compuestos individuales de la combinación puedan administrarse de manera simultánea pero se almacenen por separado (o almacenados completa o parcialmente por separado para las combinaciones triples), por ejemplo en composiciones farmacéuticas separadas, por ejemplo según se describe en el documento PCT/EP03/00598 presentado el 22 de enero de 2003, publicado como el documento WO 03/061743 A1 (que da a conocer un dispensador de fármacos para su uso con múltiples vehículos para fármacos de forma alargada, teniendo cada uno múltiples partes de fármacos distintas portadas por los mismos, por ejemplo según se describe en las reivindicaciones del mismo, por ejemplo la reivindicación 1) y/o el documento WO 2007/012871 A1 (que da a conocer un dispensador de fármacos para su uso con al menos un vehículo para fármacos que porta múltiples partes de fármacos distintas, por ejemplo según se describe en las reivindicaciones del mismo, por ejemplo la reivindicación 1).

Se describe, por tanto, un procedimiento para preparar una combinación según se define en el presente documento, comprendiendo el procedimiento o bien (a) preparar una composición farmacéutica separada para la administración de los compuestos individuales de la combinación o bien secuencial o bien simultáneamente, o bien (b) preparar una composición farmacéutica combinada para la administración de los compuestos individuales de la combinación simultáneamente, en la que la composición farmacéutica comprende la combinación junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se describe una combinación según se define en el presente documento, preparada mediante un procedimiento según se define en el presente documento.

PROCEDIMIENTOS DE PRUEBA BIOLÓGICOS

Procedimientos de ensayo *in vitro* de PDE 3, PDE 4B, PDE 4D, PDE 5, PDE 6

La actividad biológica de los compuestos o las sales de la invención puede medirse en los procedimientos de ensayo mostrados a continuación, o en procedimientos de ensayo generalmente similares o generalmente análogos.

Algunos de los ejemplos dados a conocer en el presente documento y englobados dentro de la invención son inhibidores selectivos de PDE4, es decir inhiben PDE4 (por ejemplo PDE4B) de manera más fuerte de lo que inhiben PDE3 y/o de manera más fuerte de lo que inhiben PDE5 y/o de manera más fuerte de lo que inhiben PDE6. Ha de reconocerse que tal selectividad no es esencial para la invención.

Posibles fuentes enzimáticas de PDE y referencias de la literatura

La PDE4B recombinante humana, en particular la variante de corte y empalme 2B de la misma (HSPDE4B2B), se da a conocer en el documento WO 94/20079 y también M.M. McLaughlin *et al.*, "A low Km, 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, se describe PDE4B recombinante humana como que se expresa en la cepa GL62 de levadura *Saccharomyces cerevisiae* deficiente en PDE, por ejemplo tras la inducción mediante la adición de CuSO₄ 150 μM, y se describen fracciones de sobrenadante 100.000 x g de lisados de células de levadura para su uso en la recogida de enzima PDE4B.

La PDE4D recombinante humana (HSPDE4D3A) se da a conocer en P. A. Baecker *et al.*, "Isolation of a cDNA encoding a human rolipram-sensitive cyclic AMP phosphodiesterase (PDE IVD)", *Gene*, 1994, 138, 253-256.

La PDE5 recombinante humana se da a conocer en K. Loughney *et al.*, "Isolation and characterisation of cDNAs encoding PDE5A, a human cGMP-binding, cGMP-specific 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase", *Gene*, 1998, 216, 139-147.

Puede purificarse PDE3 a partir de aorta bovina según se describe por H. Coste y P. Grondin, "Characterisation of a novel potent and specific inhibitor of type V phosphodiesterase", *Biochem. Pharmacol.*, 1995, 50, 1577-1585.

Puede purificarse PDE6 a partir de retina bovina según se describe por: 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 *et al.* "Purification of bovine retinal cGMP phosphodiesterase", *Methods in Enzymology*, 1994, 238, 3-12; y/o D. Srivastava *et al.* "Effects of magnesium on cyclic GMP hydrolysis by the bovine retinal rod cyclic GMP phosphodiesterase", *Biochem. J.*, 1995, 308, 653-658.

Inhibición de la actividad de PDE 3, PDE 4B, PDE 4D, PDE 5 o PDE 6: ensayo de proximidad de centelleo (SPA) radiactivo

La capacidad de compuestos para inhibir la actividad catalítica en PDE4B o 4D (recombinante humana), PDE3 (a partir de aorta bovina), PDE5 (recombinante humana) o PDE6 (a partir de retina bovina) puede determinarse opcionalmente mediante el ensayo de proximidad de centelleo (SPA) en un formato de 96 pocillos.

Los compuestos de prueba (tal como una disolución en DMSO, de manera adecuada un volumen aproximadamente de 2 microlitros (ul) de disolución de DMSO) se preincuban a temperatura ambiente (temperatura ambiente, por ejemplo de 19-23°C) en isoplacas de Wallac (código 1450-514) con enzima PDE en tampón Tris-HCl 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM, albúmina sérica bovina al 0,05% (p/v) durante 10-30 minutos (normalmente 30 minutos). La concentración enzimática se ajusta de modo que no se produce más del 20% de hidrólisis del sustrato definido a continuación en pocillos control sin compuesto, durante la incubación. Para los ensayos de PDE3, PDE4B y PDE4D se añade [5',8-³H]adenosín fosfato 3',5'-cíclico (Amersham Pharmacia Biotech, código TRK.559; o Amersham Biosciences UK Ltd, Pollards Wood, Chalfont St Giles, Buckinghamshire HP8 4SP, R.U.) para proporcionar 0,05 uCi por pocillo y aproximadamente una concentración final 10 nM. Para los ensayos de PDE5 y PDE6 se añade guanosín fosfato 3',5'-cíclico (Amersham Pharmacia Biotech, código TRK.392) para proporcionar 0,05 uCi por pocillo y aproximadamente una concentración final 36 nM. Se mezclan las placas que contienen mezcla de ensayo, de manera adecuada un volumen de aproximadamente 100 ul de mezcla de ensayo, en un agitador orbital durante 5 minutos y se incuban a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añaden perlas SPA de fosfodiesterasa (Amersham Pharmacia Biotech, código RPNQ 0150) (aproximadamente 1 mg por pocillo) para finalizar el ensayo. Se sellan las placas y se agitan y se dejan en reposo a temperatura ambiente durante de 35 minutos a 1 hora (de manera adecuada 35 minutos) para dejar que las perlas se asienten. Se mide el producto radiactivo unido usando un contador de centelleo WALLAC TRILUX 1450 Microbeta. Para las curvas de inhibición, se someten a ensayo 10 concentraciones (por ejemplo 1,5 nM – 30 uM) de cada compuesto. Se analizan las curvas usando ActivityBase y XLfit (ID Business Solutions Limited, 2 Ocean Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7QB, Reino Unido). Los resultados se expresan como valores pCl₅₀.

En una alternativa al ensayo SPA radiactivo anterior, puede medirse la inhibición de PDE4B o PDE4D en el siguiente ensayo de polarización de fluorescencia (FP):

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

La capacidad de compuestos para inhibir la actividad catalítica en PDE4B (recombinante humana) o PDE4D (recombinante humana) puede determinarse opcionalmente mediante el ensayo de polarización de fluorescencia (FP) IMAP (kit IMAP Explorer, disponible de Molecular Devices Corporation, Sunnydale, CA, USA; Molecular Devices código: R8062) en formato de 384 pocillos.

El ensayo de FP IMAP puede medir la actividad de PDE en un formato de ensayo homogéneo, no radiactivo. El ensayo de FP usa la capacidad de cationes metálicos trivalentes inmovilizados, revestidos sobre nanopartículas (perlas diminutas), para unir el grupo fosfato de FI-AMP que se produce en la hidrólisis de adenosín monofosfato cíclico marcado con fluoresceína (FI) (FI-cAMP) para dar la forma FI-AMP no cíclica. Sustancialmente FI-cAMP no se une. La unión de producto FI-AMP a las perlas (revestidas con los cationes trivalentes inmovilizados) ralentiza la rotación del FI-AMP unido y conduce a un aumento de la proporción de polarización de fluorescencia de luz paralela con respecto a perpendicular. La inhibición de la PDE reduce/inhibe este aumento de señal.

Los compuestos prueba (pequeño volumen, por ejemplo de aproximadamente 0,5 microlitros a 1 microlitro (ul), de manera adecuada aproximadamente 0,5 ul, de disolución en DMSO) se preincuban a temperatura ambiente (temperatura ambiente, por ejemplo de 19-23°C) en placas de microtitulación negras de 384 pocillos (proveedor: NUNC, código 262260) con enzima PDE en tampón Tris-HCl 10 mM pH 7,2, MgCl₂ 10 mM, albúmina sérica bovina al 0,1% (p/v) y NaN₃ al 0,05% durante 10-30 minutos. El nivel enzimático se fija mediante experimentación de modo que la reacción es lineal por toda la incubación. Se añade adenosín fosfato 3',5'-cíclico con fluoresceína (de

5 Molecular Devices Corporation, Molecular Devices código: R7091) para proporcionar aproximadamente una concentración final 40 nM (volumen de ensayo final normalmente de aproximadamente 20-40 ul, de manera adecuada de aproximadamente 20 ul). Se mezclan las placas en un agitador orbital durante 10 segundos y se incuban a temperatura ambiente durante 40 minutos. El reactivo de unión IMAp (según se describe anteriormente de Molecular Devices Corporation, Molecular Devices código: R7207) se añade (60 ul de una dilución 1 en 400 en tampón de unión de la disolución madre del kit) para finalizar el ensayo. Se dejan las placas en reposo a temperatura ambiente durante 1 hora. La proporción de polarización de fluorescencia (FP) de luz paralela con respecto a perpendicular se mide usando un lector de placas Analyst™ (de Molecular Devices Corporation). Para las curvas de inhibición, se someten a ensayo 10 concentraciones (por ejemplo 1,5 nM – 30 uM) de cada compuesto. Se analizan las curvas usando ActivityBase y XLfit (ID Business Disoluciones Limited, 2 Ocean Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7QB, Reino Unido). Los resultados se expresan como valores pCl₅₀.

10 En el ensayo de FP, pueden dispensarse los reactivos usando Multidrop™ (disponible de Thermo Labsystems Oy, Ratastie 2, PO Box 100, Vantaa 01620, Finlandia). Para un inhibidor de PDE4 dado, los valores de inhibición de PDE4B (o PDE4D) medidos usando los ensayos SPA y de FP pueden diferir ligeramente.

15 Los datos biológicos obtenidos para algunos de los ejemplos (actividad inhibidora de PDE4B, o bien como una lectura (n = 1) o bien como un promedio de 2 o más lecturas (n = 2 o más) son generalmente tal como sigue, basándose en mediciones sólo, generalmente usando ensayo(s) SPA y/o de FP generalmente según se describe anteriormente o generalmente similar o generalmente análogo a los descritos anteriormente. En cada uno de los ensayos SPA y de FP, no es posible la precisión absoluta de medición y las lecturas de pCl₅₀ dadas están pensadas generalmente para que sean precisas sólo hasta muy aproximadamente ± 0,5 de una unidad de log, dependiendo del número de lecturas realizado y promediado:

| Números de ejemplos | PDE4B pCl ₅₀ (generalmente en ensayo de FP) (± aproximadamente 0,5) |
|---------------------|--|
| Ejemplo 1A1 | aproximadamente 10,3 (n = 8) |
| Ejemplo 1 B | aproximadamente 10,2 (n = 2) |
| Ejemplo 1C | aproximadamente 10,3 (n = 1) |
| Ejemplo 9 | aproximadamente 10,3 (n = 1) |
| Ejemplo 11 | aproximadamente 10,3 (n = 1) |
| Ejemplo 12 | aproximadamente 10,5 (n = 1) |
| Ejemplo 17 | aproximadamente 9,8 (n = 1) |
| Ejemplo 19 | aproximadamente 10,4 (n = 2) |
| Ejemplo 20 | aproximadamente 10,0 (n = 1) |
| Ejemplo 21 | aproximadamente 10,2 (n = 2) |
| Ejemplo 23 | aproximadamente 10,1 (n = 1) |
| Ejemplo 23A | aproximadamente 10,0 (n = 1) |
| Ejemplo 26 | aproximadamente 9,6 (n = 2) |
| Ejemplo 31 | aproximadamente 10,1 (n = 1) |
| Ejemplo 34 | aproximadamente 9,0 (n = 1) |

25 Una mayor parte de los ejemplos, concretamente los ejemplos 1A1, 1 B, 1C, 3, 4, 9, 11, 12, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 23A, 24, 25, 26, 30, 31, 32, 33 y 34, se han sometido a prueba para determinar la inhibición de PDE4B, en su mayor parte o todos usando el ensayo de FP generalmente según se describe anteriormente o un ensayo generalmente similar o generalmente análogo. Esta mayor parte de los ejemplos sometidos a prueba generalmente tienen actividades inhibidoras de PDE4B en el intervalo de pCl₅₀ = de aproximadamente 9,0 (± aproximadamente 0,5) a aproximadamente 10,6 (± aproximadamente 0,5), generalmente según se mide usando el ensayo de FP generalmente según se describe anteriormente o un ensayo generalmente similar o generalmente análogo.

30 Algunos o todos los ejemplos sometidos a prueba para PDE4B también se han sometido a prueba para determinar la inhibición de PDE3 y/o PDE5 usando los ensayos descritos anteriormente o ensayos generalmente similares o generalmente análogos u otros ensayos (por ejemplo ensayos de FP o SPA). El compuesto del ejemplo 1B y la sal

del ejemplo 1A1 muestran cada uno un valor de pCl₅₀ para PDE4B mayor que cualquiera de los valores pCl₅₀ para PDE3, PDE5 y PDE6 para el mismo compuesto o la misma sal. Es decir; el compuesto del ejemplo 1B y la sal del ejemplo 1A1 inhiben cada uno PDE4B de manera más fuerte de lo que inhiben PDE3, PDE5 y PDE6 (según se mide en cualquiera de los ensayos, por ejemplo ensayos de FP o SPA, si da la casualidad de que se han usado).

5 Los valores pCl₅₀ para PDE4D de algunos compuestos o sales de la invención son tal como siguen, según se mide usando un ensayo de FP o un ensayo generalmente similar:

- la sal del ejemplo 1A1: pCl₅₀ para PDE4D = aproximadamente 10,7 (± aproximadamente 0,5 o más) (n = 8).
- el compuesto del ejemplo 1B: pCl₅₀ para PDE4D = aproximadamente 10,4 (± aproximadamente 0,5 o más) (n = 2).
- 10 - la sal del ejemplo 9: pCl₅₀ para PDE4D > aproximadamente 11,0 (± aproximadamente 0,5 o más) (n = 1).
- la sal del ejemplo 19: pCl₅₀ para PDE4D = aproximadamente 10,7 (± aproximadamente 0,5 o más) (n = 2).
- la sal del ejemplo 26: pCl₅₀ para PDE4D = aproximadamente 9,4 (± aproximadamente 0,5 o más) (n = 2).
- el compuesto del ejemplo 23A: pCl₅₀ para PDE4D = aproximadamente 10,5 (± aproximadamente 0,5 o más) (n = 1).

15 **Vómitos:** algunos inhibidores de PDE4 conocidos puede provocar vómitos y/o náuseas en mayores o menores grados, especialmente tras una exposición sistémica, por ejemplo tras la administración oral (por ejemplo véase Z. Huang *et al.*, Current Opinion in Chemical Biology, 2001, 5: 432-438, véase especialmente las páginas 433-434 y la bibliografía citada en el mismo). Por tanto, sería preferible, pero no esencial, si un compuesto o una sal inhibidores de PDE4 de la invención causaran efectos secundarios eméticos sólo limitados o controlables, por ejemplo tras la
20 administración inhalada o parenteral o tópica externa. Los efectos secundarios eméticos pueden medirse, por ejemplo, mediante el potencial emetogénico del compuesto o la sal cuando se administra a hurones o monos; por ejemplo el tiempo de aparición, el grado, la frecuencia y/o la duración de vómitos, esfuerzos por vomitar y/o retortijones en hurones o monos se mide opcionalmente, tras la administración intratraqueal o parenteral o intraperitoneal (u oral) del compuesto o sal inhibidores de PDE4. Véase por ejemplo A. Robichaud *et al.*, "Emesis induced by inhibitors of [PDE IV] in the ferret", Neuropharmacology, 1999, 38, 289-297, erratum Neuropharmacology, 2001, 40, 465-465.

Otros efectos secundarios: algunos inhibidores de PDE4 conocidos pueden provocar otros efectos secundarios tales como dolor de cabeza y/o otros efectos secundarios mediados por el sistema nervioso central (SNC); y/o trastornos del tracto gastrointestinal (GI). Por tanto, sería preferible, pero no esencial, si un compuesto o una sal particular inhibidores de PDE4 de la invención causaran efectos secundarios sólo limitados o controlables en una o más de estas categorías de efectos secundarios.

Otros ensayos *in vitro*:

Otros ensayos que pueden usarse también opcionalmente para describir adicionalmente compuestos o sales de la invención incluyen los siguientes.

35 **Inhibición de producción de TNF-α (TNF-alfa) en ensayo (tecnología MSD) de PBMC (célula mononuclear de sangre periférica) humana**

Esta es una prueba complementaria opcional, por ejemplo para inhibidores de PDE4 que pueden administrarse de manera potencialmente inhalable.

40 Se prepara una placa de 96 pocillos (96 MicroWell™ Plates Nunclon™_Δ - High Flange Design, Fisher Scientific UK, Bishop Meadow Road, Loughborough LE 11 5 RG, Leicestershire, R.U.) añadiendo inicialmente a la columna 1 aproximadamente 10 mM del compuesto de prueba disuelto en DMSO. Para un compuesto más potente, puede usarse una disolución más diluida en DMSO. El compuesto se diluye adicionalmente con DMSO en columnas 2 a 9 mediante 8 diluciones de 3 veces sucesivas usando la estación de trabajo automatizada de laboratorio Biomek® FX (Beckman Coulter, Inc., 4300 N. Harbor Boulevard, P.O. Box 3100, Fullerton, CA 92834-3100, EE.UU.). La columna
45 10 se usa como control negativo de DMSO (alta señal, 0% de respuesta), mientras que la columna 11, que contiene 10 mM de el inhibidor de PDE4 roflumilast, se usa como control positivo (baja señal, 100% de respuesta). Aproximadamente 1 µl (aproximadamente 1 ul) de compuesto se transfiere a la placa de compuesto usando la Biomek® FX.

50 Las células PBMC (células mononucleares de sangre periférica) se preparan a partir de sangre humana con heparina (usando el 1% v/v de heparina sódica 1000 IU/ml libre de endotoxina, Leo Laboratories Ltd., Cashel Road, Dublín 12 . Irlanda, n.º de catalogo: PL0043/0149) de voluntarios normales usando esencialmente Accuspin™ System-Histopaque®-1077 (Sigma-Aldrich Company Ltd., The Old Brickyard New Rd, Gillingham, Dorset SP8 4XT, R.U.). Aproximadamente 20 ml de sangre se superponen en 15 ml de Histopaque® en tubos Accuspin™. Entonces se centrifuga el tubo a aproximadamente 800 g durante aproximadamente 20 minutos. Las células se recogen de la interfase, se lavan mediante centrifugación (aproximadamente 1300 g, aproximadamente 10 minutos) y se resuspenden en medio RPMI1640 (medio RPMI1640 con bajo contenido en endotoxina, n-º de catalogo: 31870-025, Invitrogen Corporation Invitrogen Ltd, 3 Fountain Drive, Inchinnan Business Park, Paisley PA4 9RF, R.U.) que
55

5 contiene un 10% de suero bovino fetal, un 1% de L-glutamina (Invitrogen Corporation, n.º de catalogo: 25030024) y un 1% de penicilina/estreptomicina (Invitrogen Corporation, n.º de catalogo: 15140-122). Se recuentan las células viables mediante tinción con azul tripano y se diluyen hasta 1×10^6 células viables/ml. Se añaden aproximadamente 50 μ l (aproximadamente 50 ul) de células diluidas y aproximadamente 75 μ l (aproximadamente 75 ul) de LPS (aproximadamente 1 ng/ml final; Sigma n.º de catalogo: L-6386) a la placa de compuesto, que se incuba entonces a 37°C, CO₂ al 5%, durante 20 horas.

10 Se elimina el sobrenadante y se determinan las concentraciones de TNF- α mediante ensayo de electroquimioluminiscencia usando la tecnología Meso Scale Discovery (MSD) (Meso Scale Discovery, 9238 Gaither Road, Gaithersburg, Maryland 20877, EE.UU.). Véase el "ensayo MSD de TNF- α (TNF-alfa)" descrito a continuación para detalles típicos.

Los resultados pueden expresarse como valores pCI50 para la inhibición de la producción de TNF- α (TNF-alfa) en PBMC, y debería apreciarse que estos resultados pueden someterse a un error o una variabilidad posiblemente grande.

15 ***Inhibición de la producción de TNF- α (TNF-alfa) en ensayo (tecnología IGEN) de PBMC (célula mononuclear de sangre periférica) humana***

Esta es una prueba complementaria opcional, por ejemplo para inhibidores de PDE4 que pueden administrarse de manera potencialmente inhalable.

20 Se preparan compuestos de prueba como una disolución madre de aproximadamente 10 mM en DMSO y una serie de dilución preparada en DMSO con 8 diluciones de 3 veces sucesivas, o bien directamente a partir de la disolución madre 10 mM o bien a partir de una disolución más diluida en DMSO. Se añade el compuesto a placas de ensayo usando un robot de manejo de líquidos Biomek Fx.

25 Las células PBMC (células mononucleares de sangre periférica) se preparan a partir de sangre humana con heparina de voluntarios normales mediante centrifugación en histopaque a aproximadamente 1000 g durante aproximadamente 30 minutos. Se recogen las células de la interfase, se lavan mediante centrifugación (aproximadamente 1300 g, aproximadamente 10 minutos) y se resuspenden en tampón de ensayo (RPMI 1640 que contiene un 10% de suero bovino fetal, un 1% de L-glutamina y un 1% de penicilina/estreptomicina) a 1×10^6 células/ml. Se añaden aproximadamente 50 μ l (aproximadamente 50 ul) de células a pocillos de microtitulación que contienen aproximadamente 0,5 μ l o aproximadamente 1,0 μ l (ul) de una disolución del compuesto diluida de manera apropiada. Se añaden aproximadamente 75 μ l (ul) de LPS (lipopolisacárido) (aproximadamente 1 ng/ml final) y se incuban las muestras a 37°C, CO₂ al 5%, durante 20 horas. Se elimina el sobrenadante y se determinan las concentraciones de TNF- α mediante ensayo de electroquimioluminiscencia usando la tecnología IGEN o mediante ELISA (véase a continuación).

35 Los resultados pueden expresarse como valores pCI50 para la inhibición de la producción de TNF- α (TNF-alfa) en PBMC, y debería apreciarse que estos resultados pueden someterse a un error o una variabilidad posiblemente grande.

Resultados de ensayo de PBMC:

40 Para los siguientes ejemplos, que son compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, y generalmente cuando se usa uno de los ensayos anteriores, o un ensayo generalmente similar o generalmente análogo, los valores pCI50 medidos y/o promedio para la inhibición de la producción de TNF- α (TNF-alfa) en PBMC son generalmente tal como sigue (sometidos a un error o una variabilidad posiblemente grande):

| Números de ejemplo | pCI ₅₀ para PBMC (ensayo MSD) (n = n.º de mediciones) |
|--------------------|--|
| 1A1 | aproximadamente 9,3 (n = 85) |
| 1B | aproximadamente 9,2 (n = 29) |
| 9 | aproximadamente 8,4 (n = 4) |
| 19 | aproximadamente 9,6 (n = 12) |
| 23 | aproximadamente 9,2 (n = 4) |
| 23A | aproximadamente 9,1 (n = 8) |
| 26 | aproximadamente 7,8 (n = 8) |

Inhibición de la producción de TNF- α (TNF-alfa) en sangre completa humana

45 Esta es una prueba complementaria opcional. Por ejemplo, ya que el ensayo puede medir el efecto de inhibidores de PDE4 tras la pérdida mediante unión a proteína, podría ser posiblemente relevante para los inhibidores de PDE4 que pueden administrarse de manera tópica y externa ya que la pérdida de unión a proteína del compuesto es posible durante el transporte a través de la piel.

Se preparan compuestos de prueba como una disolución madre aproximadamente 10 mM en DMSO y una serie de dilución preparada en DMSO con 8 diluciones de 3 veces sucesivas, o bien directamente a partir de la disolución madre 10 mM o a partir de una disolución más diluida en DMSO. Se añade el compuesto a placas de ensayo usando un robot de manejo de líquidos Biomek Fx.

- 5 Se dispensa sangre con heparina extraída de voluntarios normales (aproximadamente 100 μ l = aproximadamente 100 μ l) en pocillos de placa de microtitulación que contienen aproximadamente 0,5 μ l o aproximadamente 1,0 μ l (μ l, microlitros) de una disolución de compuesto de prueba diluida de manera apropiada. Tras una incubación de aproximadamente 1 h a aproximadamente 37°C, CO₂ al 5%, se añaden (aproximadamente 50 ng/ml final) aproximadamente 25 μ l (aproximadamente 25 μ l) de disolución de LPS (lipopolisacárido) (*S. typhosa*) en RPMI 1640 (que contiene un 1% de L-glutamina y un 1% penicilina/estreptomicina). Las muestras se incuban a aproximadamente 37°C, CO₂ al 5%, durante aproximadamente 20 horas, y se añaden aproximadamente 100 μ l (aproximadamente 100 μ l) de solución salina fisiológica (0,138% de NaCl), y se recoge el plasma diluido usando un robot de manejo de líquidos Platemate o Biomek FX tras la centrifugación a aproximadamente 1300 g durante aproximadamente 10 min. Se determina el contenido de TNF- α en plasma mediante el ensayo de electroquimioluminiscencia usando la tecnología MSD (véase a continuación), la tecnología IGEN (véase a continuación) o mediante ensayo inmunoabsorbente unido a enzimas (ELISA) (véase a continuación).

Pueden expresarse los resultados como valores pCI50 para la inhibición de la producción de TNF- α (TNF-alfa) en sangre completa humana, y debería apreciarse que estos resultados pueden someterse a un error o una variabilidad posiblemente grande.

20 **Ensayo MSD de TNF- α (TNF-alfa)**

Usando el Biomek FX, se añaden 25 μ l (25 μ l) de diluyente de ensayo de citocina sérica humana MSD (Meso Scale Discovery, 9238 Gaither Road, Gaithersburg, Maryland 20877) a una placa High-Bind MSD de 96 pocillos cubierta previamente con anticuerpo de captura anti-hTNF alfa (MA6000) y entonces se incuban durante 24 horas a 4°C para evitar la unión no específica. Se transfieren entonces aproximadamente 20 μ l (μ l) de sobrenadante de la placa de PBMC o aproximadamente 40 μ l (μ l) de sobrenadante de la placa de sangre completa (SC) de las columnas 1-11 a las columnas 1-11 de la placa MSD usando el Biomek FX. Se añaden aproximadamente 20 μ l (μ l) de TNF- α convencional (n.º de catálogo. 210-TA; R&D Systems Inc., 614 McKinley Place NE, Minneapolis, MN 55413, EE.UU.) a la columna 12 de la placa MSD para generar una curva de calibración patrón (de aproximadamente 0 pg/ml a 30000 pg/ml final).

- 30 Para el ensayo de sangre cometa; se lavan las placas después de 2 horas de agitación con un Skanwasher 300 versión B (Skatron Instruments AS. PO Box 8, N-3401 Lier, Noruega). Se añaden aproximadamente 40 μ l (μ l) de anticuerpo sulfo-TAG diluido (aproximadamente 1 μ g/ml final), se agitan las placas a temperatura ambiente durante 1 hora, y se lavan de nuevo las placas tal como anteriormente. Se añaden aproximadamente 150 μ l (μ l) de tampón de lectura T (2X) a las placas, que entonces se leen en un MSD Sector 6000.

- 35 Para el ensayo de PBMC, se añaden aproximadamente 20 μ l (μ l) de anticuerpo sulfo-TAG diluido (aproximadamente 1 μ g/ml final) a cada pocillo, y se agitan las placas/los pocillos a temperatura ambiente durante 2 horas. Finalmente, se añaden aproximadamente 90 μ l (μ l) de tampón de lectura MSD P (diluido hasta 2,5 veces con agua destilada) se leen las placas en un MSD Sector 6000.

Análisis de datos

- 40 Se realiza el análisis de datos con el módulo ActivityBase/XC50 (ID Business Solutions Ltd., 2 Occam Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey, GU2 7QB, R.U.). Se normalizan los datos y se expresan como %de inhibición usando la fórmula $100 \cdot \frac{(U-C1)}{(C2-C1)}$ en la que U es el valor desconocido, C1 es el promedio de los pocillos control (columna 10) de alta señal (0%) y C2 es el promedio de los pocillos control (columna 11) de baja señal (100%). Se realiza la curva de ajuste con la siguiente ecuación: $y = A + \frac{(B-A)}{1 + (10^x / 10^C)^D}$, en la que A es la respuesta mínima, B es la respuesta máxima, C es el log₁₀(CI50) y D es la pendiente. Los resultados para cada compuesto se registran como valores pCI50 (-C en la ecuación anterior).

Ensayo IGEN de TNF- α (TNF-alfa)

- 50 Se transfieren aproximadamente 50 μ l de sobrenadante de placas de ensayo de o bien sangre completa o bien PBMC a una placa de polipropileno de 96 pocillos. Cada placa contiene también una curva patrón de TNF- α (de aproximadamente 0 pg/ml a 30000 pg/ml: R+D Systems, 210-TA). Se añaden aproximadamente 50 μ l (μ l) de mezcla de estreptavidina/anticuerpo anti-TNF- α biotinilado, aproximadamente 25 μ l de anticuerpo monoclonal anti-TNF- α con etiqueta de rutenio y aproximadamente 100 μ l de PBS que contiene el 0,1% albúmina sérica bovina a cada pocillo y se sellan las placas y se agitan durante aproximadamente 2 horas antes de que se lean en un instrumento IGEN.

- 55 **Ensayo ELISA (ensayo inmunoabsorbente unido a enzimas) de TNF- α (TNF-alfa)**

Puede someterse a ensayo TNF- α humana usando un kit de ensayo ELISA comercial (AMS Biotechnology, 211-90-164-40) según las instrucciones del fabricante pero con curvas de calibración de TNF- α preparadas usando TNF- α de Pharmingen (n.º de catálogo 555212).

Ensayos biológicos in vivo

5 El (los) ensayo(s) de inhibición de PDE4B enzimático(s) *in vitro* descrito(s) anteriormente o ensayos generalmente similares o análogos deben considerarse como que es (son) la(s) prueba(s) primaria(s) de actividad biológica. Sin embargo, se describen a continuación algunas pruebas biológicas *in vivo* adicionales, que son sólo opcionales y que no son una medida esencial de actividad, eficacia o efectos laterales y que no se han llevado a cabo necesariamente.

10 Ensayo in vivo 1. LPS inducía neutrofilia pulmonar en ratas: efecto de inhibidores de PDE4 administrados por vía intratraqueal

Este ensayo es un modelo animal de inflamación aguda en el pulmón (específicamente, neutrofilia inducida por lipopolisacárido (LPS)) y permite el estudio de la supuesta inhibición de tal neutrofilia (efecto antiinflamatorio) mediante un inhibidor ("fármaco") de PDE4 administrado por vía intratraqueal (i.t.). los inhibidores de PDE4 están de manera adecuada en forma de polvo seco, disolución acuosa o suspensión acuosa. La administración i.t. es un modelo de administración inhalada, que permite la administración tópica al pulmón.

15 *Animales:* las ratas CD (derivadas de Sprague Dawley) machos suministradas por Charles River, Reino Unido se alojan en grupos de 5 ratas por jaula, aclimatadas después de la administración durante al menos 7 días con material de cama/nido cambiado regularmente, alimentadas con alimento en microgránulos R1 de dieta SDS dado a voluntad, y a las que se les suministra agua para beber de calidad para animales pasteurizada cambiada diariamente.

20 *Dispositivo para la administración de polvo seco:* para estos estudios se usa un dispositivo (insuflador) de administración intratraqueal (i.t.) de polvo seco Penn Century DP-4 para la administración de una combinación de polvo seco de vehículo (lactosa de calidad para inhalación) y el compuesto o la sal inhibidores de PDE4 de la invención ("fármaco"). Cada dispositivo está enumerado y la cámara de carga de muestra se desenrosca del dispositivo principal y se pesa. La aguja de administración i.t. también se pesa. La combinación de fármaco+lactosa o lactosa de calidad para inhalación (control de vehículo) se añade entonces a la cámara de muestra y ésta se vuelve a pesar entonces. La cámara de muestra se ajusta de nuevo en el dispositivo principal para evitar que se pierda algo de fármaco. Este procedimiento se repite para todos los dispositivos Penn century que van a usarse en el estudio (un dispositivo separado para cada animal). Tras la dosificación a los animales, las cámaras de muestra y agujas se vuelven a pesar para determinar la cantidad de muestra que se expulsó del dispositivo.

25 *Dispositivos para la administración de disoluciones acuosas:* se usa una aguja de dosificación de punta roma, cuyo extremo delantero está ligeramente angulado con respecto al eje de la aguja, con una cánula portex de plástico flexible insertada en la aguja. La cánula portex está insertada en la luz de la aguja de dosificación de acero inoxidable de punta roma y ésta se inserta cuidadosamente en la parte trasera de la garganta del animal y en la tráquea por medio de la laringe. Se administra un volumen conocido (200 microlitros) del vehículo (0,2% de Tween 80TM en solución salina) o de la composición de fármaco en disolución (o suspensión) en la tráquea usando una jeringa de plástico que está unida a la cánula portex y la aguja de dosificación. Se usa una nueva cánula interna para cada grupo de fármaco diferente. Tras la dosificación, la aguja se elimina de la tráquea y los animales se retiran de la tabla y se les observa continuamente hasta que se recuperan de los efectos de la anestesia. Se devuelve a los animales a las jaulas de mantenimiento y se les proporciona libre acceso a alimento y agua, y se observan y se apunta cualquier cambio de comportamiento inusual. (Generalmente de manera similar pueden manejarse suspensiones acuosas.)

35 *Fármacos y materiales:* lipopolisacárido (LPS) (serotipo:0127:B8, por ejemplo de Sigma; R.U.; por ejemplo L3129 preparado mediante extracción con fenol) se disuelve en solución salina tamponada con fosfato (PBS).

45 Para la administración de polvo seco, disolución acuosa o suspensión acuosa, se usan preferentemente inhibidores de PDE4 en forma de tamaño reducido (por ejemplo micronizado), por ejemplo según el(los) ejemplo(s) de micronización dado(s) a conocer en el presente documento.

50 Para la administración de polvo seco del fármaco, el compuesto o la sal inhibidores de PDE4 de la invención (fármaco) se administra como polvo seco combinado con lactosa de calidad para inhalación (de calidad respiratoria), es decir como una composición de polvo seco. La cantidad objetivo de composición de polvo seco administrada i.t. a cada animal es de 2 mg. Esto se mantiene constante por todos los estudios. Para lograr diferentes dosis se preparan combinaciones del polvo seco del fármaco y lactosa, conteniendo diferentes concentraciones del compuesto o la sal inhibidores de PDE4 de la invención (fármaco). Las siguientes combinaciones de polvo seco, o combinaciones generalmente similares con concentraciones generalmente análogas pero no idénticas, se usan generalmente para estos estudios:

- Combinación 1: el 0,1667% p/p de fármaco en lactosa, que puede usarse, por ejemplo, para dosificar a ratas a aproximadamente 10 μ g/kg (aproximadamente 10 ug/kg), dependiendo del peso corporal de las ratas usadas

- (por ejemplo aproximadamente 300-350 g de peso corporal);
- Combinación 2: el 0,5% p/p de fármaco en lactosa, que puede usarse, por ejemplo, para dosificar a ratas a aproximadamente 30 µg/kg (aproximadamente 30 ug/kg), dependiendo del peso corporal de las ratas usadas (por ejemplo aproximadamente 300-350 g de peso corporal);
 - 5 - Combinación 3: el 1,667% p/p de fármaco en lactosa, que puede usarse, por ejemplo, para dosificar a ratas a aproximadamente 100 µg/kg (aproximadamente 100 ug/kg), dependiendo del peso corporal de las ratas usadas (por ejemplo aproximadamente 300-350 g de peso corporal);
 - Combinación 4: el 5% p/p de fármaco en lactosa, que puede usarse, por ejemplo, para dosificar a ratas a aproximadamente 300 µg/kg (aproximadamente 300 ug/kg), dependiendo del peso corporal de las ratas usadas
 - 10 (por ejemplo aproximadamente 300-350 g de peso corporal).

Para la administración de polvo seco del fármaco, una lactosa de calidad para inhalación adecuada que se usa normalmente es: lactosa monohidratada; y/o lactosa que tiene aproximadamente el 10% de finos (es decir tiene aproximadamente un 10% de material por debajo de un tamaño de partícula de 15 µm (15 micras), medido por tamaño de partícula Malvern). Otras lactosas de calidad para inhalación puede tener por ejemplo desde aproximadamente el 7% hasta aproximadamente el 11% de finos.

Para las composiciones de disolución acuosa del fármaco se prepara y se usa como vehículo una composición de Tween 80TM al 0,2% (por ejemplo disponible de Sigma, por ejemplo 073K 00643) en solución salina tamponada con fosfato (PBS). El catalogo de Sigma 2004-2005 y el manual de excipientes farmacéuticos ("The Handbook of Pharmaceutical Excipients") (HPE) 4ª edición 2003 páginas 479-483 definen Tween 80TM como marca comercial de polisorbato 80 (según HPE, polisorbato 80 se denomina también monooleato de polioxietilen-20-sorbitano, es decir que se ha copolimerizado con aproximadamente 20 moles de óxido de etileno por cada mol de sorbitol y/o anhídridos de sorbitol usados. Se preparan composiciones de disolución añadiendo el volumen requerido de Tween 80TM al 0,2% en PBS al compuesto o la sal inhibidores de PDE4 pesados previamente de la invención (fármaco). El peso promedio de las ratas usadas generalmente en estos estudios es de aproximadamente 350 g; el volumen de dosis de disolución i.t. es de 200 microlitros. Por tanto, para una dosis objetivo de 100 µg/kg (100 ug/kg), se prepara una disolución 0,175 mg/ml del fármaco. Se logran concentraciones inferiores preparando diluciones en serie a partir de la concentración de la disolución madre 0,175 mg/ml. Todas las disoluciones se prepararon inmediatamente antes de la dosificación. La formulación se somete a sonicación normalmente, por ejemplo durante aproximadamente 2-15 minutos, por ejemplo aproximadamente 2 minutos, antes de su uso y se observa que sea una disolución (si es una disolución) mediante examinación visual.

Pueden prepararse suspensiones acuosas del fármaco similares a disoluciones acuosas añadiendo el volumen requerido de vehículo al fármaco previamente pesado; el vehículo usado puede ser, por ejemplo, solución salina sola o preferentemente una mezcla de solución salina / TweenTM (por ejemplo Tween 80TM al 0,2% en solución salina tamponada con fosfato). La suspensión acuosa se somete a sonicación normalmente, por ejemplo durante aproximadamente 10-15 minutos, antes de su uso.

Preparación y dosificación con inhibidor de PDE 4: se anestesian ratas colocando a los animales en una cámara sellada Perspex y exponiéndolos a una mezcla gaseosa de isoflourano (4,5%), óxido nitroso (3 litros/minuto) y oxígeno (1 litro/minuto). Una vez anestesiados, se colocan los animales en una tabla de soporte de dosificación i.t. de acero inoxidable. Se colocan sobre su espalda en aproximadamente un ángulo de 35°. Se enfoca una luz frente a la parte exterior de la garganta para iluminar la tráquea. Se abre la boca y se visualiza la apertura de las vías respiratorias superiores. El procedimiento varía para la disolución acuosa y la administración de polvo seco de inhibidores de PDE4 tal como sigue:

Dosificación con una disolución acuosa: se introduce una cánula portex por medio de una aguja de dosificación de metal de punta roma que se ha insertado cuidadosamente en la tráquea de la rata. Se les dosifica a los animales por vía intratraqueal vehículo o inhibidor de PDE4 por medio de la aguja de dosificación usando una nueva cánula interna para cada grupo de fármaco diferente. La formulación se dosifica lentamente (aproximadamente 5 segundos) en la tráquea usando una jeringa unida a la aguja de dosificación. El procedimiento con una suspensión acuosa es generalmente similar.

Dosificación con un polvo seco: el dispositivo de dosificación intratraqueal (un insuflador de polvo seco de Penn Century, DP4) se inserta en la tráquea de la rata hasta un punto predeterminado establecido para esté ubicado aproximadamente 1 cm por encima de la bifurcación primaria. Se administra dos x 3 ml de aire usando el dispositivo insuflador de polvos seco de Penn Century deprimiendo una jeringa de plástico (coincidiendo de manera ideal con la inspiración del animal), que tiene como objetivo expulsar toda la cantidad de fármaco desde la punta. Tras la dosificación, se retira el dispositivo de las vías respiratorias y entonces se almacena en una posición vertical en una bolsa de plástico sellada. En una última fase, el dispositivo se vuelve a pesar para determinar la cantidad de polvo seco administrado.

Tras la dosificación con o bien la disolución acuosa (o suspensión en húmedo) o polvo seco, se retiran los animales de la tabla y se observan constantemente hasta que se hayan recuperado de los efectos de la anestesia. Se devuelven los animales a las jaulas de mantenimiento y se les proporciona libre acceso a alimento y agua; se observan y se anota cualquier cambio de comportamiento inusual.

Exposición a LPS: aproximadamente 2 horas tras la dosificación i.t. con control de vehículo o el inhibidor de PDE4, las ratas se colocan en recipientes sellados Perspex y se exponen a un aerosol de LPS (concentración de nebulizador de aproximadamente $150 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ = aproximadamente 150 ug/ml) durante aproximadamente 15 minutos. Los aerosoles de LPS se generan mediante un nebulizador (DeVilbiss, EE.UU.) y éste se dirige hacia el interior de la cámara de exposición Perspex. Tras el periodo de exposición con LPS de 15 minutos se devuelven los animales a las jaulas de mantenimiento y se les proporciona libre acceso tanto a alimento como agua.

En una realización alternativa, las ratas pueden exponerse a LPS menos de 2 horas (por ejemplo aproximadamente 30 minutos) tras la dosificación i.t..

En otra realización alternativa, las ratas pueden exponerse a LPS más de 2 horas (por ejemplo de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 36 horas, tal como 4 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas o 36 horas, en particular 4 horas o 12 horas) tras la dosificación i.t. mediante vehículo o inhibidor de PDE4, para someter a prueba si el inhibidor de PDE4 tiene o no una duración prolongada de la acción (que es preferible pero no esencial).

Lavado broncoalveolar: aproximadamente 4 horas tras la exposición con LPS se sacrifica a los animales mediante una sobredosis de pentobarbitona sódica (i.p.). Se introduce una cánula en la tráquea con tubos de polipropileno y se lavan los pulmones (se enjuagan) con 3 x 5 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) con heparina (25 unidades/ml).

Recuentos de células neutrófilas: se centrifugan las muestras de lavado broncoalveolar (BAL) a aproximadamente 1300 rpm durante aproximadamente 7 minutos. Se elimina el sobrenadante y se resuspende el sedimento celular resultante en aproximadamente 1 ml de PBS. Se prepara un portaobjetos de células del fluido de resuspensión colocando aproximadamente 100 μl (aproximadamente 100 μl) de fluido de BAL resuspendido en soportes de cytospin y entonces se centrifuga a aproximadamente 5000 rpm durante aproximadamente 5 minutos. Los portaobjetos se dejan secar al aire y entonces se tiñen con tinte Leishmans (aproximadamente 20 minutos) para permitir el recuento celular diferencial. Se cuentan también las células totales de la resuspensión. A partir de estos dos recuentos, se determina el número total de neutrófilos en el BAL. Para una medición de la inhibición de la neutrofilia inducida por el inhibidor de PDE4, se realiza una comparación del recuento de neutrófilos en ratas tratadas con vehículo y ratas tratadas con inhibidores de PDE4.

Variando la dosis del inhibidor de PDE4 usado en la etapa de dosificación (por ejemplo 0,3 mg o 0,1 mg de inhibidor de PDE4 por kg de peso corporal, hasta por ejemplo 0,01 mg/kg), puede generarse una curva de dosis-respuesta y por lo tanto un valor DE_{50} . El valor DE_{50} es normalmente la dosis requerida para lograr el 50% del nivel máximo de inhibición que puede lograrse para ese inhibidor de PDE4 particular (fármaco) en la composición particular usada en ese estudio particular. El valor DE_{50} no es normalmente la dosis requerida para el 50% de inhibición de neutrofilia.

Resultados: en un(os) ensayo(s), generalmente que implica(n) neutrofilia pulmonar inducida por LPS en ratas y el efecto de inhibidores de PDE4 administrados por vía intratraqueal a esas ratas, ensayo(s) que es o son generalmente similares a o generalmente análogos al ensayo mencionado anteriormente, se midieron los siguientes resultados dados a continuación. Ha de observarse que estos resultados pueden someterse a un margen de error posiblemente significativo; y generalmente los resultados pueden variar a medida que el procedimiento de medición o ensayo varía:

(1) diclorhidrato de *N*-[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxi-etil)(metil)amino]octanoil}amino)benzamida (por ejemplo que puede ser como se prepara en el ejemplo 1A1), en forma micronizada, mostró un DE_{50} estimado de muy aproximadamente 12,3 microgramos/kg de peso corporal, para la inhibición de neutrofilia pulmonar inducida por LPS en ratas, cuando se administra a las ratas por vía intratraqueal (i.t.) como una disolución acuosa en Tween 80TM al 0,2% en solución salina tamponada con fosfato, siendo la administración a las ratas aproximadamente 2 horas antes que la exposición a LPS. Los valores individuales de porcentaje de inhibición media de neutrofilia pulmonar inducida por LPS en ratas a diferentes dosis, que conduce a este valor DE_{50} estimado de muy aproximadamente 12,3 microgramos/kg, fueron tal como sigue ($n = 6-8$ para cada uno de los siguientes cuatro grupos de dosificación):

- aproximadamente el 33% de inhibición media ($p > 0,05$) tras la dosificación a aproximadamente 10 microgramos/kg de peso corporal;
- aproximadamente el 56% de inhibición media ($p < 0,01$) tras la dosificación a aproximadamente 30 microgramos/kg de peso corporal;
- aproximadamente el 76% de inhibición media ($p < 0,01$) tras la dosificación a aproximadamente 100 microgramos/kg de peso corporal; y
- aproximadamente el 74% de inhibición media ($p < 0,01$) tras la dosificación a aproximadamente 300 microgramos/kg de peso corporal.

(2) *N*-[1,6-Dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxi-etil)(metil)amino]octanoil}amino)benzamida (por ejemplo que puede ser como se prepara en el ejemplo 1 B), en forma micronizada, mostró un DE_{50} estimado de muy aproximadamente 10,1 microgramos/kg de peso corporal, para la inhibición de neutrofilia pulmonar inducida por LPS en ratas, cuando se administra a ratas por vía intratraqueal (i.t.) como una disolución acuosa en Tween 80TM al 0,2% en solución salina tamponada con fosfato,

siendo la administración a las ratas aproximadamente 2 horas antes de la exposición a LPS. Los valores individuales de porcentaje de inhibición (media aritmética) de neutrofilia pulmonar inducida por LPS en ratas a diferentes dosis, que conduce a este valor DE₅₀ estimado de muy aproximadamente 10,1 microgramos/kg, fueron tal como sigue (uso: valores p son frente a LPS + control de vehículo Tween/PBS; ANOVA seguido de prueba posterior de Dunnet; y n =

- 5
- aproximadamente el 29% de inhibición media aritmética ($p > 0,05$) tras la dosificación a aproximadamente 10 microgramos/kg de peso corporal;
 - aproximadamente el 75% de inhibición media aritmética ($p < 0,001$) tras la dosificación a aproximadamente 30 microgramos/kg de peso corporal; y
 - 10 - aproximadamente el 59% de inhibición media aritmética ($p < 0,05$) tras la dosificación a aproximadamente 100 microgramos/kg de peso corporal.

(3) Monoclorhidrato de *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-((8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino)octanoil)amino)benzamida (por ejemplo que puede ser como se prepara en el ejemplo 1 A2), en forma micronizada, dio los siguientes porcentajes de inhibición media aritmética de neutrofilia pulmonar inducida por LPS en ratas, cuando se administra a ratas por vía intratraqueal (i.t.) como composición de polvo seco combinada en lactosa de calidad para inhalación (con aproximadamente el 10% de finos), siendo la administración a las ratas aproximadamente 2 horas antes de la exposición a LPS (uso: valores p son frente a LPS + control de vehículo; ANOVA seguido de prueba posterior de Dunnet; obsérvese que estos resultados son sumas (medias) derivadas de aproximadamente 4 experimentos separados usando cada uno alguno pero no todos de los siguientes

- 15
- 20
- 25
- aproximadamente el 29% de inhibición media aritmética ($p > 0,05$) tras la dosificación a aproximadamente 10 microgramos/kg de peso corporal;
 - aproximadamente el 44% de inhibición media aritmética ($p < 0,05$) tras la dosificación a aproximadamente 30 microgramos/kg de peso corporal;
 - aproximadamente el 39% de inhibición media aritmética ($p > 0,05$) tras la dosificación a aproximadamente 100 microgramos/kg de peso corporal; y
 - aproximadamente el 55% de inhibición media aritmética ($p < 0,05$) tras la dosificación a aproximadamente 300 microgramos/kg de peso corporal.

(4) Monoclorhidrato de *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-((8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino)octanoil)amino)benzamida (por ejemplo que puede ser como se prepara en el ejemplo 1A2), en forma micronizada, dio aproximadamente el 60% de inhibición ($p < 0,05$) de neutrofilia pulmonar inducida por LPS en ratas, cuando se administraron aproximadamente 100 microgramos del fármaco/kg de peso corporal a las ratas por vía intratraqueal (i.t.) como composición de polvo seco combinada en lactosa de calidad para inhalación (con aproximadamente el 10% de finos), siendo la administración a las ratas aproximadamente 4 horas antes de la exposición a LPS.

Ensayo in vivo 2. LPS induce neutrofilia nasal en ratas: efecto de inhibidores de PDE4 administrados por vía intranasal

Este ensayo es un modelo animal de inflamación aguda en la nariz (específicamente neutrofilia inducida por lipopolisacárido (LPS)) y permite el estudio de la supuesta inhibición de tal neutrofilia (efecto antiinflamatorio) mediante un inhibidor de PDE4 ("fármaco") administrado por vía intranasal (i.n.). El inhibidor de PDE4 está preferentemente en forma de una suspensión acuosa o disolución acuosa. La administración i.n. en bolo permite la administración tópica a la nariz.

Animales: las ratas CD (derivadas de Sprague Dawley), que pesan entre 300-350 g se suministran por Charles River, R.U. y se transportan al sitio de prueba. A la llegada al sitio de prueba, los animales se alojan en grupos de 4 ó 5 por jaula y completan un periodo mínimo de aclimatamiento de 7 días. Los animales se alojan en jaulas de fondo sólido usando polvo de arena de grado 8. Los materiales para cama y nido se cambian 3 veces por semana. La dieta comprende alimento en microgránulos R1 de dieta SDS dado a voluntad. Se suministra agua para beber de calidad para animales pasteurizada y se cambia diariamente.

Fármacos y materiales

Se usa lipopolisacárido (Serotipo: 0127:B8, por ejemplo disponible de Sigma, R.U.; por ejemplo L3129 preparado mediante extracción con fenol) para todos los estudios y se disuelve en solución salina tamponada con fosfato (PBS).

Tween 80TM (por ejemplo disponible de Sigma por ejemplo 023K 01575). Se preparó una mezcla de Tween 80TM al 0,2% en solución salina tamponada con fosfato (PBS) como vehículo para las composiciones de disolución. El catalogo de Sigma 2004-2005 y el manual de excipientes farmacéuticos ("The Handbook of Pharmaceutical Excipients") (HPE) 4ª edición 2003 páginas 479-483 definen Tween 80TM como marca comercial de polisorbato 80 (según HPE, polisorbato 80 se denomina también monooleato de polioxietileno-20-sorbitano, es decir que se ha

copolimerizado con aproximadamente 20 moles de óxido de etileno por cada mol de sorbitol y/o anhídridos de sorbitol usados).

El compuesto o la sal inhibidores de PDE4 de la invención ("fármaco") se usa preferentemente en forma de tamaño reducido (por ejemplo micronizado), por ejemplo según el(los) ejemplo(s) de micronización dado(s) a conocer en el presente documento.

Una disolución de compuesto (0,7 mg/ml) se prepara generalmente añadiendo Tween 80TM al 0,2% en solución salina tamponada con fosfato (PBS) a una muestra micronizada pesada previamente del fármaco. La composición de disolución se somete a sonicación, por ejemplo durante aproximadamente 2 min, y se observa que sea una disolución (si es una disolución) mediante evaluación visual. Se administra a los animales un volumen fijo de 50 microlitros (25 microlitros en cada orificio nasal) de o bien la composición de disolución que contiene el fármaco o bien un vehículo de solución salina/Tween 80TM. Cada animal pesa, en promedio, 350 g. Para lograr una dosis de 100 µg/kg (100 ug/kg), cada animal recibe un total de 35 µg (35 ug) del fármaco. El volumen de dosis es de 50 microlitros (25 microlitros a cada orificio nasal), y por tanto se prepara una concentración de 35 µg (ug) por 50 microlitros (0,7 mg/ml). Para lograr concentraciones de dosis inferiores se preparan diluciones en serie en solución salina/Tween 80TM.

Dosificación intranasal con el inhibidor de PDE4 (fármaco): se anestesian las ratas colocando los animales en una cámara sellada Perspex y exponiéndolos a una mezcla gaseosa de isofluorano (5%), óxido nitroso (2 l/min) y oxígeno (1 l/min). Una vez anestesiados, se les dosifica a los animales i.n. composiciones acuosas de inhibidor de PDE4 o vehículo usando una pipeta Gilson de intervalo de 10-100 microlitros y punta de plástico desechable. Se administra un volumen de 25 microlitros en cada orificio nasal insertando cuidadosamente la punta de la pipeta en el orificio nasal y dispensando el volumen requerido. Cuando se completa el procedimiento de dosis, se devuelve el animal a la jaula y se observa en intervalos regulares hasta que se haya recuperado de los efectos de la anestesia.

Exposición a LPS: treinta minutos tras la dosificación i.n. con vehículo o inhibidor de PDE4, se anestesiaron las ratas según se describió anteriormente y se administran 25 microlitros de una disolución de LPS (175 µg/kg = 175 ug/kg) en cada orificio nasal usando la misma técnica descrita para la dosificación de fármaco o vehículo. Cuando se completa el procedimiento de dosificación, se devuelve el animal a la jaula y se observa en intervalos regulares hasta que se haya recuperado de los efectos de la anestesia.

Lavado nasal: cuatro horas tras la exposición a LPS, se someten a eutanasia los animales mediante sobredosis de pentobarbitona sódica (i.p.). La tráquea se expone y se realiza una pequeña incisión de aproximadamente 1 cm por debajo de la laringe. Se inserta una cánula de polipropileno en la tráquea hacia la laringe y en las vías respiratorias superiores. La cavidad nasal se lava entonces con 15 ml de solución salina tamponada con fosfato con heparina (10 unidades/ml). Se recoge el fluido de lavado en un tubo estéril de plástico de 20 ml que se coloca frente a los orificios nasales.

Recuentos celulares: se centrifugan las muestras de lavado nasal a 1300 rpm durante 7 minutos. Se elimina el sobrenadante y se resuspende el sedimento celular resultante en 0,5 ml de PBS. Se prepara un portaobjetos de células del fluido de resuspensión colocando 75 microlitros de fluido de lavado nasal resuspendido en soportes de cytospin y entonces se centrifuga a 500 rpm durante 5 min. Los portaobjetos se dejan secar al aire y entonces se tiñen con tinte Leishmans (20 minutos) para permitir el recuento celular diferencial. Se cuentan también las células totales de la resuspensión. A partir de estos dos recuentos, se determina el número total de neutrófilos en el fluido de lavado nasal. Para una medida de la inhibición de neutrofilia inducida por el inhibidor de PDE4 se realiza una comparación del recuento de neutrófilos en ratas tratadas con vehículo y ratas tratadas con el inhibidor de PDE4. Variando la dosis del inhibidor de PDE4 usado en la etapa de dosificación (por ejemplo 0,3 mg o 0,1 mg de inhibidor de PDE4 por kg de peso corporal, hasta por ejemplo 0,01 mg/kg), puede generarse una curva de dosis-respuesta y por lo tanto un valor DE₅₀.

Resultados: en un(os) ensayo(s), generalmente que implica(n) neutrofilia nasal inducida por LPS en ratas y el efecto de inhibidores de PDE4 administrados por vía intranasal a esas ratas, ensayo(s) que es o son generalmente similares a o generalmente análogos al ensayo mencionado anteriormente, se midieron los siguientes resultados:

Monoclorhidrato de *N*-[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanil}amino)benzamida (por ejemplo que puede ser como se prepara en el ejemplo 1A2), en forma micronizada, mostró un DE₅₀ estimado de muy aproximadamente 4,6 microgramos/kg de peso corporal, para la inhibición de neutrofilia nasal inducida por LPS en rata, cuando se administra a la rata por vía intranasal (i.n.) como una disolución acuosa en Tween 80TM al 0,2% en solución salina tamponada con fosfato, siendo la administración a la rata aproximadamente 30 minutos antes de la exposición a LPS. Los valores individuales de porcentaje de inhibición (media aritmética) de neutrofilia nasal inducida por LPS en ratas a diferentes dosis, que conduce a este valor DE₅₀ estimado de muy aproximadamente 4,6 microgramos/kg, fueron tal como sigue (uso: valores *p* son frente a LPS + control de vehículo Tween/PBS; ANOVA seguido por prueba posterior de Dunnet; nota: estos datos representan una suma de 2 o más experimentos separados):

- esencialmente ninguna inhibición tras la dosificación a aproximadamente 1 microgramos/kg de peso corporal;

- inhibición pequeña y no estadísticamente significativa tras la dosificación a aproximadamente 3 microgramos/kg de peso corporal;
- aproximadamente el 62% de inhibición media aritmética ($p < 0,01$) tras la dosificación a aproximadamente 10 microgramos/kg de peso corporal (para 10 ug/kg de ratas de experimento, suponiendo que el peso corporal de la rata era de aproximadamente 350 g en el momento de la prueba, ($n = 6$) que pesaban aproximadamente 225-300 g en la administración un mes antes de la prueba); y
- aproximadamente el 79% de inhibición media aritmética ($p < 0,01$) tras la dosificación a aproximadamente 100 microgramos/kg de peso corporal (obsérvese bien, la dosificación de 100 ug/kg era un experimento separado con ratas ($n = 6$) que pesaban aproximadamente 175-225 g en la administración nueve días antes de la prueba).

10 *Ensayo in vivo A:*

Actividad de compuestos aplicados por vía tópica en un modelo de cerdo de dermatitis atópica: Efecto de compuestos, aplicados mediante administración tópica a la piel, sobre la respuesta en cerdos de la hipersensibilidad de tipo retardado (HTR) inducida por dinitrofluorobenceno (DNFB)

Diseño de estudio general:

15 El modelo de cerdo de HTR (hipersensibilidad de tipo retardado) de hipersensibilidad por contacto utiliza la respuesta inflamatoria mediada por Th2 en la piel de cerdo para simular la patología de dermatitis atópica en seres humanos. El modelo mide el efecto antiinflamatorio potencial de compuestos, aplicados por vía tópica a la piel, sobre la respuesta de HTR (hipersensibilidad de tipo retardado) aguda en cerdos Yorkshire machos castrados.

20 En general en el ensayo, se sensibilizan en primer lugar cerdos (cerdos Yorkshire domésticos, de 15-18 kg en el momento de la sensibilización, machos castrados) mediante aplicación tópica de aproximadamente el 10% (p/v) de dinitrofluorobenceno (DNFB) disuelto en DMSO:acetona:aceite de oliva (aproximadamente 1:5:3) (aproximadamente 40 mg de DNFB, 400 microlitros de disolución total) en las orejas (exterior) y la ingle (interior). Los cerdos se exponen entonces 12 días más tarde con aproximadamente el 0,6% (p/v) de DNFB aplicado en sitios aleatorizados en el lomo rasurado de los cerdos (aproximadamente 90 microgramos/sitio; se identifican los sitios y se enumeran mediante cuadrícula realizada con bolígrafo para marcar).

25 El día de la exposición, los tratamientos se realizan en los sitios de exposición en aproximadamente 2 horas antes de y aproximadamente 6 horas después de la exposición (para disoluciones/suspensiones de DMSO/acetona que contienen el inhibidor de PDE4, para maximizar la exposición al fármaco), o en aproximadamente 30 minutos después y aproximadamente 6 horas después de la exposición (para cremas o pomadas tópicas que contienen el inhibidor de PDE4, representando un protocolo de tratamiento más relevante clínicamente).

30 Un día (aproximadamente 24 h) después de la exposición y opcionalmente de nuevo en aproximadamente 48 h tras la exposición, los sitios de prueba se evalúan visualmente para determinar la intensidad y extensión de eritema midiendo el diámetro de la reacción en su punto más ancho y asignado puntuaciones de 0 a 4 para cada intensidad de eritema y extensión de eritema. También se puntúa la induración (una medida de hinchazón) de 0 a 4. Las puntuaciones para la intensidad de eritema, extensión de eritema e induración se asignan según los siguientes criterios: *Intensidad de eritema*: 0= normal, 1= mínima, apenas visible, 2= media, 3= moderada, 4=grave. *Extensión de eritema* (no elevado): 0= ningún edema, 1= máculas de tamaño de cabeza de alfiler, 2= máculas de tamaño de lenteja, 3= máculas confluentes, 4= sitio difuso sobre el completo. *Induración* (palpable): 0= normal, 1= nódulos de tamaño de cabeza de alfiler, 2= nódulos de tamaño de lenteja pastosos, 3= nódulos firmes confluentes, 4= lesión dura difusa. La puntuación visual total en aproximadamente 24 horas incluye las puntuaciones individuales para intensidad de eritema, extensión de eritema e induración; de ese modo la puntuación total máxima para cada sitio sería 12. Altas puntuaciones totales pueden indicar generalmente una alta respuesta inflamatoria. Las puntuaciones visuales están sometidas a alguna imprecisión/error.

35 Se calculan las diferencias en la puntuación total entre sitios adyacentes control (placebo) y con tratamiento en las cuadrículas. Este valor de diferencia se usa entonces para determinar el porcentaje de inhibición en comparación con la puntuación total para los sitios control (placebo). Cuanto más negativo sea el valor de diferencia, mayor es la inhibición calculada. Puede calcularse el porcentaje de inhibición de (porcentaje de inhibición en comparación con) la puntuación total media.

40 Aproximadamente 24 horas después de la exposición, los sitios con tratamiento pueden evaluarse también visualmente de manera opcional para detectar la zona de lesión.

EJEMPLOS

45 Los diversos aspectos de la invención se describirán ahora por referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son meramente ilustrativos y no deben interpretarse como una imitación del alcance de la presente invención. En esta sección, "Intermedios" pueden representar síntesis de los compuestos intermedios destinados a su uso en la síntesis de uno o más de los "Ejemplos" y/o "intermedios" pueden representar síntesis de los compuestos intermedios que pueden usarse posiblemente en la síntesis de compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos. "Ejemplos" son generalmente ejemplos de compuestos o sales de la invención, por ejemplo compuestos de fórmula

(I) o sales de los mismos.

Abreviaturas usadas en el presente documento:

| | | |
|----|-----------------------------------|--|
| | AcOH | ácido acético |
| | Ac ₂ O | anhídrido acético |
| 5 | BEMP | 2- <i>t</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2- diazafosfazina |
| | BOC ₂ O | carbonato de di- <i>terc</i> -butilo |
| | DMSO | dimetilsulfóxido |
| | DCC | <i>N,N</i> -diciclohexilcarbodiimida |
| | DCM | diclorometano |
| 10 | DMF | <i>N,N</i> -dimetilformamida |
| | DIPEA | <i>N,N</i> -diisopropiletil amina (ⁱ Pr ₂ NEt) |
| | EDC | Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida |
| | EtOAc | acetato de etilo |
| | Et ₂ O | éter dietílico |
| 15 | Et ₃ N | triethylamina |
| | EtOH | etanol |
| | HATU | Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N</i> -tetrametiluronio; también denominado |
| | | hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3- tetrametiluronio |
| 20 | HBTU | hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N</i> -tetrametiluronio |
| | HOBT | hidroxibenzotriazol = 1-hidroxibenzotriazol |
| | IPA | isopropanol (alcohol isopropílico) |
| | Reactivo de Lawesson | 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditía-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro |
| | LPS | lipopolisacárido |
| 25 | MeCN | acetonitrilo |
| | MeOH | metanol |
| | MDAP | HPLC autoprep. dirigida a masas |
| | NMP | 1-metil-2-pirrolidinona (también denominado 1-metil-2-pirrolidona o <i>N</i> -metil-2-pirrolidinona) |
| 30 | PyBOP | Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-trispirrolidinofosfonio |
| | TBME | Éter butílico <i>terc</i> -butílico |
| | TMS | Tetrametilsilano |
| | THF | Tetrahidrofurano |
| | TFA | Ácido trifluoroacético |
| 35 | barg | generalmente, esto representa la presión con relación a la presión atmosférica predominante (de manera que por ejemplo si la presión atmosférica en ese momento es 1 atmósfera, entonces -0,9 barg es 0,9 atmósferas por debajo de 1 atmósfera externa predominante = 0,1 presión atmosférica absoluta) |
| | HPLC | cromatografía líquida de alto rendimiento |
| 40 | h | horas |
| | min | minutos |
| | CLEM o CL/EM | cromatografía líquida/espectroscopía de masas |
| | RMN | resonancia magnética nuclear |
| 45 | SPE | Extracción en fase sólida. A menos que se indique lo contrario, la fase sólida es normalmente gel de sílice. SPE aminopropilo, si se usa, se refiere típicamente a columna SPE de sílice con residuos de aminopropilo inmovilizados en la fase sólida (por ejemplo, columnas de IST Isolute™). Se piensa que los compuestos aislados por SPE se aíslan normalmente en forma de la base libre |
| | SCX | Columna de extracción en fase sólida (SPE) con residuos de ácido bencenosulfónico inmovilizados en la fase sólida (por ejemplo, columnas IST Isolute™). Cuando se eluye con amoniaco/metanol, se piensa que los compuestos aislados por SCX están normalmente en forma de base libre |
| 50 | | Cromatografía de capa fina |
| | TLC | |
| | T _{RET} o T _R | tiempo de retención (por ejemplo CLEM) |
| 55 | T _{int} | temperatura interna de la mezcla de reacción |
| | T _{max} | temperatura interna máxima |
| | Temperatura de la sala | (temperatura ambiente): está normalmente en el intervalo de aproximadamente 18 a aproximadamente 25 °C |

Detalles Experimentales Generales

Procedimientos mecánicos usados en el presente documento:

CLEM (cromatografía líquida/espectroscopía de masas)

- 5 Espectrómetro de masas Waters ZQ que funciona en modo de electronebulización de ión positivo, intervalo de masas 100-1000 uma.
 longitud de onda de UV: 215-330 nm
 Columna: 3,3 cm x 4,6 mm de ID (diámetro interno), 3 µm (3 micrómetros) ABZ+PLUS
 Caudal: 3 ml/min
 Volumen de Inyección: 5 µl (5 microlitros)
- 10 Disolvente A : solución al 0,05% en v/v de ácido fórmico en una mezcla de [acetonitrilo al 95% y agua al 5%]
 Disolvente B : solución acuosa de [ácido fórmico al 0,1% en v/v + acetato amónico 10 mMolar] Gradiente: Se usan mezcla de Disolvente A y Disolvente B de acuerdo con los siguientes perfiles de gradiente (expresados como % de Disolvente A en la mezcla): 0% de A/0,7 min, 0-100% A/3,5 min, 100% A/1,1 min, 100-0% A/0,2 min.
 Debe indicarse que los tiempos de retención (T_{RET}) que se citan en el presente documento son inherentemente variables (por ejemplo, la variabilidad puede ser aproximadamente +/- 0,2 min o más). Puede aparecer variabilidad, por ejemplo, cuando las muestras se desarrollan en máquinas de Waters diferentes, o en la misma máquina de Waters en momentos diferentes del día o en condiciones ligeramente diferentes, incluso cuando se usan el mismo tipo de columna y caudales, volúmenes de inyección, disolventes y gradientes idénticos.
- 15

Columna de HPLC Preparativa Automatizada Dirigida a Masas, Condiciones y Eluyentes**20 Procedimiento A (eluyente que contiene ácido fórmico)**

- La columna de HPLC preparativa que se usa generalmente es una Supelcosil ABZplus (diámetro interno 10 cm x 2,12 cm; tamaño de partícula 5 µm = 5 micrómetros). Un espectrómetro de masas unido al extremo de la columna puede detectar picos que surgen de los compuestos eluidos.
 detección de longitud de onda de UV: 200-320 nm
 25 Caudal: 20 ml/min
 Volumen de Inyección: de 0,5 a 1,0 ml
 Disolvente A: solución acuosa de ácido fórmico al 0,1% en v/v
 Disolvente B: Solución al 0,05% en v/v de ácido fórmico en una mezcla de [acetonitrilo al 95% y agua al 5% agua]
 Sistemas de gradiente: Se usan mezclas de Disolvente A y Disolvente B de acuerdo con una elección de 5 perfiles genéricos de gradiente (expresados como % de Disolvente B en la mezcla), que varían un inicio del 0 a 50% de Disolvente B, finalizando todos con 100% de Disolvente B para asegurar la elusión total.
 30 Se piensa que los compuestos aislados por este procedimiento se aíslan normalmente en forma de sales formiato.

Columna de HPLC Preparativa Automatizada Dirigida a Masas, condiciones y eluyente**Procedimiento B (eluyente que contiene ácido trifluoroacético)**

- 35 La columna de HPLC preparativa que se usa generalmente es una columna C18 (diámetro interno de 10 cm x 2,12 cm; tamaño de partícula 5 µm = 5 micrómetros). Un espectrómetro de masas unido al extremo de la columna puede detectar picos que surgen de los compuesto eluidos.
 longitud de onda de detección UV: 200-320 nm
 Caudal: 20 ml/min
 40 Volumen de inyección : 0,5 a 1,0 ml
 Disolvente A: solución acuosa al 0,1% en v/v de ácido trifluoroacético
 Disolventes B: solución de ácido trifluoroacético al 0,1% en v/v en acetonitrilo
 Sistemas de gradiente: Se usan mezclas de Disolvente A y Disolvente B de acuerdo con una elección de 5 perfiles genéricos de gradiente (expresados como % de Disolvente B en la mezcla), que varían de un inicio de B del 0 al 50% de Disolvente B, finalizando todos con el Disolvente B al 100% para asegurar la elusión total.
 45 Se piensa que los compuestos aislados por este procedimiento se aíslan normalmente en forma de sales de trifluoroacetato.

Columna de HPLC Preparativa Automatizada Dirigida a Masas, condiciones y eluyente**Procedimiento C (eluyente que contiene ácido trifluoroacético)**

- 50 La columna de HPLC preparativa que se usa es una columna C18 (diámetro interno 10 cm x 2,12 cm; tamaño de partícula 5 µm = 5 micrómetros). Un espectrómetro de masas unido al extremo de la cadena puede detectar picos que surgen can de los compuestos eluidos.
 Longitud de onda de detección UV: 210-254 nm
 Caudal: 20 ml/min
 55 Volumen de Inyección: de 0,5 a 1,0 ml
 Disolvente A: solución acuosa al 0,1% en v/v de ácido trifluoroacético

Disolvente B: solución de ácido trifluoroacético 0,1% en v/v en acetonitrilo

Sistemas de Gradiente: Se usaron mezclas de Disolvente A y Disolvente B de acuerdo con una elección de 5 perfiles de gradiente genéricos (expresados como % de Disolvente B en la mezcla), que varían de un inicio del 0 al 50% de Disolvente B, finalizando todos con 100% de Disolvente para asegurar la elusión total.

5 Se cree que los compuestos aislados por Este procedimiento se aíslan normalmente como sales trifluoroacetato.

"Fritas hidrófobas"

Esto se refiere generalmente a un medio de filtro (frita) PTFE de Whatman, tamaño de poro 5,0 µm (5,0 micrómetros), alojado en un tubo de polipropileno.

Evaporación de las fracciones de producto después de la Purificación

10 En referencia a la cromatografía en columna, SPE y HPLC preparativa, la purificación incluye la evaporación a sequedad del producto que contienen las fracciones por un procedimiento adecuado.

Celite

Las referencias a celite se refieren generalmente al agente de filtro Celite 545 (por ejemplo, disponible de Aldrich).

Intermedios y Ejemplos

15 Los reactivos que no se detallan a continuación en el texto están normalmente disponibles en el mercado de proveedores de productos químicos, por ejemplo proveedores establecidos, tales como Sigma-Aldrich. Las direcciones y/o detalles de contacto de los proveedores para algunos de los materiales de partida mencionados a continuación en los Intermedios y Ejemplos o los Ensayos anteriores, o proveedores de diversos productos químicos en general, son como se indican a continuación:

- 20 - AB Chem, Inc., 547 Davignon, Dollard-des-Ormeaux, Quebec, H9B 1Y4, Canadá
- ABCR GmbH & CO. KG, Apartado de correos 21 01 35, 76151 Karlsruhe, Alemania
- ACB Blocks Ltd; Kolokolnikov Per, 9/10 Edificio 2, Moscú, 103045, Rusia
- Aceto Color Intermediates (nombre de catálogo), Aceto Corporation, One Hollow Lane Lake Success, NY, 11042-1215, Estados Unidos.
- 25 - Acros Organics, A Division of Fisher Scientific Company, 500 American Road, Morris Plains, NJ 07950, Estados Unidos
- 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., Apartado de correos 14508, St. Louis, MO 63178-9916, Estados Unidos; teléfono: +1-314-771-5765; Fax: +1-314-771-5757; custserv@sial.com; o
- 30 - Aldrich (nombre de catálogo), Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Munich, Alemania; teléfono: +49 89 6513 0; Fax: +49 89 6513 1169; deorders@eurnotes.sial.com.
- Alfa Aesar, A Johnson Matthey Company, 30 Bond Street, Ward Hill, MA 01835-8099, Estados Unidos
- Amersham Biosciences UK Ltd, Pollards Wood, Chalfont St Giles, Buckinghamshire HP8 4SP, Reino Unido
- 35 - 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
- Arch Corporation, 100 Jersey Avenue, Building D, New Brunswick, NJ08901, Estados Unidos
- Array Biopharma Inc., 1885 33rd Street, Boulder, CO 80301, Estados Unidos
- Asinex-Reag.
- 40 - AstaTech, Inc., 8301 Torresdale Ave., 19C, Philadelphia, PA 19136, Estados Unidos
- 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 and Fine Chemicals, D-51368 Leverkusen, Alemania
- Berk Univar plc, Berk House, Apartado de correos 56, Basing View, Basingstoke, Hants RG21 2E6, Reino Unido
- 45 - Bionet Research Ltd; Highfield Industrial Estate, Camelford, Cornwall PL32 9QZ RU
- Butt Park Ltd., Braysdown Works, Peasedown St. John, Bath BA2 8LL, Reino Unido
- 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., Apartado de correos 3108, West Chester, PA 19381, Estados Unidos
- 50 - CiventChem, Apartado de Correos 12041, Research Triangle Park, NC 27709, Estados Unidos
- Combi-Blocks Inc., 7949 Silverton Avenue, Suite 915, San Diego, CA 92126, Estados Unidos
- Dynamit Nobel GmbH, Alemania; también disponible de: Saville Whittle Ltd (agentes de RU de Dynamit Nobel), Vickers Street, Manchester M40 8EF, Reino Unido
- E. Merck, Alemania; o E. Merck (Merck Ltd), Hunter Boulevard, Magna Park, Lutterworth, Leicestershire LE17
- 55 - 4XN, Reino Unido
- Esprit Chemical Company, Esprit Plaza, 7680 Matoaka Road, Sarasota, FL 34243, Estados Unidos
- Exploratory Library (nombre de catálogo), Ambinter, 46 quai Louis Bleriot, Paris, F-75016, Francia
- Fluka Chemie AG, Industriestrasse 25, Apartado de correos 260, CH-9471 Buchs, Suiza

- Fluorochem Ltd., Wesley Street, Old Glossop, Derbyshire SK13 7RY; Reino Unido
- Heterocyclic Compounds Catalog (Florida Center for Heterocyclic Compounds, University of Florida, Apartado de Correos 117200, Gainesville, FL 32611-7200 Estados Unidos
- ICN Biomedicals, Inc., 3300 Hyland Avenue, Costa Mesa, CA 92626, Estados Unidos
- 5 - Interchim Intermediates (nombre de catálogo), Interchim, 213 Avenue Kennedy, BP 1140, Montlucon, Cedex, 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
- 10 - Manchester Organics Ltd., Unit 2, Ashville Industrial Estate, Sutton Weaver, Runcorn, Cheshire WA7 3PF, Reino Unido
- Matrix Scientific, Apartado de correos 25067, Columbia, SC 29224-5067, Estados Unidos
- Maybridge Chemical Company Ltd., Trevillet, Tintagel, Cornwall PL34 0HW, Reino Unido
- Maybridge Combichem (nombre de catálogo), Maybridge Chemical Company Ltd., Trevillet, Tintagel, Cornwall PL34 0HW, Reino Unido
- 15 - Maybridge Reactive Intermediates (nombre de catálogo), Maybridge Chemical Company Ltd., Trevillet, Tintagel, Cornwall PL34 0HW, Reino Unido
- MicroChemistry Building Blocks (nombre de catálogo), MicroChemistry-RadaPharma, Shosse Entusiastov 56, Moscú, 111123, Rusia
- Miteni S.p.A., Via Mecenate 90, Milano, 20138, Italia
- 20 - Molecular Devices Corporation, Sunnydale, CA, Estados Unidos
- N.D. Zelinsky Institute, Organic Chemistry, Leninsky prospect 47, 117913 Moscú B-334, Rusia
- Oakwood Products Inc., 1741, Old Dunbar Road, West Columbia, SC, 29172, Estados Unidos
- OmegaChem Inc., 8800, Boulevard de la Rive Sud, Levis, PQ, G6V 9H1, Canadá
- Optimer Building Block (nombre de catálogo), Array BioPharma, 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, Estados Unidos
- 25 - 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
- Qualigens Fine Chemicals
- 30 - Rare Chemicals (nombre de catálogo), Rare Chemicals GmbH, Schulstrasse 6, 24214 Gettorf, Alemania
- Rieke
- SALOR (nombre de catálogo) (Sigma Aldrich Library of Rare Chemicals), Aldrich Chemical Company Inc, 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, Estados Unidos
- Sigma (nombre de catálogo), Sigma-Aldrich Corp., Apartado de correos 14508, St. Louis, MO 63178-9916, Estados Unidos; véase anteriormente "Aldrich" para otras direcciones que no son de Estados Unidos y otros detalles de contacto
- 35 - SIGMA-RBI, One Strathmore Road, Natick, MA 01760-1312, Estados Unidos
- Spectrochem
- Synchem OHG Heinrich-Plett-Strasse 40, Kassel, D-34132, Alemania
- 40 - Syngene International Pvt Ltd, Hebbagodi, Hosur Road, Bangalore, India.
- TCI America, 9211 North Harborgate Street, Portland, OR 97203, Estados Unidos
- TimTec Building Blocks A or B, TimTec, Inc., Apartado de Correos 8941, Newark, DE 19714-8941, Estados Unidos
- TimTec Overseas Stock, TimTec Inc., 100 Interchange Blvd. Newark, DE 19711, Estados Unidos
- 45 - TimTec Stock Library, TimTec, Inc., Apartado de Correos 8941, Newark, DE 19714-8941, Estados Unidos
- Trans World Chemicals, Inc., 14674 Southlawn Lane, Rockville, MD 20850, Estados Unidos
- Tyger
- Ubichem PLC, Mayflower Close, Chandlers Ford Industrial Estate, Eastleigh, Hampshire SO 534AR, Reino Unido
- 50 - Ultrafine (UFC Ltd.), Synergy House, Guildhall Close, Manchester Science Park, Manchester M15 6SY, Reino Unido

Tabla 1. Intermedios

| Intermedio Nº. | Nombre |
|----------------|--|
| 1 | 1-etil-1H-pirazol-5-amina |
| 2 | (1-cloropropilideno)propanodioato de dietilo |
| 2A | (1-cloro-1-propen-1-il)propanodioato de dietilo y/o (1-cloropropilideno)propanodioato de dietilo |
| 2B | {1-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)amino]propilideno}propanodioato de dietilo |
| 2C | 1,6-dietil-4-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo |

(cont.)

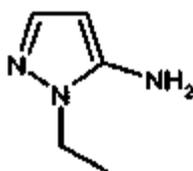
| Intermedio Nº. | Nombre |
|----------------|---|
| 3 | 4-cloro-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-carboxilato de etilo |
| 4 | 1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-carboxilato de etilo |
| 5 | [1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metanol |
| 6 | 5-(azidometil)-1,6-dietil- <i>N</i> -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-4-amina |
| 7 | 5-(aminometil)-1,6-dietil- <i>N</i> -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-4-amina |
| 7A | monoclorhidrato de 5-(aminometil)-1,6-dietil- <i>N</i> -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-4-amina |
| 8 | {4-[[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil]amino]carbonil]fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo |
| 9 | clorhidrato de 4-amino- <i>N</i> -[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil]benzamida |
| 10 | cloruro de 8-bromooctanoílo |
| 11 | 4-[(8-bromooctanoil)aminol- <i>N</i> -[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil]benzamida |
| 13 | 4-[(1-[[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-4-piperidinil]amino)-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-carboxilato de etilo |
| 14 | 4-[[1,6-dietil-5-(hidroximetil)-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-4-il]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo |
| 15 | 4-[[5-(azidometil)-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-4-il]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo |
| 16 | 4-[[5-(azidometil)-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-4-il]amino]-1-piperidinacarboxamida |
| 17 | 4-[[5-(aminometil)-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-4-il]amino]-1-piperidinacarboxamida |
| 19 | [4-[[[4-[[1-(aminocarbonil)-4-piperidinil]amino]-1,6-dietil-1H-pirazolo [3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil]amino]carbonil]fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo |
| 20 | clorhidrato de 4-[[5-[[[4-(aminofenil)carbonil]amino]metil]-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-4-il]amino]-1-piperidinacarboxamida |
| 21 | 4-[[5-[[[4-[(8-bromooctanoil)amino]fenil]carbonil]amino]metil]-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-4-il]amino]-1-piperidinacarboxamida |
| 22 | 4-(4-hidroxi-1-butil-1-il)benzoato de 1,1-dimetiletilo |
| 23 | 4-(4-hidroxi-1-butil)benzoato de 1,1-dimetiletilo |
| 24 | 4-{4-[(4-bromobutil)oxi]butil}benzoato de 1,1-dimetiletilo |
| 25 | 4-{4-[(4-bromobutil)oxi]butil}benzoico de 1,1-dimetiletilo |
| 26 | cloruro de 4-{4-[(4-bromobutil)oxi]butil}benzoílo |
| 27 | 4-{4-[(4-bromobutil)oxi]butil}- <i>N</i> -[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil]benzamida |
| 28 | 4-[[5-[[[4-[(4-bromobutil)oxi]butil]fenil]carbonil]amino]metil]-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-4-il]amino]-1-piperidinacarboxamida |
| 29 | (1-cloroetilideno)propanodioato de dietilo |

(cont.)

| Intermedio Nº. | Nombre |
|----------------|---|
| 30 | 4-cloro-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo |
| 31 | 1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo |
| 32 | [1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol |
| 33 | 5-(azidometil)-1-etil-6-metil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina |
| 34 | 5-(aminometil)-1-etil-6-metil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina |
| 35 | 4-[(8-bromooctanoil)amino]benzoato de 1,1-dimetiletilo |
| 36 | Ácido 4-[(8-bromooctanoil)amino]benzoico |
| 37 | 4-[(8-bromooctanoil)amino]-N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida |
| 38 | 1,1-dimetiletil 4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzoato |
| 39 | ácido 4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzoico |
| 39A | cloruro de hidrógeno del ácido 4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzoico |
| 40 | N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-(8-hidroxi)etil]benzamida |
| 41 | 4-(8-bromooctil)-N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida |
| 42 | 1,1-dimetiletil {2-[[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-il]metil]amino]carbonil]fenil]carbamato |
| 43 | 1,1-dimetiletil{3-[[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-il]metil]amino]carbonil]fenil]carbamato |
| 44 | 2-amino-N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida |
| 45 | 3-amino-N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida |
| 46 | 2-[(8-bromooctanoil)amino]-N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida |
| 47 | 3-[(8-bromooctanoil)amino]-N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida |
| 48 | clorhidrato de 5-(aminometil)-1-etil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina |
| 49 | 4-[(6-bromohexanoil)amino]-N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida |
| 50 | 4-[(7-bromoheptanoil)amino]-N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida |
| 51 | 4-[(10-bromodecanoil)amino]-N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida |
| 52 | 4-[(11-bromoundecanoil)amino]-N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida |
| 53 | 4-[(8-bromooctanoil)amino]benzamida |
| 54 | 4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida |

(cont.)

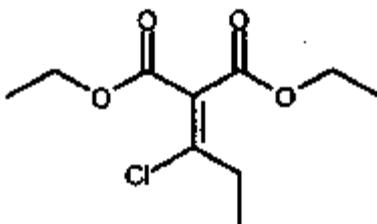
| Intermedio N°. | Nombre |
|----------------|--|
| 55 | 2-[(8-[[4-(aminocarbonil)fenil]amino]-8-oxooctil)(metil)amino]acetato de etilo |

Intermedio 1: 1-Etil-1H-pirazol-5-amina

5 Se añadió gota a gota acrilonitrilo (536 g, 10,11 moles, disponible en el mercado de, por ejemplo, E. Merck) a hidrato de hidrazina (511 g, 10,22 moles, disponible en el mercado de, por ejemplo, Qualigens Fine Chem.) manteniendo la temperatura de reacción entre 30 y 35 °C (puede observarse una pequeña exotermia). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante una hora más. Se retiró a presión reducida el agua de la mezcla a 45-50 °C para dar el producto de adición de Michael (2-cianoetilhidrazina, por ejemplo, ésta puede ser un aceite de color amarillo pálido), que puede usarse en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Una solución de acetaldehído (561 ml, 9,99 moles, disponible en el mercado de, por ejemplo, Sigma-Aldrich) en etanol (1008 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de 2-cianoetilhidrazina (835 g, 9,82 moles) en etanol (700 ml), a una velocidad tal que la temperatura no subió por encima de 35 °C. El lote se calentó a reflujo durante 1 hora y se retiró etanol a presión reducida, proporcionando la base de Schiff (por ejemplo, ésta puede ser un aceite de color amarillo pálido), que puede usarse directamente en la etapa posterior.

15 La base de Schiff se añadió a una mezcla agitada de terc-butóxido sódico (908 g, 9,46 mol) en t-butanol y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción enfriada se vertió en agua (23 l), se agitó durante 0,5 horas y se extrajo con éter dietílico (1 x 10 l y 3 x 6 l). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y la solución se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano (1,5 l) para retirar impurezas y el disolvente se evaporó a sequedad, dando el compuesto del título (por ejemplo, éste puede ser un aceite de color rojo), que puede usarse opcionalmente sin purificación adicional.

Intermedio 2: (1-Cloropropilideno)propanodioato de dietilo

25 A una mezcla de malonato de dietilo (704 g, por ejemplo, disponible de Spectrochem) y se añadió acetonitrilo (3,8 l) se añadió inmediatamente cloruro de magnesio anhidro (419 g, por ejemplo, disponible de Lancaster). Se añadió gota a gota trietilamina (1222 ml), manteniendo la temperatura a 5-10 °C, seguido de la adición gota a gota de cloruro de propionilo (406 g), manteniendo la temperatura a, o por debajo de, 30 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a 10-15 °C durante 1 hora y después la mezcla se mantuvo durante una noche a temperatura ambiente. Al día siguiente, se añadió ácido clorhídrico acuoso (1 M) a la mezcla de reacción hasta que el pH de la mezcla fue aproximadamente 2,0 (se necesitaron aprox. 4,8 l). La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 800 ml). Los extractos etéreos se lavaron con ácido clorhídrico acuoso (1 M, 2 x 1000 ml), seguido de agua (2 x 1000 ml) y finalmente con salmuera (2 x 1000 ml). La evaporación del disolvente de los extractos etéreos a presión reducida proporcionó propanoilpropanodioato de dietilo (845 g) en forma de un aceite de color amarillo.

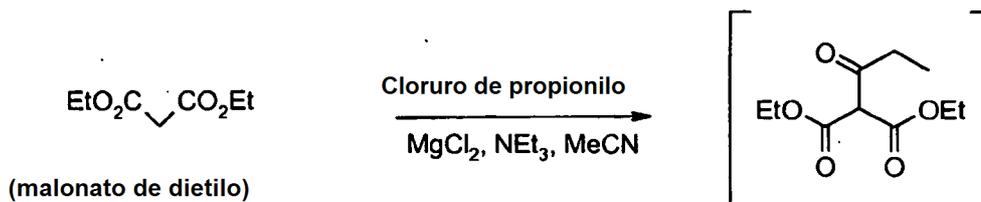
35 Se añadió gota a gota Tri-n-butilamina (316 ml) a una mezcla del derivado de ceto-diéster anterior (300 g) en oxiclورو de fósforo (POCl₃, 3,1 l) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 7 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se retiró el exceso de oxiclورو de fósforo por destilación a presión reducida. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con una mezcla 1:2 de hexano y éter dietílico (3 x 1,2 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido

clorhídrico acuoso (1 M, 1 x 1 l), solución acuosa de hidróxido sódico acuoso (0,1 M, 2 x 500 ml) y salmuera (2 x 500 ml) y se secaron. La evaporación del disolvente a presión reducida proporcionó el compuesto del título (245 g) en forma de un aceite de color rojo que no se purificó adicionalmente.

5 **Intermedio 2A: (1-Cloro-1-propen-1-il)propanodioato de dietilo y/o (1-cloropropilideno)propano-dioato de dietilo**

Existen dos etapas para esta reacción, como se indican a continuación:

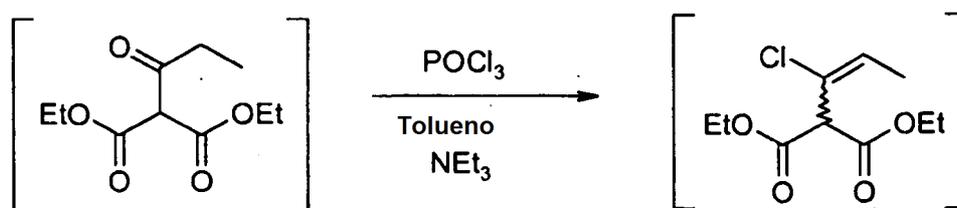
"Etapa 1a": Preparación de propanoilpropanodioato de dietilo



10 La siguiente reacción se realizó en una atmósfera de nitrógeno. Los volúmenes y equivalente indicados se refieren al malonato de dietilo.

Se cargó malonato de dietilo (25 g, 23,7 ml, 0,156 mol, 1,0 equivalente) en un recipiente de reacción seco y limpio seguido de acetonitrilo (125 ml, 5 volúmenes). La solución se enfrió a 0-5 °C. Se añadió en 6 porciones magnesio cloruro anhidro (MgCl₂, 15,04 g, 0,158 mol, 1,01 equivalentes) durante 15 minutos, asegurándose de que la temperatura interna (T_{int}) era inferior a 20 °C (la temperatura interna máxima durante la adición (T_{max}) fue en realidad de 15 °C). La suspensión se enfrió a 0-5 °C y se cargó lentamente trietilamina (43,3 ml, 31,59 g, 0,312 mol, 2,0 equivalentes) en el recipiente de un embudo durante 27 minutos, manteniendo T_{int} < 20 °C (T_{max} fue realmente 9 °C). Una solución de cloruro de propionilo (13,7 ml, 14,59 g, 0,158 mol, 1,01 equivalentes) en acetonitrilo (10 ml) se añadió lentamente mediante un embudo a la mezcla de reacción durante 20 minutos, manteniendo T_{int} < 20 °C (T_{max} fue realmente 15 °C). La mezcla de reacción se agitó a 10-15 °C durante aproximadamente 54-60 minutos, y después se dejó calentar a 20-25 °C (refrigeración retirada) y se agitó a 20-25 °C durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió. Después, se añadió en una porción tolueno (50 ml), seguido de ácido clorhídrico acuoso 1 M (115 ml) que se añadió durante 9 minutos mediante un embudo (tiempo durante el cual se usó un baño de hielo, siendo T_{max} 19 °C). La mezcla de reacción se agitó durante 35 minutos y después se transfirió a un embudo de decantación durante 5 minutos. Se observaron algunos sólidos de color gris en la fase orgánica. El pH de la fase acuosa fue aproximadamente 6. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (2 M, 23 ml), después de lo cual el pH de la fase acuosa fue aproximadamente 0-1. Después, las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con tolueno (50 ml). La extracción se repitió de nuevo. Después, las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico 1 M (50 ml) (momento en el que la fase orgánica se volvió lechosa), seguido de ácido clorhídrico acuoso 2 M (40 ml), agua (40 ml), solución de salmuera al 15% en peso (50 ml) y un 15% en peso más de solución de salmuera (50 ml). La fase orgánica opalescente, ligeramente translúcida resultante se concentró usando un evaporador rotatorio hasta un volumen de 100 ml. Se calculó que el rendimiento de la reacción usando un ensayo RMN ¹H era aproximadamente 32,3 g, aproximadamente 0,149 moles, aproximadamente 95,8% de rendimiento teórico. Esta mezcla de propanoilpropanodioato de dietilo en tolueno se usó directamente a continuación en la reacción de la Etapa 1b.

35 "Etapa 1b": Preparación de (1-cloro-1-propen-1-il)propanodioato de dietilo



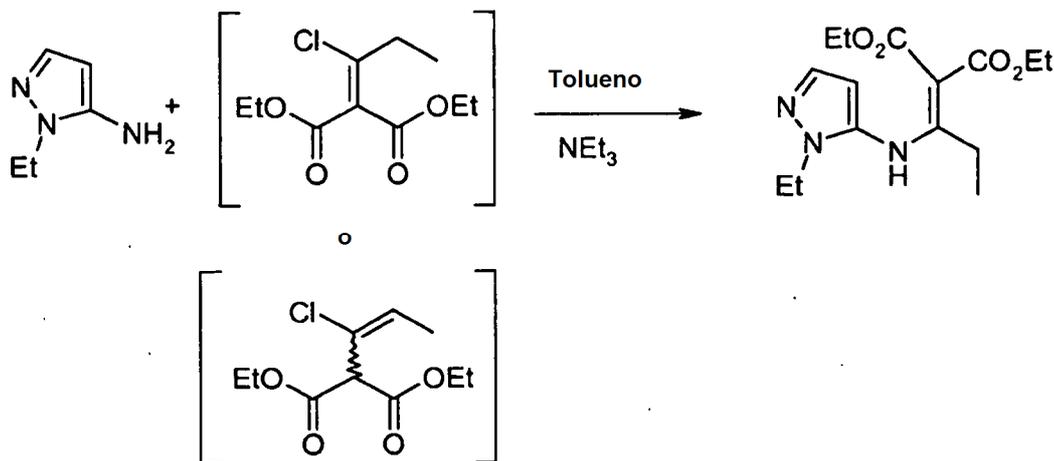
La siguiente reacción se realizó en una atmósfera de nitrógeno.

40 Se añadió en cuatro porciones trietilamina (19,17 ml, 16,59 g, 0,1639 moles, 1,1 equivalentes) a un recipiente de reacción que contenía los 100 ml de solución en tolueno de propanoilpropanodioato de dietilo [se calculó por RMN ¹H que contenía aproximadamente 32,3 g (aproximadamente 0,149 moles, 1 equivalente) de propanoilpropanodioato de dietilo] que se preparó en procedimiento para el Intermedio 2 (Etapa 1a) descrito anteriormente en el presenta

documento. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Se añadió lentamente una mezcla de oxiclورو de fósforo (POCl₃, 20,83 ml, 34,27 g, 0,2235 moles, 1,5 equivalentes) en tolueno (60 ml) al recipiente de reacción agitado rápidamente, manteniendo T_{int} < 85 °C. Después, los contenidos se agitaron a 85 °C durante aproximadamente 21 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió usando un baño de hielo a aproximadamente 5 °C y se añadió agua (90 ml) durante 1 hora (añadiéndose muy lentamente los primeros 70 ml), siendo la temperatura interna máxima durante la adición (T_{max}) 18 °C. La bifase se agitó vigorosamente a 5-10 °C durante 15 minutos y después se dejó que se separaran las dos fases. La fase acuosa se separó y se descartó. A la fase orgánica se le en una porción añadió agua (90 ml), la mezcla se agitó durante 15 min y después se dejó que se separara. Debido a la separación lenta y/o emulsificación parcial en la interfase, la mayoría de la fase acuosa se retiró y después se añadió salmuera (20 ml) en un intento para ayudar a la separación. Después de 20 min, la fase acuosa, incluyendo alguna emulsión y sólido/escoria de la interfase, se separó y se descartó. Se añadió una solución 1 M de bicarbonato sódico (90 ml) a la fase orgánica y la bifase se agitó durante 30 minutos. Después de que se separaran las dos fases, se añadió tolueno extra (60 ml) a la fase orgánica. La fase orgánica se concentró a un volumen de 100 ml al vacío. El rendimiento de la reacción calculado usando un ensayo de RMN ¹H fue aproximadamente 28,2 g, aproximadamente 0,120 moles, aproximadamente 80,7% de rendimiento teórico.

Nota: El análisis RMN ¹H, de una muestra pequeña tratada del la mezcla de reacción en bruto y/o o de la solución final de producto de tolueno, parece sugerir que el producto principal de la reacción es el cloruro de vinilo sin conjugar, (1-cloro-1-propen-1-il)propanodioato de dietilo, como se ha ilustrado anteriormente.

Intermedio 2B: {1-[(1-Etil-1H-pirazol-5-il)amino]propilideno}propanodioato de dietilo (preparación "Etapa 1c")



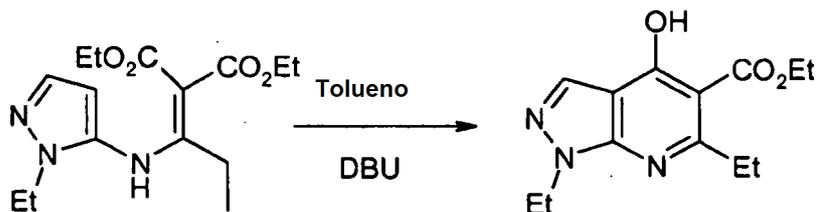
20

La siguiente reacción se realizó en una atmósfera de nitrógeno.

Se añadió en una porción 5-amino-1-etilpirazol (5,85 g, 0,0526 moles, 1,06 equivalentes) a 31,35 g de una solución a temperatura ambiente, en la que la solución era de (1-cloro-1-propen-1-il)propanodioato de dietilo y/o (1-cloropropilideno)propanodioato de dietilo (aproximadamente 11,65 g, 0,0496 moles, 1,0 equivalente) en tolueno (aproximadamente 19,70 g). Se añadió lentamente trietilamina (14 ml, 10,05 g, 0,0993 moles, 2,0 equivalentes) a la mezcla de reacción asegurándose de que T_{int} < 30 °C mediante el uso de un baño de hielo. Después, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante aproximadamente 15,5 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, la torta de filtro se lavó con tolueno (23 ml) y después la torta de filtro se extrajo en seco. Se añadió tolueno (12 ml) al filtrado y la solución se concentró al vacío a aproximadamente 55 ml de volumen. Se añadió tolueno (12 ml) a la solución que después se concentró a aproximadamente 55 ml y se repitió la adición y evaporación de este tolueno (12 ml). La solución de tolueno (aproximadamente 55 ml) se lavó con una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (55 ml) y las dos fases se separaron. La fase orgánica se concentró a sequedad para producir {1-[(1-etil-1H-pirazol-5-il)amino]propilideno}propanodioato de dietilo en forma de un líquido de color pardo (11,11 g, aproximadamente 72% de rendimiento teórico). HPLC (5 min de gradiente de disolvente genérico): T_{RET} aproximado 3,05. Espectro de Masas: Encontrado: MH⁺ 310,1, (M-H)⁺ 308,1.

35

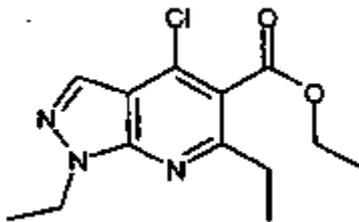
Intermedio 2C: 1,6-Dietil-4-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de dietilo (preparación "Etapa 1d")



La siguiente reacción se realizó en una atmósfera de nitrógeno.

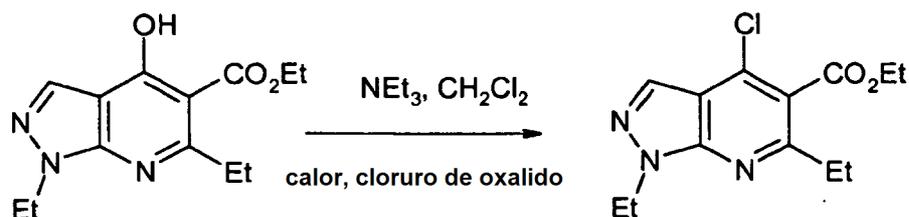
Se disolvió {1-[(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)amino]propilideno}propanodioato de dietilo (1,00 g, 3,23 mmol, que puede prepararse, por ejemplo, como en el Intermedio **2B**) en tolueno (8 ml). A la solución de color naranja oscuro resultante, se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno ("DBU", 0,97 ml, 0,98 g, 6,46 mmol, 2,0 equivalentes) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 17 horas. Se añadió más tolueno (8 ml) a la mezcla de reacción, después de que se hubiera observado una reducción en volumen después de calentamiento. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se lavó con agua (8 ml). Las dos fases se separaron y la fase orgánica se descartó después de que el análisis HPLC sugiriera que la mayoría del producto estaba en la fase acuosa. La fase acuosa, cuyo pH era 12, se acidificó a pH 1 usando ácido clorhídrico acuoso concentrado (0,6 ml), después de lo cual se observó desprendimiento de gas y se precipitó sólido espontáneamente de la solución. Este sólido se filtró y se lavó con agua. El sólido de color beige resultante (0,55 g) se secó en un horno de vacío a 60 °C durante una noche. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (0,46 g, aproximadamente 54% de rendimiento teórico). HPLC (gradiente de disolvente genérico 5 min): T_{RET} aproximado 2,33. Espectro de Masas: Encontrado: MH^+ 264,1. (M-H)⁻ 262,1.

Intermedio 3: 4-Cloro-1,6-dietil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo



Se añadió gota a gota trietilamina (230 ml) a una mezcla de (1-cloropropilideno)propanodioato de dietilo (208 g, que puede ser opcionalmente, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 2) y 1-etil-1*H*-pirazol-5-amina (101 g, que puede ser opcionalmente, por ejemplo, como se ha preparado en Intermedio 1) en tolueno (2,65 l). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un embudo de vidrio de filtrado para retirar el material sólido presente. El filtrado se evaporó a presión reducida. Después, el residuo se trató con oxiclورو de fósforo ($POCl_3$, 2,65 l) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Se retiró por destilación el exceso de oxiclورو de fósforo (por ejemplo, a presión reducida). Después, la mezcla de reacción se enfrió y se vertió en una mezcla de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (4 l) y acetato de etilo (1,5 l), manteniendo la temperatura a 5 °C. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo además con acetato de etilo (2 x 1 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (1 x 2 l, por ejemplo, opcionalmente una solución saturada) y se secaron (Na_2SO_4). La evaporación del disolvente a presión reducida proporcionó el producto en bruto (202 g). El producto en bruto se purificó por cromatografía (60-120 de malla de gel de sílice, 3,5 kg) eluyendo con acetato de etilo al 3% en hexano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron, dando el compuesto del título (133 g) (que en una realización puede ser, por ejemplo, un líquido espeso de color amarillo pálido o un aceite que puede solidificarse después de un periodo de reposo). RMN 1H (200 MHz, cloroformo-*d*) δ (delta) ppm 1,37 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,57 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,91 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,48 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,57 (2H, c, J = 7,1 Hz), 8,05 (1H, s).

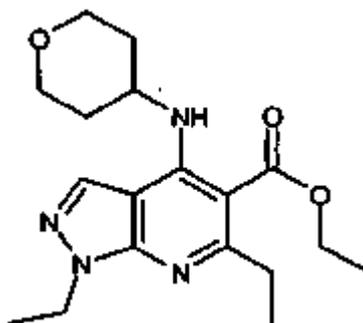
Intermedio 3 (preparación alternativa): 4-Cloro-1,6-dietil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo (preparación "Etapa 2a")



La siguiente reacción se realizó en una atmósfera de nitrógeno.

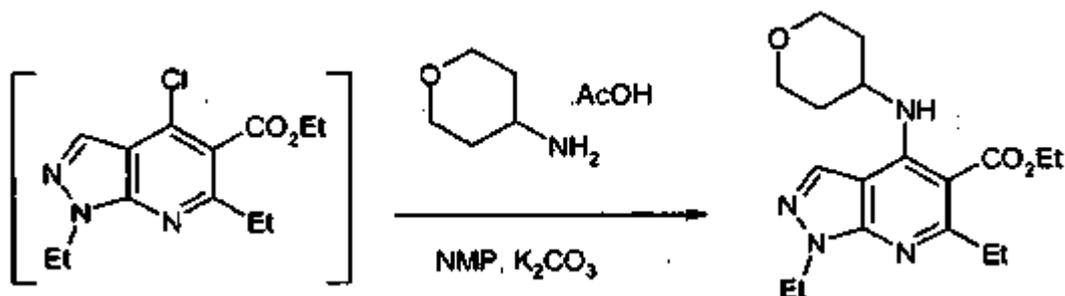
Se disolvió 1,6-dietil-4-hidroxi-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo (0,10 g, 0,38 mmol, 1 equivalente, por ejemplo, que puede ser como se ha preparado en el Intermedio 2C) en diclorometano (1,5 ml). Se añadió en una porción cloruro de oxalilo (0,07 ml, 0,10 g, 0,76 mmol, 2,0 equivalentes) a la solución agitada. La mezcla de reacción, una solución, se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se calentó a 39 °C y se agitó durante 22,5 horas a esta temperatura, y después se dejó enfriar. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y después el disolvente se retiró al vacío para dar un aceite de color pardo que solidificó después de un periodo de reposo a temperatura ambiente para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,086 g, aproximadamente 80% de rendimiento teórico). HPLC (gradiente de disolvente genérico de 5 min): T_{RET} aproximadamente 3,43. Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 282,1.

Intermedio 4: 1,6-Dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo



A una solución de 4-cloro-1,6-dietil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo (36,0 g, 127,8 mmol, 1 equivalente, que puede ser opcionalmente, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 3) en *N*-metil-2-pirrolidiona (NMP, 300 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (44,51 ml, 33,03 g, 255,6 mmol, 2,0 equivalentes), dando como resultado un cambio de color de amarillo a naranja. Se añadió tetrahidro-2*H*-piran-4-amina (15,51 g, 153,3 mmol, 1,2 equivalentes, disponible en el mercado de, por ejemplo, Peakdale o Combi-Blocks) y la mezcla de reacción se calentó a 115 °C con agitación durante una noche (durante aproximadamente 21,5 horas). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (1200 ml), formando una mezcla oleosa de color naranja. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 250 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (50 ml) y solución acuosa al 5% de cloruro de litio (50 ml), se secaron (salmuera/ MgSO_4), se filtraron y se evaporaron, dando un aceite de color naranja (46,25 g) en forma de residuo. Este residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1 kg), eluyendo con 2:1 de ciclohexano:acetato de etilo (6000 ml) seguido de 1:1 de ciclohexano:acetato de etilo (3000 ml). Las fracciones que contenían únicamente el producto (cuyo F_R fue aproximadamente 0,40 por TLC en 2:1 de ciclohexano:acetato de etilo) se combinaron y se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de un aceite móvil de color amarillo (33,90 g, aprox. 76,6% de rendimiento) que se solidificó para dar un sólido de color amarillo después de un periodo de reposo. CLEM m/z 347 [MH^+]; $T_{\text{RET}} = 3,01$ min.

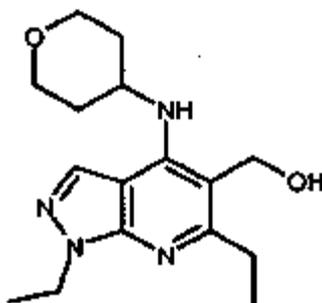
Intermedio 4 (preparación alternativa): 1,6-Dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo (preparación "Etapa 2b")



La siguiente reacción se realizó en una atmósfera de nitrógeno.

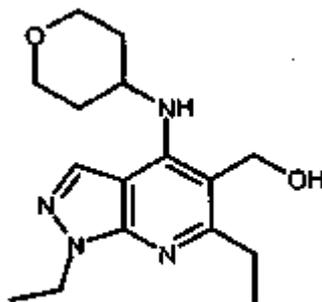
Se disolvió 4-cloro-1,6-dietil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo [0,75 g, 2,66 mmol, 1,0 equivalente] en 1-metil-2-pirrolidiona (NMP, 4 ml). Se añadió en una porción acetato de 4-amino-tetrahydro-2*H*-pirano (0,51 g, 3,19 mmol, 1,2 equivalentes) a la solución agitada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y después se añadió en una porción carbonato potásico (1,10 g, 7,99 mmol, 3,0 equivalentes) se añadió en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas y después se enfrió antes de repartirla entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml) después de los cual se formó una emulsión. A esta mezcla bifásica/emulsión se le añadió salmuera, seguido de agua (20 ml) y después acetato de etilo (20 ml) para ayudar a la separación. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (20 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 1 M (3 x 25 ml). A las fases acuosas combinadas se les añadió acetato de etilo (25 ml); la mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente y después se añadió una solución acuosa 10 M de hidróxido sódico (14,5 ml) a esta mezcla agitada hasta que se midió que el pH de la mezcla sin calentar era 13. Se dejó que la mezcla se separara. Esta fase acuosa separada se lavó con acetato de etilo (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) seguido de salmuera (20 ml). La fase orgánica se concentró a sequedad para dar un aceite de color naranja que visualmente parecía contener cristales de cloruro sódico o similar. Este aceite se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una cantidad mínima de agua; la separación fue pobre. La fase orgánica se separó y se concentró a sequedad, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (aún contenía algunos cristales) que solidificó después de permanecer durante una noche a temperatura ambiente (0,58 g, aproximadamente 63% de rendimiento).

Intermedio 5: [1,6-Dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metanol



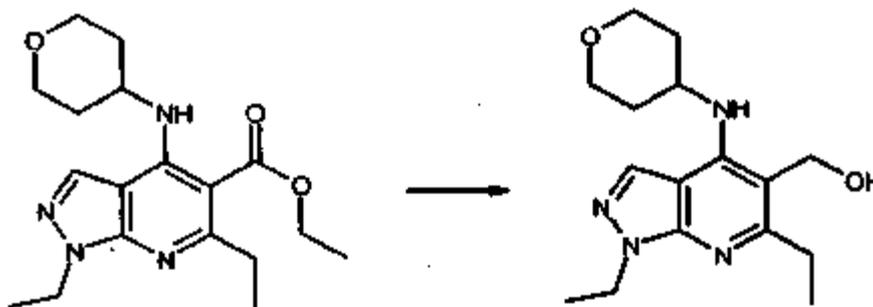
Una solución de 1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo (17,94 g, 51,85 mmol, que puede ser opcionalmente, por ejemplo, como se ha preparado en Intermedio 4) en diclorometano (150 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y se trató con hidruro de di-*iso*-butilaluminio (100 ml de una solución 1,5 M en tolueno; 150 mmol) añadida gota a gota durante 30 minutos, manteniendo la temperatura estable a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos más después de que se completara la adición. La reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de una solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio (120 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y el conjunto se filtró a través de una capa de Celite, para formar dos fases. Durante esta filtración el embudo de sinterizado implosionó. El material derramado sobre el suelo de la campana de humos se absorbió y se recuperó tanto como fue posible. La fase orgánica se separó y se secó (MgSO₄), el agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar un primer lote del producto. La fase acuosa y el celite se extrajeron con una cantidad mayor de acetato de etilo para dar un segundo lote de producto después de la evaporación. Los dos lotes de producto se combinaron, dando el compuesto del título (14 g) en forma de un sólido ceroso de color blanquecino.

Intermedio 5 (Preparación alternativa N° 1): [1,6-Dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-5-il]metanol



5 A una mezcla de 1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo (60,43 g, 174 mmol, 1 equivalente, que puede ser opcionalmente, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 4) en tetrahydrofurano seco (300 ml) se le añadió metanol seco (28,3 ml, 22,3 g, 698 mmol, 4 equivalentes), seguido de adición lenta de borohidruro de litio (LiBH₄, solución 2 M en tetrahydrofurano, 262 ml, 523 mmol, 3 equivalentes) durante 30 minutos. La mezcla se calentó según se añadía el borohidruro de litio, alcanzando la temperatura de reflujo después de aproximadamente 20 minutos. Se añadieron alícuotas adicionales de metanol (14,1 ml, 2 equivalentes, cada vez) después de 1 hora y de nuevo después de 1,5 horas y se continuó calentando durante 30 minutos más (durante 2 horas en total). La mezcla de reacción se enfrió (baño de hielo/agua) y se trató cuidadosamente con metanol (100 ml, sin secar) seguido de adición cuidadosa de agua (200 ml) que dio como resultado turbidez y después un precipitado. La adición de más agua (800 ml) produjo una suspensión más homogénea que se agitó durante 1 hora y que después se extrajo con diclorometano (aproximadamente 1,5 l de volumen total). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y después salmuera, y se secaron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (49,84 g). CLEM *m/z* 305 [MH⁺]; T_{RET} = 1,79 y 1,83 min (doble pico).

15 **Intermedio 5 (Preparación alternativa N° 2, Procedimiento de Planta): [1,6-Dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol**



Resumen del Procedimiento de Planta

20 Todos los pesos, volúmenes (vol.) y equivalentes se refieren al 1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo

La reacción se realizó en una atmósfera de nitrógeno, en una planta y los disolventes de reacción orgánicos suelen ser secos o moderadamente secos.

25 A una solución agitada de borohidruro de litio (LiBH₄, 3 equiv., 4,34 vol, solución 2 M en tetrahydrofurano (THF)) y tolueno seco (4 volúmenes) a 64-68 °C, se le añadió una solución de 1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo (1 en peso, que puede ser opcionalmente, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 4) en THF seco (1 vol.) y metanol seco (9 equiv., 1,05 vol.) durante al menos 2,5 horas. La reacción se controló por HPLC y se completó típicamente aproximadamente en 60 minutos (50-70 min.) después del final de la adición. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 20 ± 3 °C y se añadió gota a gota agua (3 vol.) durante al menos 30 min seguido de una solución de hidróxido sódico acuoso (10,8 M, aproximadamente el 32% en p/p, 6,0 vol., 8,1 en peso) (gota a gota durante aproximadamente 30-40 min.), asegurándose de que la temperatura permaneciera por debajo de 40 °C. Después, la temperatura de la reacción se ajustó a 37 ± 3 °C y se agitó vigorosamente durante al menos 90 minutos. La fase orgánica y la fase acuosa se separaron y la fase acuosa se trató con ácido sulfúrico (11 vol., 13,2 en peso) para retirar cualquier resto de borohidruro de litio. Se añadió agua (2,5 volúmenes) a la fase orgánica durante al menos 30 min, seguido de una solución acuosa de hidróxido sódico (10,8 M, aproximadamente 32% en p/p, 2 vol., 2,7 en peso) durante aproximadamente 30-40 min, y la bifase se agitó vigorosamente a 37 ± 3 °C durante al menos 30 minutos. La fase orgánica se separó de nuevo y la solución orgánica se concentró al vacío a 3 vol., que se precipitaron del producto, normalmente en forma de un sólido de color amarillo. Después, se añadió tolueno (3 vol.) y la suspensión se concentró de nuevo al vacío a 3 vol. Después, la suspensión se enfrió a 10 ± 3 °C y se envejeció durante al menos 30 min. Después, el sólido se filtró y se lavó con tolueno (3 vol.). Después, el producto [1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol se secó al vacío a aproximadamente 45 °C a temperatura constante.

Metodología por etapas usada en un lote de Planta Piloto

Todos los pesos, volúmenes (vol., volúmenes) y equivalentes se refieren al 1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo.

45 La reacción se realizó en una atmósfera de nitrógeno, en una planta piloto.

1. Preparación de una solución de 1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo:

Se cargó THF seco (1 vol., 11 litros) en un vaso reactor alineado seguido de metanol seco (1,0 vol., 11 litros), la mezcla se agitó a 20 ± 5 °C durante aproximadamente 10 min a 75 rev./min y se añadió 1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo (1 en peso, 11,0 kg). Las paredes del orificio de carga (para el 1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo) se lavaron con metanol seco (0,05 vol., 0,55 litros) que entró en el reactor. Los contenidos del vaso reactor alineado se agitaron a 20 ± 5 °C durante aproximadamente 1 h 11 minutos a 75 rev./min.

2. Se cargó tolueno seco (4 vol., 44 litros) se cargó en un vaso reactor alineado independiente y los contenidos se agitaron.

3. Una solución 2 M de borohidruro de litio en THF (3,89 en peso, 42,8 kg) se cargó en el reactor que contenía tolueno agitado durante aproximadamente 1 hora desde un cilindro, usando un colector de dispersión pirofórico. Los contenidos del reactor se calentaron a 66 ± 3 °C (intervalo diana 64-68 °C) durante aproximadamente 50 min.

4. Después, la solución preparada en la etapa 1 se cargó en la solución agitada de tolueno y LiBH_4 mediante una bomba peristáltica durante 2 h 34 minutos, manteniendo el contenido del reactor a una temperatura de 66 ± 3 °C (intervalo diana 64-68 °C) manteniendo al mismo tiempo un ritmo de velocidad de adición.

5. Después de la adición del 1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo, los contenidos de la reacción se agitaron a 66 ± 3 °C (intervalo diana 64-68 °C) (temperatura de los contenidos) a 75 rev./min durante 65 minutos y se tomaron muestras de la reacción para el análisis por HPLC. El análisis HPLC indicó < 6% de a/a (aproximadamente 4,7%) del 1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato etilo restante y por lo tanto la reacción se consideró completa.

6. Justo después de que la mezcla se hubiera recogido, los contenidos se enfriaron a 20 ± 3 °C durante aproximadamente 30 min con agitación.

7. Con la velocidad del agitador aumentada a 125 rev./min, se añadió agua (3 partes en peso, 33,00 kg, 33 litros) a la reacción mediante una bomba peristáltica durante 33 minutos, tiempo durante el cual la temperatura de los contenidos se mantuvo por debajo de 40 °C (T_{max} de los contenidos fue 32 °C). Durante esta adición de agua el producto suele precipitarse en forma de una solución espesa.

8. Después de que se completara la adición de agua los contenidos del reactor se enfriaron a 20 ± 5 °C.

9. Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (aproximadamente 32% p/p, 8,1 en peso, 89,10 kg) al reactor mediante una bomba peristáltica durante 35 minutos.

10. Después de la adición la solución de hidróxido sódico, los contenidos del reactor se agitaron a 37 ± 3 °C durante 90 minutos.

11. Se detuvo el agitador y se dejó que las fases se separaran durante el menos 15 min.

12. La fase acuosa inferior se separó y se transfirió a otro recipiente.

13. La se enfrió a 20 ± 3 °C y se mantuvo durante aproximadamente 9,5 horas. 13A. Con la velocidad del agitador del reactor aumentada a 125 rev./min, se añadió agua (2,5 en peso, 27,50 kg) a la fase orgánica mediante una bomba peristáltica durante 30 minutos, tiempo durante el cual la temperatura de los contenidos se mantuvo por debajo de 40 °C.

14. Los contenidos del reactor se enfriaron a 20 ± 5 °C y se añadió mediante una bomba peristáltica una solución acuosa de hidróxido sódico (aproximadamente 32% en p/p, 2,7 en peso, 29,70 kg) durante 35 minutos.

15. Los contenidos del reactor se agitaron a 37 ± 3 °C durante 33 minutos.

16. Se detuvo el agitador y se dejó que se separaran las fase durante 15 minutos.

17. La fase acuosa inferior se separó y se transfirió a otro recipiente.

18. El resto de los contenidos del reactor (fase orgánica) se agitó y se enfrió a 563 °C, y después se aplicó semivacío (aproximadamente -0,8 a -0,85 barg de vacío) para desgasificar los contenidos del reactor (para retirar hidrógeno formado en la reacción).

19. Los contenidos del reactor se ajustaron a 5 °C con agitación y los contenidos del reactor se calentaron en un vacío de aproximadamente -0,83 barg. los contenidos iniciales del reactor se calentaron a aproximadamente 26 °C y ocasionalmente a aproximadamente 45 °C, para retirar el disolvente por destilación al vacío hasta que el lote se concentró a aproximadamente 33 litros (aproximadamente 3 volúmenes). La destilación se completó después de 4,5 horas de calentamiento, dejando una suspensión en el reactor.

20. Se deshizo el vacío y se cargó tolueno (3 vol., 33 litros) en el reactor.

21. Los contenidos del reactor se ajustaron a 5 °C con agitación.

22. Los contenidos del reactor se calentaron, en una variación de vacío de aproximadamente -0,84 barg a aproximadamente -0,91 barg. Los contenidos del reactor se calentaron a aproximadamente 40 °C (a aproximadamente -0,84 barg), después a un máximo de 46 °C (a aproximadamente -0,88 barg) y después a aproximadamente 40 °C (a aproximadamente -0,91 barg), para retirar el disolvente por destilación al vacío hasta que el lote se concentró a aproximadamente 33 litros (aproximadamente 3 volúmenes). La destilación se completó después de aproximadamente 4 horas 18 minutos de calentamiento.

23. Se deshizo del vacío y los contenidos se enfriaron a 10 ± 3 °C y se agitaron a esta temperatura durante aproximadamente 6,25 horas a 75 rev./min.

24. Después, la suspensión resultante se transfirió un paño de filtro de 20 micras y se filtró en una presión de hidrógeno (0,5 -1 barg).

25. La torta de filtro se lavó con tolueno (3 vol., 33 litros) en una presión de nitrógeno (0,5 -1 barg) y después el disolvente se sopló de la torta de filtro presión de nitrógeno durante 11 minutos.

26. La torta de filtro húmeda se transfirió a bandejas forradas de polietileno cubiertas con bolsas de muselina, secador de bandejas al vacío y se secó calentando a 47 ± 3 °C al vacío (usando un flujo de nitrógeno al secador de 5 l/min para minimizar la acumulación de disolventes condensados en el horno), hasta que se midió una temperatura constante del sólido durante al menos 4 horas. El lote se enfrió por debajo de 30 °C.

27. El producto, [1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol, se obtuvo en forma de un sólido (8,55kg, 88,5% de rendimiento teórico).

* Nota: Las etapas adicionales restantes, a continuación, se refieren a la inactivación ácida de las fases acuosas y licores madres que se hace por razones de seguridad para retirar cualquiera de los residuos borohidruro que quedan en estas soluciones en la planta en la planta. Estas etapas son etapas de gestión de residuos, separadas de la producción principal del producto y, por lo tanto, no son esenciales y pueden realizarse o no, según se desee.

28. Las fases acuosas de las etapas 12 y 17 se agitaron y se enfriaron a 5 ± 3 °C.

29. Se cargó ácido sulfúrico 5 M (13,2 en peso, 145,2 kg) en la fase acuosas mediante una bomba peristáltica durante 3 h 52 minutos, manteniendo una temperatura de contenidos por debajo de 40 °C.

30. Después de la adición de ácido, los contenidos se agitaron a 5 ± 5 °C durante 2 h 18 minutos. El pH comprobó, si el pH <3 la inactivación se consideró completa.

31. El reactor se desgasificó usando vacío y purgando con nitrógeno antes de que se descargase la solución acuosa y se marcara como desperdicio.

32. Las aguas madre producidas durante las etapas de filtración (24 y 25) se transfirieron a un reactor, se agitaron y se enfriaron a 5 ± 3 °C.

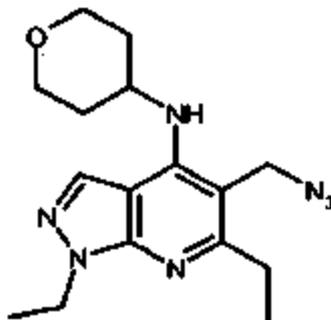
33. Se cargó agua (5 litros) en los licores.

34. Se cargó ácido sulfúrico 5 M (1 kg) en la fase acuosas mediante una bomba peristáltica durante 1 h manteniendo una temperatura de contenidos por debajo de 40 °C.

35. Después de la adición de ácido, los contenidos se agitaron a 5 ± 5 °C durante 2 h 18 minutos. El pH se comprueba; si el pH <3 la inactivación se consideró completa.

36. El reactor se desgasificó usando vacío y purgando con nitrógeno antes de que se descargara la solución bifásica y se marcara como desperdicio.

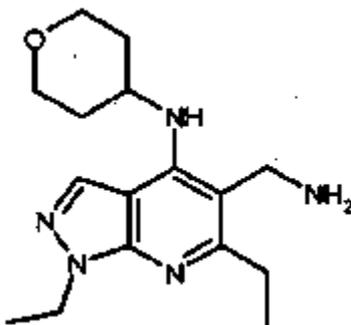
Intermedio 6: 5-(Azidometil)-1,6-dietil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina



Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (SOCl_2 , 50,37 ml, 82,11 g, 69 mmol) durante 15 minutos a una suspensión de [1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol (13,98 g, 46 mmol, por ejemplo

que puede ser opcionalmente como se ha descrito en el Intermedio 5) en tolueno (140 ml) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se calentó a reflujo a aproximadamente 85 °C durante 4 horas, se dejó enfriar y después se evaporó a sequedad y se destiló azeotrópicamente con tres porciones adicionales de tolueno. El residuo obtenido se disolvió en dimetilsulfóxido seco (100 ml), se trató con azida sódica (4,49 g, 69 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada y agua y después se secaron (Na_2SO_4), el agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 1:1 de ciclohexano:acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto sin cantidades sustanciales de impurezas se evaporaron, dando el compuesto del título (5,6 g + 4,75 g = 10,35 g).

Intermedio 7: 5-(Aminometil)-1,6-dietil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina

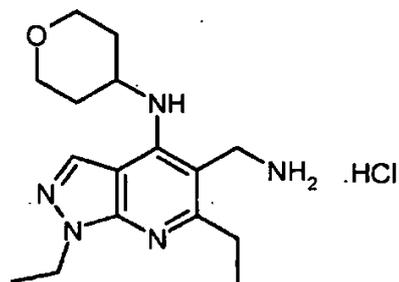


- 5 Una suspensión de 5-(azidometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina (10,3 g, 34 mmol, por ejemplo, que puede ser como se ha preparado en el Intermedio 6) en etanol (200 ml) se añadió a paladio al 10% sobre carbono (1 g) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración en una atmósfera de nitrógeno y se lavó bien con etanol. El filtrado se evaporó a sequedad para dar un aceite oscuro. Se añadió éter y después se evaporó para dar el compuesto del título en forma de una espuma semisólida (9,35 g).

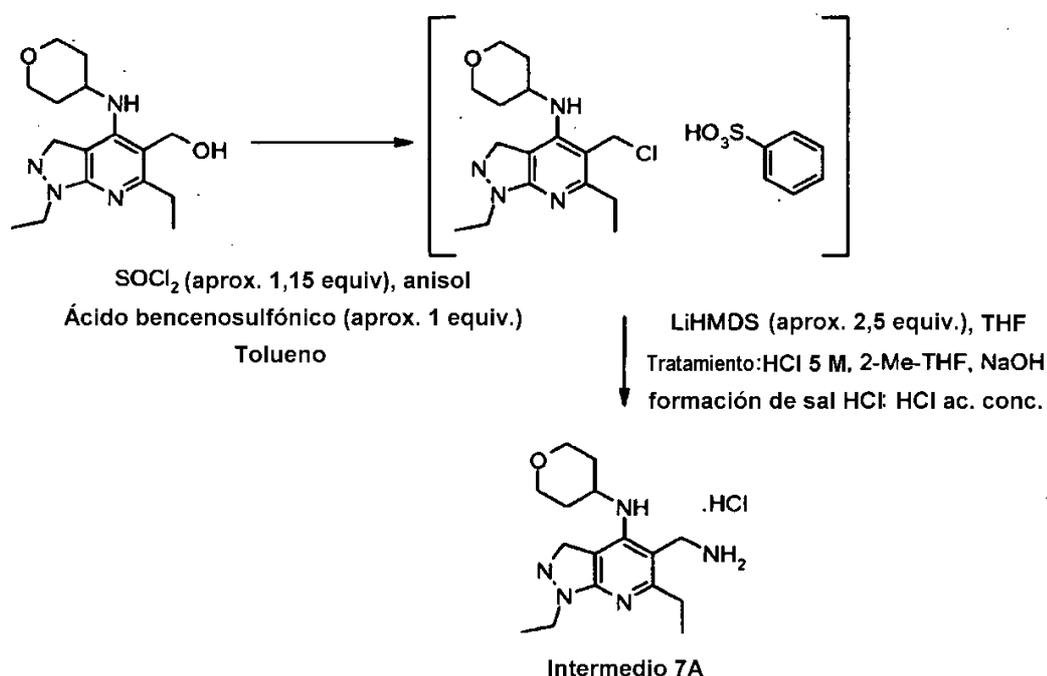
Intermedio 7 (preparación alternativa N° 1): 5-(Aminometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina

- 10 En un matraz de hidrogenación, se añadió etanol (300 ml) a paladio al 10% sobre carbono (9,9 g, 0,2 en peso. equivalentes, 50% húmedo), seguido de 5-(azidometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H* pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina (49,62 g, 151 mmol, 1 equivalente, por ejemplo, que puede ser como se ha preparado en el Intermedio 6) en etanol (900 ml). La mezcla se hidrogenó durante una noche a temperatura ambiente y a presión ambiente (usando la válvula de Wright); tiempo durante el cual el matraz se descargó y se rellenó una vez. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para dar un sólido de color gris. El residuo se purificó por cromatografía en columna, usando a una cantidad relativamente pequeña de sílice (1500 ml de sílice 9385), eluyendo inicialmente con metanol al 5% en diclorometano (para eluir algunas impurezas de un movimiento rápido), seguido de 10% y finalmente 15% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color casi blanco (41,25 g). CLEM m/z 304 [MH⁺]; T_{RET} = 1,65 y 1,69 min (pico dividido). El análisis por RMN (d₆-DMSO) mostró un rastro de metanol presente en el producto.
- 20

Intermedio 7A: Monoclorhidrato de 5-(aminometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina (Procedimiento de Planta)



Esquema de Procedimiento de Intermedio 7A



Resumen de Procedimiento 7A

Todos los pesos y volúmenes se refieren a material de partida de [1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol, a menos que se indique otra cosa.

5 Las reacciones se realizaron en una atmósfera de nitrógeno en una planta y los disolventes de reacción orgánicos suelen ser secos o moderadamente secos. [1,6-Dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol (1 en peso) (por ejemplo, preferentemente sustancialmente como se ha preparado en el Intermedio 5, preparación alternativa N° 2, procedimiento de planta) se suspendió en anisol seco (5,97 en peso, 6 vol) y se trató con ácido bencenosulfónico sólido (0,52 en peso, aprox 1 equiv.). Esta suspensión se envejeció a 20 ± 5 °C durante al menos 30 minutos. Se añadió cloruro de tionilo (0,45 en peso, aproximadamente 1,15 equiv.) a 20 ± 5 °C durante al menos 20 minutos y se agitó entre 20 y 30 minutos. Después, se prepararon muestras de la reacción para HPLC. La solución resultante de bencenosulfonato de 5-(clorometil)-1,6-dietil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina se trató con tolueno seco (2 vol) y después se colocaron en un medio de vacío (aproximadamente -0,85 barg, por ejemplo aproximadamente 100-150 mbar) para retirar cloruro de hidrógeno y dióxido de azufre y después se aumentó el vacío (aproximadamente -0,95 barg, por ejemplo aproximadamente 50 mbar) para destilar azeotrópicamente el exceso de cloruro de tionilo y tolueno.

Esta solución/suspensión de bencenosulfonato de 5-(clorometil)-1,6-dietil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina (aprox. 7,5 vol) se añadió a una solución de litio hexametildisilazida (LiHMDS) en tetrahydrofurano (1,3 M en THF, 5,73 en peso, 6,51 vol, aproximadamente 2,5 equiv.) a 35 ± 5 °C durante 60-70 minutos y después se agitó durante 15 a 30 minutos más.

20 La mezcla se enfría a 10 ± 5 °C y se añadió ácido clorhídrico 5 M (3,78 en peso, 3,6 vol). Las fases se separaron y la

fase acuosa inferior se transfirió de nuevo al recipiente y la fase orgánica se descartó. Se añadió 2-Me-THF (2-metil-tetrahidrofurano) (8 vol) y después la mezcla bifásica se ajustó a pH >13 con una solución acuosa al 32% en p/p de hidróxido sódico (2,25 en peso) y después se calentó a 30 ± 5 °C. Las fases se separaron y la fase acuosa inferior se extrajo de nuevo con más 2-Me-THF (2 vol). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 15% en p/p de cloruro sódico (2,2 en peso).

La cantidad de 5-(aminometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina en solución se cuantificó mediante un Yieldalizer (usa un ensayo basado en una solución, usando una solución comparadora convencional de concentración) y se añadió una cantidad adecuada de ácido clorhídrico acuoso al 36% en p/p (1,03 equivalentes basada en la cantidad del producto de amina calculada y/o medida) a 55 ± 5 °C. La suspensión se mantuvo durante 2 horas a 55 ± 5 °C y después se enfrió a 5 ± 5 °C durante 3 horas y se mantuvo a 5 ± 5 °C durante al menos 3 horas. La suspensión se filtró y el sólido por separado se lavó con 2-Me-THF (2 x 2vol) y se secó al vacío a 60 °C a peso constante o a temperatura de procedimiento por lotes, dando el producto monoclóhidrato de 5-(aminometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina (Intermedio **7A**).

Intermedio 7A: Metodología por Etapas Detallada

Todos los pesos y volúmenes se refieren al material de partida de [1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metanol, a menos que se indique otra cosa. Las reacciones se realizaron en una atmósfera de nitrógeno en una planta.

Reacción de Cloración

1. Se cargó anisol (5,97 en peso, 71,6 kg) en el reactor.
2. Se cargó 1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metanol (1 en peso, 12,0 kg) (por ejemplo, preferentemente, sustancialmente como se ha preparado en el Intermedio 5, preparación alternativa N° 2, procedimiento de planta) en el reactor.
3. Se cargó ácido benzenesulfónico (0,52 en peso, 6,24 kg) en el reactor y los contenidos se agitaron a 20 ± 5 °C durante 34 minutos.
4. Se cargó cloruro de tionilo (0,45 en peso, 5,4 kg) en la reacción mediante una bomba peristáltica durante 28 minutos, manteniendo los contenidos del reactor a 20 ± 5 °C.
5. Los contenidos del reactor se agitaron a 20 ± 5 °C durante 28 minutos y después se prepararon muestras de los contenidos para análisis por HPLC. Se indicó el volumen de la reacción.
6. Después, se cargó tolueno (2 vol., 24 litros) en el reactor con agitación.
7. Los contenidos del reactor se pusieron al vacío (aprox. -0,85 barg) y se agitaron a 20 ± 5 °C durante 1 h 6 minutos.
8. Después, los contenidos del reactor se enfriaron a 10 °C.
9. Después, el reactor se sometió a vacío total para la destilación (-0,95 a -0,97 barg).
10. Después, el lote se calentó, con una temperatura interna inicial de 18 °C, aumentando a 40 °C hacia el final de la destilación. El punto final de la destilación es el volumen que se ha indicado en la etapa 5. Éste pudo alcanzarse, por ejemplo, después de 2 h 43 minutos de calentamiento.
11. Se retiró el vacío y los contenidos se agitaron a 20 ± 5 °C. Esta fue la suspensión de anisol de bencenosulfonato de 5-(clorometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina. En este ejemplo se realizó una carga extra de 15 litros de anisol a esta suspensión.

Reacción de Aminación

12. En un reactor diferente, se cargó una solución de hexametildisilazida de litio (LiHMDS) (1,3 M en THF, 5,73 en peso, 68,8 kg) y después los contenidos se agitaron y se calentaron a 35 ± 5 °C.
13. La suspensión de bencenosulfonato de 5-(clorometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina (de la etapa 11) se añadió en porciones a la solución de LiHMDS mediante una válvula Saunders durante 46 minutos. La temperatura de los contenidos del reactor se mantuvo a 35 ± 5 °C.
14. En este ejemplo se realizaron varios enjuagues para limpiar las líneas. Un lavado de línea de la línea de válvula de Kammer (que puede bloquearse) se realiza para limpiar el sólido residual usando anisol (2 kg) y un enjuague de recipiente que usa anisol (0,25 en peso, 3,0 kg) se realizó para enjuagar más bencenosulfonato de 5-(clorometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*] piridin-4-amina en la solución de LiHMDS.
15. Después de que se enjuagara el sólido residual, la reacción de aminación se agitó a 35 ± 5 °C durante 20 minutos.
16. Se prepararon muestras de la reacción de aminación para la realización del análisis por HPLC.
17. Después, los contenidos del reactor se agitaron y se enfriaron a 10 ± 5 °C.
18. Se cargó ácido clorhídrico acuoso 5 M (3,78 en peso, 45,4 kg) en el reactor mediante una bomba peristáltica durante 52 minutos, manteniendo una temperatura interna de 10 ± 5 °C.
19. La bifase resultante se agitó a 10 ± 5 °C durante al menos 15 minutos.
20. Se detuvo el agitador y se dejó que se separaran las 2 fases. La fase acuosa se transfirió a un bidón fue una solución acuosa de clóhidrato de 5-(aminometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina. El pH se comprobó (esperado pH <5).

21. La fase orgánica superior se descartó como un desperdicio.
22. Se realizaron enjuagues adicionales de las líneas y los recipientes que fueron desde el recipiente de reacción de cloruro de ex-tionilo a través de la válvula de Kammer hacia el reactor de ex-aminación. Estos enjuagues son THF (30 litros) y agua (60 litros).
- 5 23. La solución acuosa de clorhidrato de 5-(aminometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina (de la etapa 20) se cargó en el reactor y se agitó.
24. Se cargó 2-metil-tetrahydrofurano (2-Me-THF) (8 vol, 96 litros) en la solución acuosa.
25. Se cargó una solución acuosa de hidróxido sódico (32% en peso, 2,25 en peso, 27 kg) en el reactor mediante una bomba peristáltica durante 30 minutos. Los contenidos del reactor se mantuvieron a 10 ± 5 °C.
- 10 26. Los contenidos del reactor se calentaron a 30 ± 5 °C y se agitaron durante al menos 15 minutos.
27. Se detuvo el agitador y se dejó que las dos fases se separaran. La fase acuosa inferior se transfirió a un bidón y era una solución acuosa del producto amina. Se comprobó su pH (esperado pH >13).
28. La fase superior también se transfirió a un bidón y era un producto de solución de 2-metil-tetrahydrofurano del producto amina.
- 15 29. La solución acuosa del producto amina (de la etapa 27) se cargó en el reactor y se añadió 2-metil-tetrahydrofurano (2-Me-THF) (2 vol., 24 litros) para extraer de nuevo la fase acuosa. La bifase se agitó a 30 ± 5 °C durante al menos 15 minutos.
30. Se detuvo el agitador y se dejó que las dos fases se separaran. La fase acuosa inferior se descartó como un desperdicio, y la fase orgánica superior se retuvo en el reactor.
- 20 31. La solución de 2-metil-tetrahydrofurano del producto amina (de la etapa 28) se cargó de nuevo en el reactor y las fases orgánicas combinadas se agitaron.
32. Se cargó una solución acuosa al 15% en peso de cloruro sódico (2,2 en peso, 26,4 kg) en el reactor.
33. La bifase se calentó a 30 ± 5 °C y se agitó durante al menos 15 minutos.
34. El agitador se detuvo y se dejó que las dos fases se separaran. La fase acuosa inferior se descartó como un desperdicio, la fase orgánica superior se retuvo en el reactor y el volumen de la solución se observó.
- 25 35. Se prepararon muestras de los contenidos del reactor para su análisis por HPLC. Se obtuvo un rendimiento aproximado del producto 5-(aminometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina de su análisis.

Formación y aislamiento de la sal clorhidrato de amina

- 30 36. Los contenidos del reactor se calentaron a 55 ± 5 °C.
37. Se añadió ácido clorhídrico acuoso concentrado (1,03 equiv. relativos para producir 5-(aminometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina calculada en la etapa 35, por ejemplo en este ejemplo este puede ser aproximadamente 2,37 kg) al reactor mediante una bomba peristáltica durante 20 minutos, manteniendo los contenidos del reactor a 55 ± 5 °C.
- 35 38. Los contenidos del reactor se agitaron a 55 ± 5 °C durante 2 h 6 minutos.
39. Los contenidos del reactor se enfriaron gradualmente a 5 ± 5 °C durante 3 horas.
40. Después, la suspensión se agitó a 5 ± 5 °C durante al menos 3 horas. En este ejemplo, los contenidos del reactor se agitaron a 5 ± 5 °C durante una noche para un tiempo de agitación de 19 h 53 minutos.
41. La suspensión se transfirió a un paño de filtro de 20 micras, se dejó reposar durante 10 min y se filtró en una presión de hidrógeno (0,5 a 1 barg).
- 40 42. La torta de filtro se lavó con 2-metil-tetrahydrofurano (2 vol., 24 litros) en una presión de nitrógeno (0,5 a 1 barg).
43. La torta de filtro se lavó con más 2-metil-tetrahydrofurano (2 vol., 24 litros) en una presión de nitrógeno (0,5 a 1 barg). Se retiró el disolvente adicional de la torta soplando en una presión de nitrógeno durante 1 h 40 minutos.
- 45 44. La torta de filtró húmeda se transfirió a bandejas forradas de polietileno, cubiertas con bolsas de muselina y se pusieron en un secador de bandejas al vacío. El secador de bandejas al vacío se calentó a 60 ± 5 °C para secar el producto, usando una purga de nitrógeno durante 5U al secador (para minimizar la sedimentación de los disolventes condensados en el horno). Se consideró que el secado estaba completo cuando el sensor de temperatura del producto leyó una temperatura constante durante al menos 4 horas.
- 50 45. El producto monoclóridato de 5-(aminometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina (Intermedio 7A) se recogió en forma de un sólido, normalmente en forma de un sólido de color blanco.

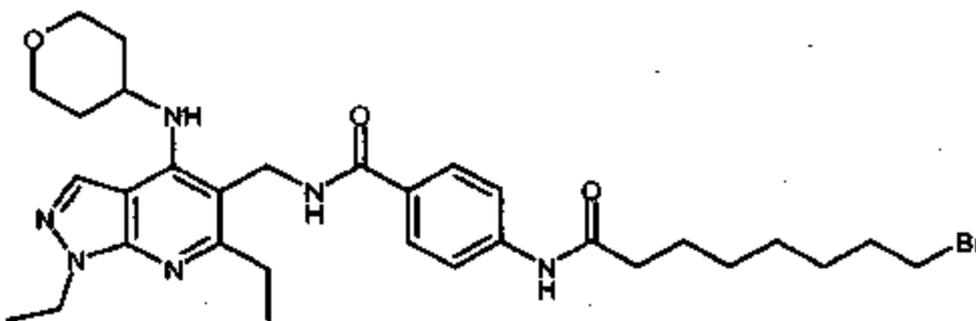
Intermedio 8: {4-[[[1,6-Dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]amino}carbonil]fenil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

evaporó y el residuo se co-evaporó con diclorometano (2 x 25 ml) para dar un aceite de color pardo que solidificó después de un periodo de reposo (se descubrió que era ácido de partida por RMN). Este material se disolvió de nuevo en tolueno (25 ml), se añadió cloruro de tionilo (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas y después se dejó reposar durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se co-evaporó con diclorometano (2 x 30 ml) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (2,4 g), en forma de una mezcla 3:2 de product:ácido de partida (por RMN). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ (delta) ppm 1,37 (4H, m), 1,45 (2H, m), 1,67 (2H, m), 1,86 (2H, m), 2,90 (2H; t, J = 7 Hz), 3,42 (2H, t, J = 7 Hz).

Intermedio 10 (síntesis alternativa): Cloruro de 8-Bromooctanoílo

Se agitó ácido 8-Bromooctanoico (2,0 g, 8,97 mmol, disponible en el mercado de, por ejemplo, Aldrich) en cloruro de tionilo (2 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora y después a 100 °C durante 2 horas. El cloruro de tionilo se retiró por evaporación y el residuo se co-evaporó con diclorometano (2 x 30 ml) para dar cloruro de 8-bromooctanoílo en forma de un aceite mobil incoloro (2,05 g).

Intermedio 11: 4-[(8-Bromooctanoil)amino]-N-[(1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)metil]benzamida

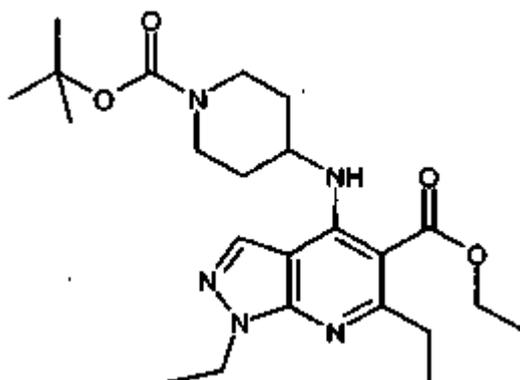


A una mezcla gomosa agitada de clorhidrato de 4-amino-*N*-[(1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)metil]benzamida (2,0 g, 4,34 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 9) en diclorometano (50 ml) enfiada a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió trietilamina (3,1 ml, 21,8 mmol, 5 equiv.) dando como resultado una suspensión de color blanco. A la suspensión se le añadió, por adición gota a gota durante 5 minutos, una solución de cloruro de 8-bromooctanoílo (2,1 g, 8,69 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 10) en diclorometano (10 ml). Después, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas más. La mezcla se vertió en hielo, se diluyó con diclorometano y la fase orgánica se separó y se recogió. La fase acuosa se extrajo con más diclorometano (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron a sequedad para dar una goma de color pardo, que se trituró con éter dietílico. El sólido resultante se retiró por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,98 g) que contenía aproximadamente el 15% (por CLEM) de material de partida sin reaccionar (clorhidrato de 4-amino-*N*-[(1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)metil]benzamida).

La CLEM del producto mostró $MH^+ = 627/629$ (isótopos de bromo); $T_{RET} = 3,04$ min. El material de partida de pirazolo[3,4-*b*]piridina presente mostró $MH^+ = 423$; $T_{RET} = 2,25$ min.

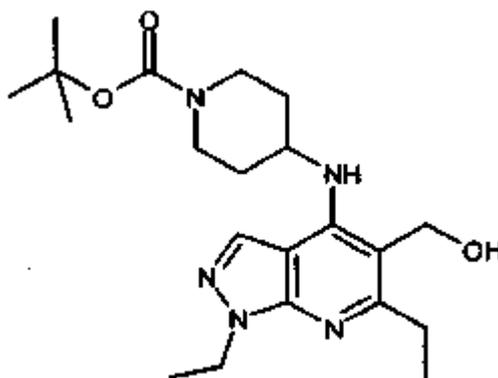
Se presentó una suspensión de color blanco en la fase acuosa de la extracción anterior; ésta se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml) y las fases combinadas de acetato de etilo se evaporaron a sequedad para dar una goma de color amarillo pálido/pardo (1,91 g). Ésta pareció por CLEM que era muy aproximadamente 43%:57% de material de partida:producto. La goma se suspendió en diclorometano seco (50 ml), se trató con trietilamina (0,8 ml) y se enfrió a aproximadamente 0 °C usando un baño de hielo/agua. A esta mezcla se le añadió gota a gota durante 3 minutos cloruro de 8-bromooctanoílo (0,8 g, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 10). Después de 10 min a 0 °C, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 5 horas y se dejó permanecer a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en hielo, se diluyó con diclorometano (30 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo además con diclorometano (20 ml) y las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron a sequedad. El residuo se trituró con éter dietílico y el sólido resultante se retiró por filtración y se al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (0,66 g). El análisis CLEM mostró $MH^+ = 629$; $T_{RET} = 3,04$ min.

Intermedio 13: 4-[(1-[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil)-4-piperidinil]amino]-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo



Una solución de 4-cloro-1,6-dietil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo (14,8 g, 52,6 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 3, en primer primero o una preparación alternativa del mismo) en *N*-metil-2-pirrolidiona (140 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (22,9 ml, 131 mmol) seguido de 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (11,6 g, 57,9 mmol, disponible en el mercado de, por ejemplo, AstaTech) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en una solución acuosa de cloruro de litio (LiCl al 5%, 1 l) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó. El residuo, un aceite, se purificó por cromatografía en columna usando una columna de gel de sílice (ART9385, 500 ml) constituida por 4:1 de hexano:acetato de etilo, eluyendo con 4:1 de hexano:acetato de etilo (500 ml) y después 2:1 de hexano:acetato de etilo hasta que se eluyó el producto. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y el disolvente se evaporó, dando el compuesto del título (18,55 g) en forma de un aceite que solidificó después de un periodo de reposo. CLEM *m/z* 446 [MH⁺]; T_{RET} = 3,69 min.

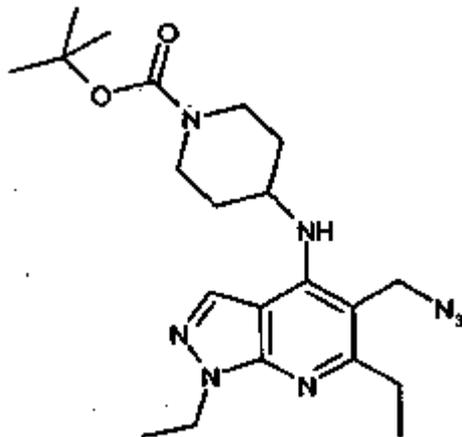
Intermedio 14: 4-[[1,6-Dietil-5-(hidroximetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletil



Una solución de 4-[[1-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-4-piperidinil]amino]-1,6-dietil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo (18,3 g, 41,1 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 13) en tetrahidrofurano (100 ml) se trató con borohidruro de litio (LiBH₄, 2 M en tetrahidrofurano, 40 ml, 80 mmol) seguido de metanol (3,6 ml, 88,8 mmol), se calentó a reflujo durante 3 horas y después se enfrió a aproximadamente temperatura ambiente. A la mezcla enfriada se le añadió una porción adicional de borohidruro de litio (LiBH₄, 2 M en tetrahidrofurano, 40 ml, 80 mmol) seguido de metanol (3,6 ml, 88,8 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió borohidruro de litio sólido (1,6 g, 73,5 mmol) seguido de metanol (3,6 ml, 88,8 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y se dejó enfriar durante una noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua y se trató con metanol (20 ml). Después de agitar durante 10 min, se añadió agua (10 ml). Cuando cesó la efervescencia se añadió con cuidado más agua (volumen total de 500 ml) y la mezcla se agitó durante 45 minutos. La mezcla se repartió entre agua y diclorometano. La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (800 ml de ART9385 gel de sílice, columna conformada usando 1:1 de hexano:acetato de etilo), usando cloroformo para cargar la mezcla y eluyendo con hexano:acetato de etilo (1:1, 800 ml), hexano:acetato de etilo (1:2, 1800 ml) y finalmente acetato de etilo puro para completar la elusión del producto. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó, dando el compuesto del título (12,4 g). CLEM *m/z* 404 [MH⁺]; T_{RET} = 2,40 min.

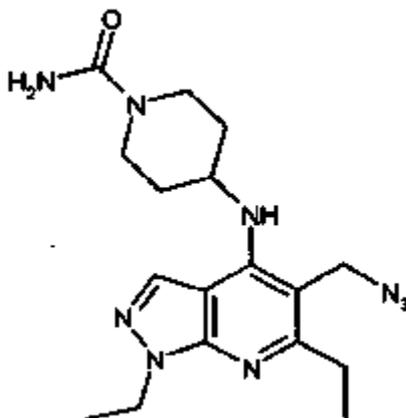
Intermedio 15: 4-[[5-(Azidometil)-1,6-dietil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-

dimetiletilo



Una suspensión de 4-[[1,6-dietil-5-(hidroximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (14,0 g, 34,7 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 14) en *N,N*-dimetilformamida (110 ml) se trató con azida sódica (4,59 g, 70,6 mmol) y tetrabromuro de carbono (23,1 g, 69,7 mmol). La suspensión agitada se enfrió en un baño de hielo/agua y una solución de trifenilfosfina (18,6 g, 70,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (75 ml) se añadió gota a gota durante 30 minutos. La solución de color amarillo resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 horas más. Un sólido se separó mientras se agitaba. La suspensión se concentró al vacío a aproximadamente a 1/3 del volumen inicial y se repartió entre agua (500 ml) y acetato de etilo (600 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (x 2). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron de nuevo con acetato de etilo. Después, los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa al 5% de cloruro de litio cloruro y se secaron (Na_2SO_4) y el disolvente se retiró por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía en columna (800 ml de ART9385 gel de sílice; columna compuesta de 1:1 de hexano:acetato de etilo), cargando el residuo en diclorometano y eluyendo con 1:1 de hexano:acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (12,6 g). CLEM m/z 429 [MH^+]; $T_{\text{RET}} = 2,92$ min.

Intermedio 16: 4-[[5-(Azidometil)-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino]-1-piperidinacarboxamida



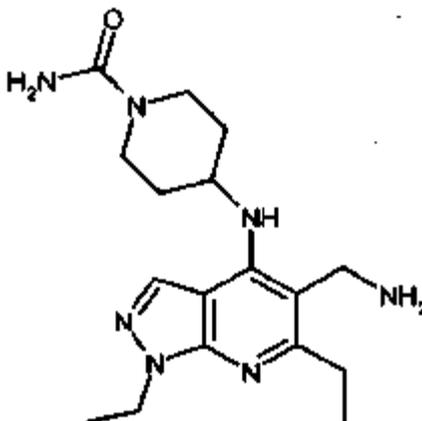
Una solución de 4-[[5-(azidometil)-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (8,9 g, 20,8 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 15) en 1,4-dioxano (50 ml) se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (125 ml). Después de 2 h, el disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre diclorometano y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se recogió y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó para dar un aceite (el análisis por CLEM mostró $\text{MH}^+ = 329$; $T_{\text{RET}} = 1,75$ min). El aceite se disolvió en diclorometano (100 ml), y la solución se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (6,1 ml, 35,0 mmol) seguido de isocianato de trimetilsililo (3,6 ml, 26,6 mmol, disponible en el mercado de, por ejemplo, isocianato de trimetilsililo al 85% de Aldrich). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina adicional (6,1 ml,

35,0 mmol) y se añadió isocianato de trimetilsililo (3,6 ml, 26,6 mmol). Después de agitar durante 7 horas más, se añadió más isocianato de trimetilsililo (3,6 ml) se añadió y se continuó agitando durante el fin de semana (por ejemplo, esto puede ser aproximadamente 62 horas). Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua seguido de éter dietílico y después se secó, dando el compuesto del título (2,21 g). CLEM m/z 372 [MH⁺]; T_{RET} = 2,08 min.

Preparación alternativa de 4-[[5-(azidometil)-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino]-1-piperidinacarboxamida:

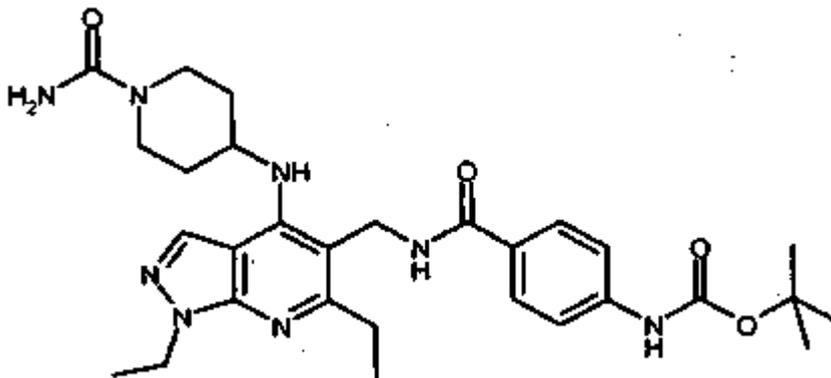
Se trató 4-[[5-(azidometil)-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (5,14 g) con una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (50 ml). La mezcla de reacción se dejó en reposo durante 2 horas. El disolvente se evaporó y se co-evaporó con diclorometano (2 x 50 ml) y después éter dietílico (2 x 50 ml) para dar 5-(azidometil)-1,6-dietil-N-4-piperidinil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina, sal clorhidrato. Este producto se disolvió en diclorometano (100 ml) y la solución se trató con DIPEA (6,3 ml) e isocianato de trimetilsililo (1,8 ml) y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua (50 ml) y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó para dar 4-[[5-(azidometil)-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il] amino]-1-piperidinacarboxamida.

Intermedio 17: 4-[[5-(Aminometil)-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino]-1-piperidinacarboxamida



Se trató paladio al 10% sobre carbono (0,65 g), en un matraz enjuagado con nitrógeno, se trató con agua (aproximadamente 2 ml), etanol (20 ml) y una suspensión de 4-[[5-(azidometil)-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino]-1-piperidinacarboxamida (4,1 g, 11,0 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 16) en etanol (100 ml). Se usó más etanol (200 ml) se usó para lavar la suspensión en el matraz. La suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 21 horas. La mezcla se filtró a través de celite para retirar el catalizador y el filtrado se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color gris (3,8 g). CLEM m/z 346 [MH⁺]; T_{RET} = aproximadamente 1,66 min.

Intermedio 19: [4-(((4-[[1-(Aminocarbonil)-4-piperidinil]amino]-1,6-dietil-1H-pirazolo-[3,4-b]piridin-5-il)metil]amino)carbonil)fenil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

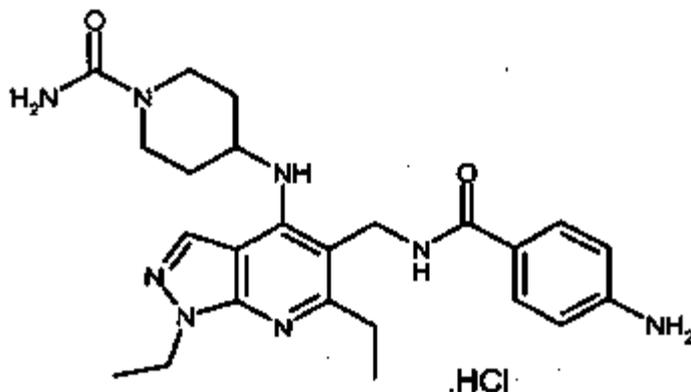


Una solución de ácido 4-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)amino)benzoico (0,17 g, por ejemplo, disponible de Aldrich) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se trató con hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,27 g) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,31 ml)) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una suspensión del intermedio 17 (0,25 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y la

solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se disolvió en diclorometano (5 ml) y se aplicó directamente a una cartucho de sílice SPE de 50 g. La elusión con un gradiente de 0 -100% acetato de etilo:ciclohexano seguido de un gradiente de 0 - 20% de metanol:acetato de etilo dio el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (0,41 g). El análisis CLEM mostró $MH^+ = 565$; $T_{RET} = 2,53$ min.

5

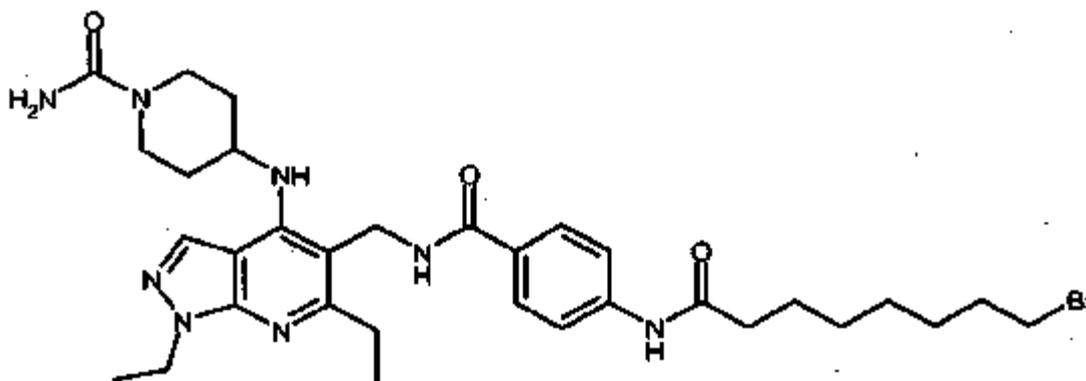
Intermedio 20: Clorhidrato de 4-([5-([(4-aminofenil)carbonil]amino)metil]-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino]-1-piperidinacarboxamida



Una solución del Intermedio 19 (0,41 g) en metanol (8 ml) se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (30 ml), dando como resultado una solución de color amarillo y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó a sequedad, se añadió diclorometano (2 x 20 ml) al residuo y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (0,49 g). El análisis por CLEM mostró $MH^+ = 465$; $T_{RET} = 2,03$ min.

10

Intermedio 21: 4-([5-([(4-(8-Bromoocetanoil)amino)fenil]carbonil)amino]metil]-1,6-dietil-1H-pirazol-[3,4-b]piridin-4-il)amino]-1-piperidinacarboxamida

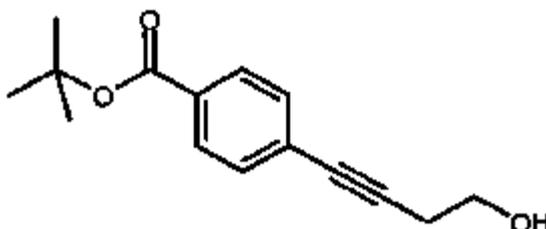


15

Una solución del Intermedio 20 (0,49 g) y trietilamina (0,39 ml) en cloroformo (20 ml) se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con el intermedio 10 (0,24 g). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas más. Se añadió agua (10 ml) y la fase orgánica se recogió a través de una frita hidrófoba y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó pasándolo a través de un cartucho de sílice SPE de 50 g, eluyendo con un gradiente de 0-50% de metanol:diclorometano, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,3 g). El análisis por CLEM mostró $MH^+ = 669/671$ (isótopo de bromo); $T_{RET} = 2,75$ min.

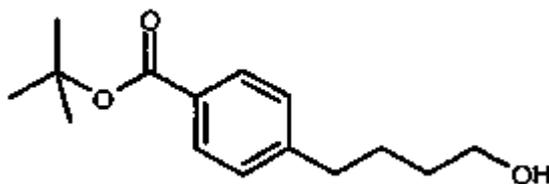
20

Intermedio 22: 4-(4-Hidroxi-1-butin-1-il)benzoato de 1,1-dimetiletilo



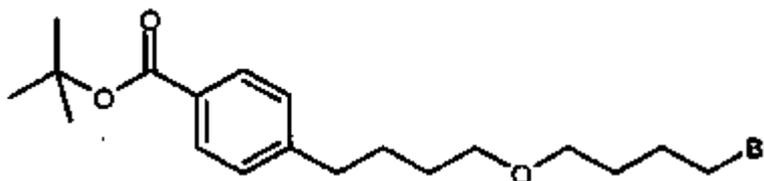
Una mezcla de 4-yodobenzoato de 1,1-dimetiletilo (1,1 g, 3,62 mmol, por ejemplo, que puede prepararse, por ejemplo, de acuerdo con E. C. Taylor, *J. Org. Chem.*, 1995, 60(24), 7947), 3-butin-1-ol (0,36 ml, 4,70 mmol, 1,3 equivalentes), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) [(PPh₃)₂PdCl₂] (0,13 g, 0,18 mmol, 5 % en mol) y yoduro de cobre (I) (0,014 g, 0,07 mmol, 2% en moles) en trietilamina (5 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La fase orgánica se recogió pasándola a través de una frita hidrófoba y se evaporó para dar un aceite de color pardo oscuro (1,3 g). Ésta se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (cartucho de sílice de 100 g, FlashMaster II), eluyendo con un gradiente del 0 al 100% de acetato de etilo en ciclohexano durante 20 minutos. Las fracciones que contenían el producto (se obtuvieron de eluyente de 4:1 de ciclohexano:acetato de etilo) se agruparon y se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un aceite gomoso de color pardo (0,9 g). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ (delta) ppm 1,60 (9H; s), 1,85 (1H, t, J = 6,27 Hz), 2,73 (2H, t, J = 6,27 Hz), 3,85 (2H, c, J = 6,27 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,53 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,53 Hz).

Intermedio 23: 4-(4-Hidroxibutil)benzoato de 1,1-dimetiletilo



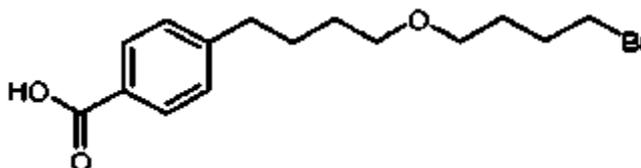
Una solución de 4-(4-hidroxi-1-butin-1-il)benzoato de 1,1-dimetiletilo (0,9 g, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 22) en una mezcla de etanol (50 ml) y acetato de etilo (5 ml) se hidrogenó sobre óxido de platino (IV) (PtO₂, 0,09 g, 10% en p/p) durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, lavando por medio de etanol. Los disolventes se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo /pardo (0,85 g). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ (delta) ppm 1,60 (14H, m), 1,70 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,53 Hz & 7,78 Hz), 3,67 (2H, t, J = 6,53 Hz y 6,27 Hz) 7,23 (2H, d, J = 8,28 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,03 Hz). Protones extra en aproximadamente 1,5-1,6 ppm pueden deberse tal vez al H₂O residual en CDCl₃. El análisis por CLEM mostró T_{RET} = 3,26 min con :MH⁺ no observando y aducto de [MH]⁺+18 = 268.

Intermedio 24: 4-{4-[(4-Bromobutil)oxi]butil}benzoato de 1,1-dimetiletilo



A 4-(4-hidroxibutil)benzoato de 1,1-dimetiletilo (0,85 g, 3,4 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 23) se añadió 1,4-dibromobutano (1,22 ml, 10,2 mmol, 3 equivalentes, disponible en el mercado de, por ejemplo, Aldrich), bisulfato de tetra-n-butilamonio (0,034 g, 0,1 mmol, 0,03 equivalentes) y una solución acuosa de hidróxido sódico acuoso (NaOH 50% en p/v, 5 ml). La mezcla bifásica resultante se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana (esto puede ser aproximadamente 64 horas), se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con éter dietílico (50 ml). El extracto orgánico se lavó con agua (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó pasándolo a través de un cartucho de sílice SPE de 50 g eluyendo con ciclohexano (100 ml), 9:1 de ciclohexano:acetato de etilo (100 ml), 4:1 de ciclohexano:acetato de etilo (200 ml) y 1:1 de ciclohexano:acetato de etilo (100 ml). La fracción de 4:1 de ciclohexano:acetato de etilo que contenía el producto se evaporó, dando el compuesto del título (1,05 g). El análisis por CLEM mostró T_{RET} = 4,14 min con: MH⁺ = 385 (traza) y aducto de [MH]⁺+18 = 402/404 (patrón de isótopo de bromo).

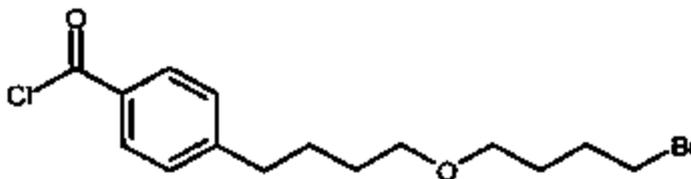
Intermedio 25: Ácido 4-{4-[(4-bromobutil)oxi]butil}benzoico



Se trató 4-{4-[(4-bromobutil)oxi]butil}benzoato de 1,1-dimetiletilo (1,05 g, 2,72 mmol, que puede ser, por ejemplo,

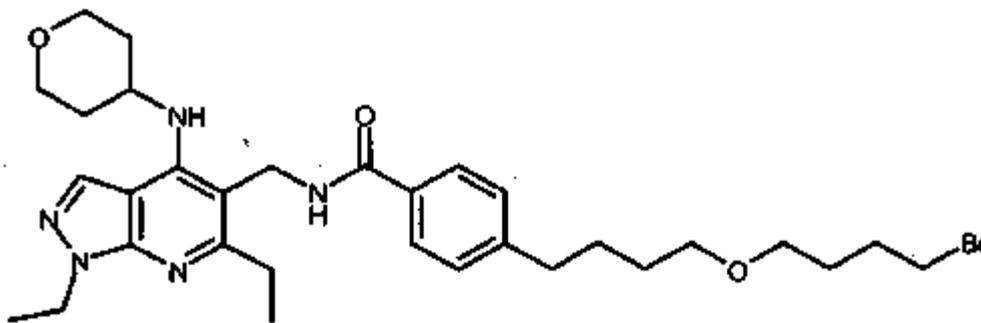
5 como se ha preparado en el Intermedio 24) se trató con una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol, 15 equivalentes) y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche (aproximadamente 16 horas). El disolvente se evaporó al vacío seguido de varias co-evaporaciones con diclorometano y una trituración con éter dietílico (el material no se solidificó). El éter dietílico se retiró por evaporación, dando el compuesto del título en forma de una goma de color grisáceo (0,91 g; producto que contenía éter dietílico por RMN). El análisis por CLEM mostró $MH^+ = 329/331$ (patrón de isótopo de bromo); $T_{RET} = 3,60$ min.

Intermedio 26: Cloruro de 4-{4-[(4-bromobutil)oxi]butil}benzoilo



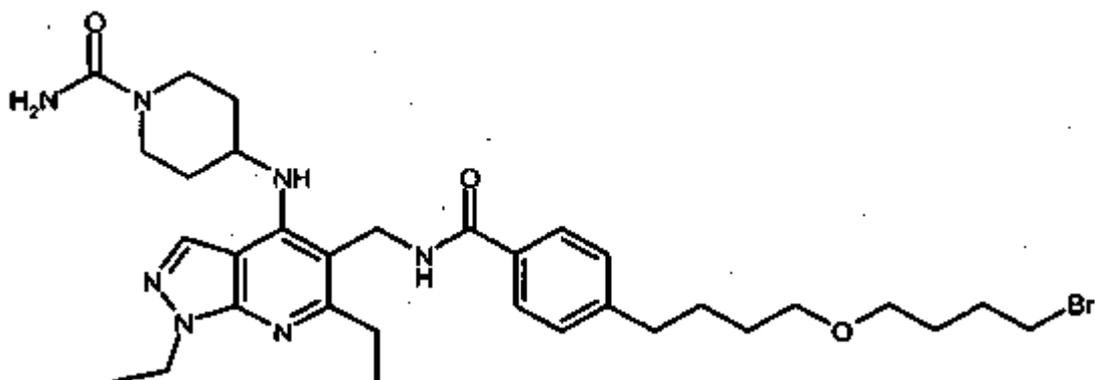
10 Una suspensión de ácido 4-{4-[(4-bromobutil)oxi]butil}benzoico (0,91 g, 2,77 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 25) en cloruro de tionilo ($SOCl_2$, 2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el exceso de cloruro de tionilo se retiró por evaporación, seguido de co-evaporación con diclorometano (2 x 30 ml) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (1,03 g). RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ (delta) ppm 1,5-2,0 (10H, m); 2,75 (2H, m); 3,45 (4H, m); 7,35 (2H, d); 8,05 (2H, d). El compuesto no era puro como indicó el análisis por RMN 1H ($CDCl_3$), pero no se purificó adicionalmente.

Intermedio 27: 4-{4-[(4-Bromobutil)oxi]butil}-N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazo-lo[3,4-b]piridin-5-il]metil}benzamida



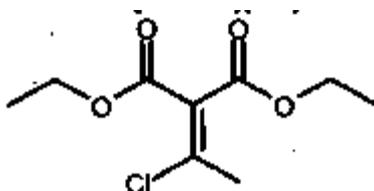
20 Una solución de 5-(aminometil)-1,6-dietil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina (300 mg, 1 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 7) y trietilamina (0,34 ml, 2,5 mmol, 2,5 equivalentes) en diclorometano (20 ml) se agitó y se enfrió en un baño de hielo/agua en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió en porciones cloruro de 4-{4-[(4-bromobutil)oxi]butil}benzoilo (520 mg, 1,5 mmol, 1,5 equivalentes, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 26) durante 2 minutos y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos y después a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua enfriada con hielo a la mezcla de reacción y la fase orgánica se separó y se enfrió a través de una frita hidrófoba. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml) las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron a sequedad para dar un aceite de color pardo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice de 100 g, FlashMaster II), eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo en ciclohexano durante 40 minutos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un cristal (0,26 g). El análisis por CLEM mostró $MH^+ = 614/616$ (patrón de isótopo de bromo); $T_{RET} = 3,06$ min.

Intermedio 28: 4-[[5-([(4-[(4-Bromobutil)oxi]butil]fenil)carbonil]amino)metil]-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino]-1-piperidinacarboxamida



Una solución de 4-[[5-(aminometil)-1,6-dietil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]-1-piperidinacarboxamida (0,21 g, 0,6 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 17) y trietilamina (0,21 ml, 1,52 mmol, 2,5 equivalentes) en diclorometano (20 ml) se agitó y se enfrió en un baño de hielo/agua en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió en porciones cloruro de 4-{4-[(4-bromobutil)oxi]butil}benzoílo (0,32 g, 0,91 mmol, 1,5 equivalentes, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 26) durante 2 minutos y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y después a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua enfriada con hielo a la mezcla de reacción y la fase orgánica se separó y se recogió a través de una frita hidrófoba. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml) y los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad para dar una espuma de color blanquecino. El residuo se purificó pasándolo a través de una columna de sílice de 20 g, eluyendo con un gradiente de ciclohexano/acetato de etilo seguido de un gradiente de acetato de etilo/metanol. Las fracciones que contenían el producto (obtenidas de 9:1 de acetato de etilo/metanol) se combinaron y se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo pálido (0,27 g). El análisis por CLEM mostró $MH^+ = 656/658$ (patrón de isótopo de bromo); $T_{RET} = 2,88$ min.

15 Intermedio 29: (1-Cloroetilideno)propanodioato de dietilo

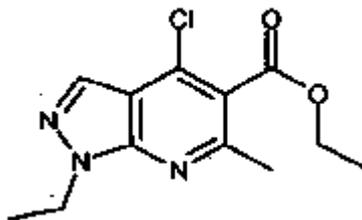


A una suspensión enfriada (10 °C) de malonato de dietilo (200 g, 1,41 mol) en acetonitrilo seco (300 ml) se le añadió magnesio cloruro anhidro (119,37 g, 1,26 mol, por ejemplo disponible de Lancaster), manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. Se añadió gota a gota trietilamina (348 ml) a la suspensión seguido de la adición gota a gota de una solución de cloruro de acetilo (98,12 g, 1,25 ml) en acetonitrilo (100 ml) manteniendo la temperatura a 10-15 °C. La agitación se continuó durante 1 hora a 10-15 °C y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche.

Se añadió ácido clorhídrico (1 M) a la mezcla de reacción enfriada (10 °C) hasta que el pH de la mezcla fue aproximadamente 1,0 (se necesitó aprox. 1,1 l). La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 800 ml). Los extractos etéreos se lavaron con ácido clorhídrico (1 M, 1 x 600 ml) y salmuera. La evaporación del disolvente a presión reducida proporcionó acetilpropanodioato de dietilo como producto (233,28 g) en forma de un aceite de color naranja.

Al derivado de ceto-diéster anterior (233 g) en oxicloruro de fósforo ($POCl_3$, 2,2 l) se le añadió gota a gota tri-*n*-butilamina (250 ml) y después la solución se calentó a 120 °C durante 7 horas. El exceso de oxicloruro de fósforo se retiró a presión reducida; y la mezcla de reacción enfriada se extrajo con una mezcla 1:2 de hexano y éter dietílico (3 x 1,2 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido clorhídrico (1 M, 2 x 1 l), solución de NaOH (0,1 M, 2 x 1 l), con agua (2 x 1 l) y salmuera (2 x 1 l) y se secaron (Na_2SO_4). La evaporación del disolvente a presión reducida proporcionó el compuesto del título (158 g) en forma de un aceite de color rojo que se usó sin purificación adicional.

Intermedio 30: 4-Cloro-1-etil-6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo



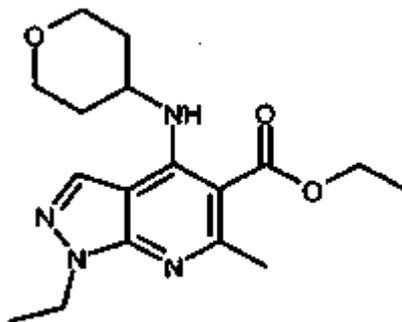
Una mezcla del Intermedio **29** (158 g, 0,72 mol), Intermedio **1** (79 g, 0,71 mol) y trietilamina (196 ml) en tolueno (2 l) se calentó a reflujo durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el residuo sólido se lavó minuciosamente con tolueno. A partir del filtrado combinado y de los lavados, se retiró tolueno por evaporación a presión reducida. El residuo se trató con oxiclورو de fósforo (POCl₃, 2 l) y después se calentó a reflujo durante 16 h. El exceso de oxiclورو de fósforo se retiró a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (1 l) y se enfrió a 10 °C. Se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (800 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó, dando un aceite.

El producto en bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, malla 60-120, 3 kg), eluyendo con acetato de etilo al 3% en hexano. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron, dando el compuesto del título (76 g). RMN ¹H (200 MHz, cloroformo-d) δ (delta) ppm 1,42(3H, t, J = 7,2 Hz), 1,50(3H, t, J = 7,3 Hz), 2,68(3H, s), 4,47(2H, c, J = 7,3 Hz), 4,56 (2H, q, J = 7,2 Hz), 8,04 (1H, s).

Preparación alternativa de 4-cloro-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo:

Una mezcla de 5-amino-1-etilpirazol (1,614 g, 14,5 mmol) y 2-(1-etoxietilideno)malonato de dietilo [por ejemplo, véase J. Am. Chem. Soc., 1931, 531836] (3,68 g) se calentó a 150 °C en condiciones de Dean Stark durante 5 horas. Se añadió cuidadosamente oxiclورو de fósforo a la mezcla (25 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo a 130 °C durante 18 horas. La mezcla se concentra al vacío y el aceite residual se añadió cuidadosamente, con refrigeración, a agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El aceite residual se purificó por cromatografía en Biotage (sílice; 90 g) eluyendo con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para dar 4-cloro-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo.

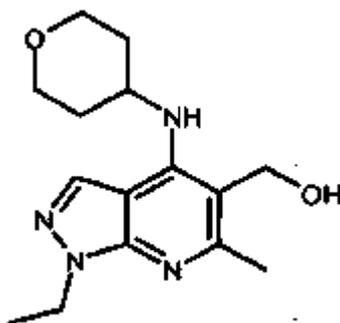
Intermedio 31: 1-Etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo



Se trató el intermedio **30** (58 g, 217 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidinona (380 ml) con *N,N*-diisopropiletil-amina (75 ml, 433 mmol) y una solución de tetrahidro-2H-piran-4-amina (26,2 g, 260 mmol, por ejemplo, disponible de Peakdale o Combi-Blocks) en *N*-metil-2-pirrolidinona (100 ml) y después se calentó a 115 °C durante una noche. La mezcla enfriada se vertió en agua (2500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (6 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo se suspendió en éter dietílico (aproximadamente 150 ml) y el sólido se recogió por filtración, dando el compuesto del título (44,5 g) en forma de un sólido de color blanco. CLEM *m/z* 333 [MH⁺]; T_{RET} = 2,89 min. El filtrado se evaporó, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó y se evaporó.

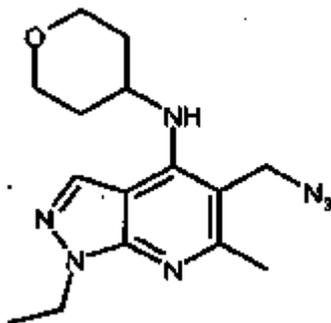
El tratamiento con éter dietílico como se ha descrito anteriormente dio una cantidad adicional del compuesto del título (9,6 g). Una repetición más de este procedimiento en el filtrado dio una cantidad adicional del compuesto del título (2,16 g).

Intermedio 32: [1-Etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol



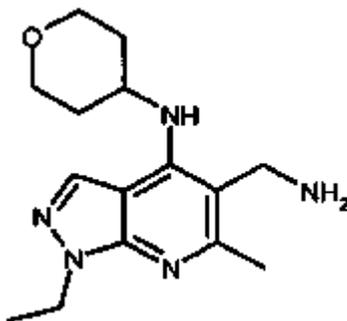
El Intermedio **31** (26,9 g, 80,9 mmol) se enfrió en diclorometano seco (270 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió a 0 °C y se trató con hidruro de diisobutilaluminio (162 ml de una solución 1,5 M en tolueno, 243 mmol). La adición duró 27 minutos. La solución de color amarillo pálido resultante se agitó a 0 °C durante 35 minutos y se inactivó mediante la adición cuidadosa de aproximadamente una solución acuosa de 20% tartrato sódico y potásico (sal de la Rochelle, 250 ml). Ésta fue exotérmica y se produjo efervescencia (la temperatura alcanzó un máximo de 30 °C). Después de agitar durante 20 min, los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con diclorometano y acetato de etilo y la fase acuosa del filtrado se extrajo en primer lugar con diclorometano y después con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, después salmuera, se secaron y se evaporaron para dar 3 g de material. La fase acuosa se trató con más solución de tartrato sódico y potásico, se concentró y se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se secaron y se evaporaron, dando el compuesto del título (17,9 g) en forma de un sólido de color crema. CLEM m/z 291 [MH⁺]; T_{RET} = 1,74, 1,81 min (pico dividido).

Intermedio 33: 5-(Azidometil)-1-etil-6-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina



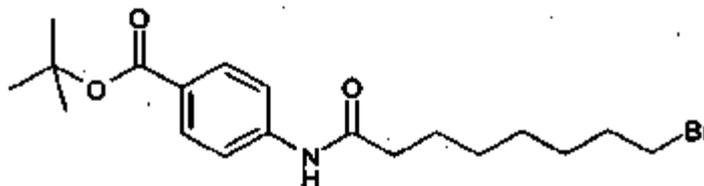
Una suspensión del Intermedio **32** (9,7 g, 33,4 mmol) en tolueno (100 ml) se trató gota a gota con cloruro de tionilo (SOCl₂, 36,6 ml, 500 mmol) durante 10 minutos, dando como resultado una masa gomosa. La mezcla se calentó a 80 °C durante 2,5 horas, tiempo durante el cual la masa se había roto para dar una suspensión de color pardo pálido. La mezcla se enfrió, después se evaporó y el residuo se destiló azeotrópicamente con más tolueno (aproximadamente 20 ml). El sólido de color pardo pálido resultante se suspendió en dimetilsulfóxido (75 ml) y se trató con azida sódica (3,25 g, 50,1 mmol); la mezcla se volvió más oscura y un poco más transparente. Después de 2 horas la mezcla se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se llevaron con agua, después salmuera, se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (800 g) eluyendo con 1:1 de ciclohexano:acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron, dando el compuesto del título (7,6 g). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (delta) ppm 1,51 (3H, t), 1,68 (2H, m), 2,16 (2H, m), 2,64 (3H, s), 3,61 (2H, m), 4,05 (2H, m), 4,13 (1H, m), 4,45 (2H, s), 4,47 (2H, c), 4,96 (1H, d), 7,88 (1H, s).

Intermedio 34: 5-(Aminometil)-1-etil-6-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina



5 Se trató paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo, 2,1 g) con etanol (20 ml) seguido de una solución del Intermedio **33** (10,48 g) en etanol (180 ml) y se hidrogenó a temperatura y presión ambiente durante una noche. El catalizador se retiró por filtración, lavando con más etanol y los disolventes se retiraron a presión reducida, dando el compuesto del título (9,0 g) en forma de una espuma de color gris: RMN ¹H (400 MHz, d6 DMSO) δ (delta) ppm 1,36 (3H, t), 1,59 (2H, m), 2,0 (2H, m), 2,50 (3H, s), 3,37 (2H, s a), 3,62 (2H, m), 3,89 (2H, s), 3,91 (2H, m), 4,14 (1H, m), 4,33 (2H, c), 7,62 (1H, d), 8,02, (1H, s).

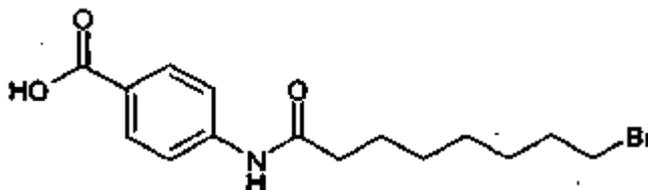
Intermedio 35: 4-[(8-Bromooctanoil)amino]benzoato de 1,1-dimetiletilo



10 Una solución de 4-aminobenzoato de 1,1-dimetiletilo (0,5 g, 2,6 mmol, disponible en el mercado de, por ejemplo, Fluka) en diclorometano (25 ml) se trató con trietilamina (1,8 ml, 12,9 mmol, 5 equivalentes) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo/agua. La mezcla fría se trató con una solución de cloruro de 8-bromooctanoilo (0,75 g, 3,1 mmol, 1,2 equivalentes, que puede ser, por ejemplo como se ha preparado en a las síntesis alternativas del Intermedio **10**) en diclorometano (1 ml) durante 2 minutos. La mezcla en agitación resultante se dejó calentar desde aprox. 10 °C a temperatura ambiente aunque la agitación se continuó durante 18 horas más.

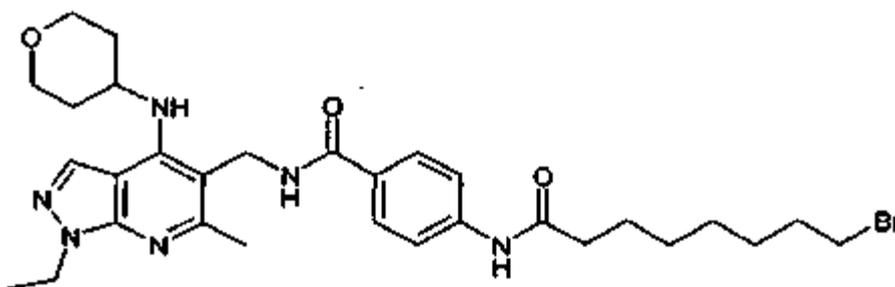
15 Se añadió agua enfriada con hielo (10 ml) y la fracción orgánica se recogió a través de una frita hidrófoba. La fracción acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (10 ml) y las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron a sequedad. La goma resultante se purificó pasándola a través de un cartucho de sílice SPE de 50 g, eluyendo con diclorometano (400 ml) seguido de acetato de etilo al 10% en diclorometano. Se obtuvo el producto eluyendo con acetato de etilo al 10% en diclorometano para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (0,61 g). El análisis por CLEM mostró MH⁺ = 398/400 (patrón de isótopo de Br); T_{RET} = 3,82 min; con una impureza en T_{RET} = 2,95 min. El análisis por RMN (CDCl₃) que el material era aproximadamente 75% puro; éste no se purificó adicionalmente.

Intermedio 36: Ácido 4-[(8-Bromooctanoil)amino]benzoico



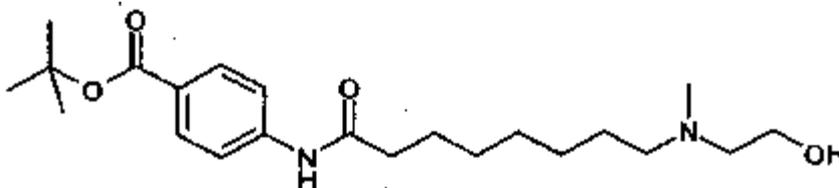
25 A una solución de 4-[(8-bromooctanoil)amino]benzoato de 1,1-dimetiletilo (0,61 g, 1,5 mmol, como se había preparado en el Intermedio **35**) en diclorometano (2 ml), se le añadió una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (4 ml, aproximadamente 10 equivalentes) y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se co-evaporó con diclorometano (20 ml) para dar el compuesto del título

30 en forma de un sólido de color blanco (0,51 g). El análisis por CLEM mostró MH⁺ = 342/344 (patrón de isótopo de Br); T_{RET} = 3,34 min. El análisis por RMN (d6-DMSO) sugirió que el material era de nuevo aproximadamente 75% puro y que la impureza de la etapa anterior (Intermedio **35**) aún estaba presente. La mezcla se usó sin purificación adicional.

Intermedio 37: 4-[(8-Bromooctanoil)amino]-N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida

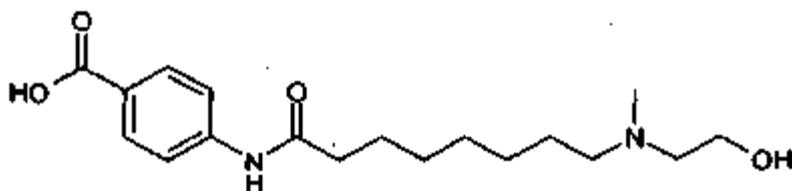
Una solución de ácido 4-[(8-bromooctanoil)amino]benzoico (0,25 g, 0,73 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 36) en cloruro de tionilo (2 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora, después se calentó a 100 °C durante 2 horas. El cloruro de tionilo se evaporó y el residuo se co-evaporó con diclorometano (2 x 20 ml) para dar una goma de color negro. Ésta se usó sin purificación adicional.

A una solución de 5-(aminometil)-1-etil-6-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina (0,14 g, 0,49 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 34) en diclorometano (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió trietilamina (0,34 ml, 2,5 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua. A esta mezcla, se le añadió gota a gota una solución del cloruro de ácido intermedio preparado anteriormente en diclorometano (10 ml) durante 3-5 minutos. La solución resultante se agitó a 0-10 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml), se añadió agua enfriada con hielo (aproximadamente 20 ml) y la fracción orgánica se recogió a través de una frita hidrófoba. La fracción acuosa se extrajo con una porción adicional de diclorometano (10 ml), la fase orgánica se recogió a través de una frita hidrófoba y los extractos orgánicos combinados se evaporaron a sequedad. La goma resultante se purificó cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo/ciclohexano seguido de un gradiente de 0-20% de metanol/acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (0,1 g). El análisis por CLEM mostró $MH^+ = 613/615$ (patrón de isótopo de Br); $T_{RET} = 2,91$ min. Una impureza (aprox. 15% por CL) también se observó con $T_{RET} 3,35$ min, $MH^+ = 755/757$ - el material se usó sin purificación adicional.

Intermedio 38: 4-({8-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino}benzoato de 1,1-dimetiletilo

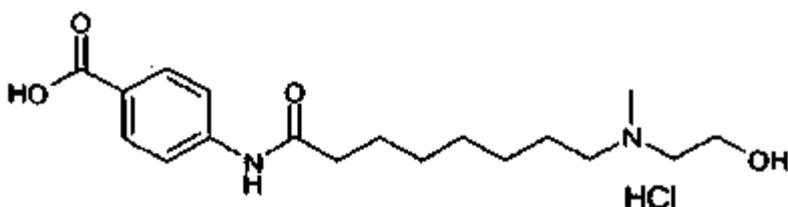
A una solución de 2-(metilamino)etanol (10,7 g, 11,5 ml, 144 mmol, 1,5 equivalentes, disponible en el mercado de, por ejemplo, Aldrich) en *N,N*-dimetilformamida seca (300 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (25 ml, 18,5 g, 144 mmol, 1,5 equivalentes). A esta mezcla se le añadió 4-[(8-bromooctanoil)amino]benzoato de 1,1-dimetiletilo (38,1 g, 96 mmol, 1 equivalente) en *N,N*-dimetilformamida seca (250 ml) durante 12 minutos. Después, la mezcla se calentó a aproximadamente 60 °C durante 4,25 horas. Después, la mezcla se enfrió y el disolvente se retiró por evaporación usando alto vacío para dar un aceite de color dorado. Un intento de repartir este aceite entre agua y acetato de etilo dio una fase orgánica turbia y la separación de las fases fue pobre; un aceite se separó en forma de una tercera fase, alguna de la cual se recogió y se evaporó para dar un producto en bruto (16,69 g). La emulsión restante se dejó en reposo durante una noche, dando una fase orgánica transparente que se retiró por decantación, ($MgSO_4$) y se evaporó para dar un producto en bruto adicional en forma de un aceite de color dorado (28,11 g). Intentos para extraer además la fase acuosa con acetato de etilo o diclorometano dieron de nuevo una emulsión, de la que el finalmente se aisló en producto en bruto (aproximadamente 10 g). El producto en bruto combinado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (aproximadamente 1400 ml de sílice 7734), eluyendo con metanol al 5% en diclorometano, después metanol al 8% en diclorometano, después metanol al 10% en diclorometano, y finalmente metanol al 20% y 30% en diclorometano, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (28,4 g). El análisis por CLEM mostró $MH^+ = 393$; $T_{RET} = 2,52$ min.

Intermedio 39: Ácido 4-({8-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino}benzoico



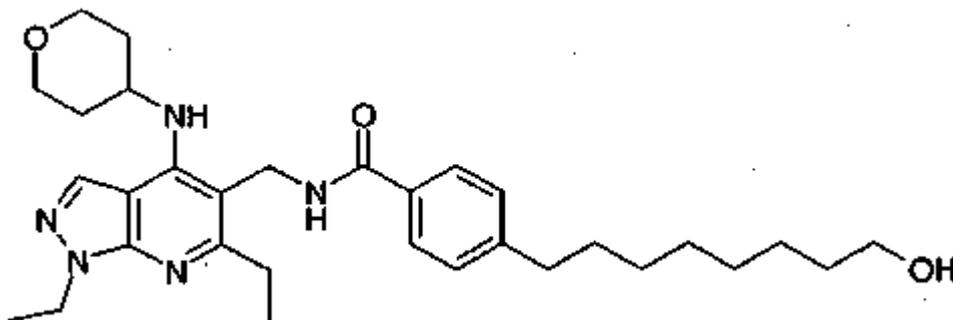
A una mezcla de ácido 4-[(8-bromooctanoil)amino]benzoico (50 mg, 0,15 mmol, como se ha preparado en el Intermedio 36) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se le añadió 2-(metilamino)etanol (24 microlitros, 0,3 mmol, 2 equivalentes, disponible en el mercado de, por ejemplo, Aldrich) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,8 mmol, aproximadamente 5 equivalentes) y la solución resultante se calentó a 60 °C durante 16 horas. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se purificó por HPLC Preparativa Automatizada Dirigida a Masas (Procedimiento A). Las fracciones que contenía el producto se vertieron y se evaporaron a sequedad, dando el compuesto del título (25,4 mg) en forma de un sólido de color pardo pálido. El análisis por CLEM mostró $MH^+ = 337$; $T_{RET} = 2,03$ min

10 **Intermedio 39A: Cloruro de hidrógeno del ácido 4-((8-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]octanoil)amino)benzoico**



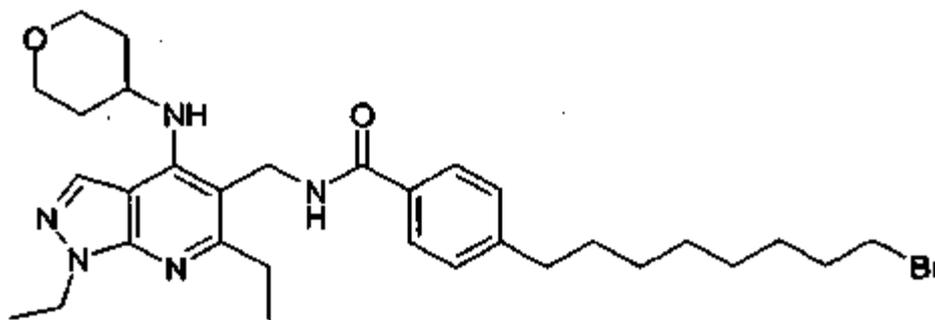
A una solución de 4-((8-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]octanoil)amino)-benzoato de 1,1-dimetiletilo (28,4 g, 72,4 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 38) en diclorometano seco (225 ml) se le añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (145 ml, 579 mmol, 8 equivalentes). La mezcla se volvió rápidamente turbia y se agitó durante una noche dando como resultado una suspensión uniforme de color blanco. Los disolventes se retiraron por evaporación al vacío, usando alto vacío al final para dar el compuesto del título (23,45 g) en forma de un sólido de color blanco. El análisis por CLEM mostró un ión positivo en m/z 336; $T_{RET} = 2,01$ min. La RMN (d_6 -DMSO) parecía mostrar una traza de diclorometano y 1,4-dioxano en el producto.

20 **Intermedio 40: N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-(8-hidroxiocetil)benzamida**



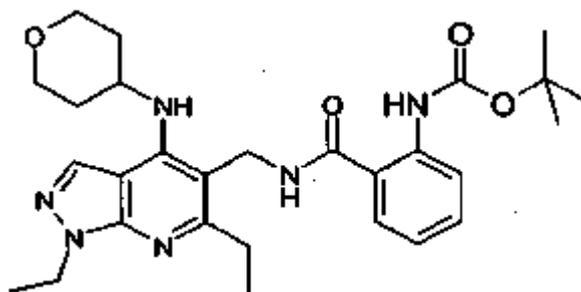
Una solución del Intermedio 7 (182 mg, 0,6 mmol), ácido 4-(8-hidroxiocetil)benzoico (100 mg, 0,4 mmol, que puede prepararse, por ejemplo de acuerdo con K. Fukai JP11174621), hexafluorofosfato de (1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(tri-1-pirrolidinil)fosfonio (PyBOP, 208 mg, 0,4 mmol, por ejemplo disponible de Aldrich) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,276 ml, 1,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (3 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre cloroformo (10 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml); la fracción orgánica se recogió pasándola a través de una frita hidrófoba y se evaporó. El residuo se disolvió en cloroformo (20 ml) y la solución se pasó a través de un cartucho de aminopropilo SPE de 10 g por gravedad. El cartucho se eluyó además con metanol 10% en cloroformo y las fracciones que contenían el producto se evaporaron, dando el compuesto del título (330 mg). El análisis por CLEM mostró $MH^+ = 536$; $T_{RET} = 2,92$ min.

Intermedio 41: 4-(8-Bromooctil)-N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida



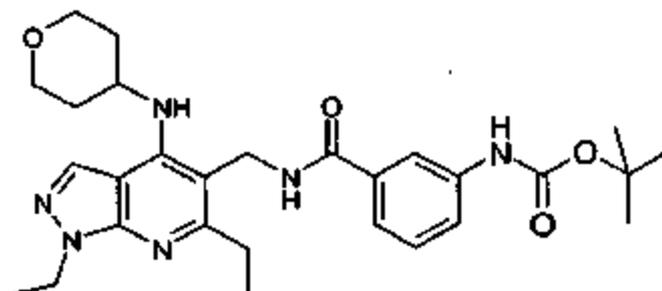
Se añadió gota a gota trifetilfosfina (197 mg, 0,75 mmol) en diclorometano (3 ml) a una mezcla de Intermedio 40 (330 mg, 0,62 mmol) y tetrabromuro de carbono (247 mg, 0,74 mmol) en diclorometano (7 ml) a 0 °C. en una atmósfera de nitrógeno. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas, después se dejó en reposo durante 16 horas más. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de gel de sílice de 20 g), eluyendo con un gradiente del 0 al 100% de acetato de etilo en ciclohexano durante 30 minutos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron, dando el compuesto del título (60 mg) en forma de un aceite incoloro. El análisis por CLEM mostró $MH^+ = 598/600$ (isótopos de bromo); $T_{RET} = 3,42$ min.

10 **Intermedio 42: {2-[[[1,6-Dietil-4-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]amino]carbonil]fenil}carbamato de 1,1-dimetiletilo**



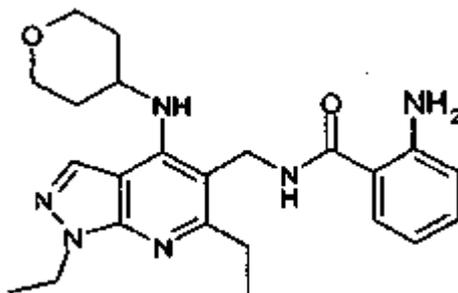
Una mezcla de Intermedio 7 (250 mg, 0,83 mmol) y ácido 2-[[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]amino]benzoico (196 mg, 0,83 mmol, por ejemplo disponible de Fluka) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletil-amina (0,569 ml, 3,3 mmol) y hexafluorofosfato de (1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(tri-1-pirrolidinil)fosfonio (472 mg, 0,91 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió una porción adicional de hexafluorofosfato de (1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(tri-1-pirrolidinil)fosfonio (0,5 equiv., 0,41 mmol) y la mezcla se agitó durante una hora más. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (2 x 50 ml); la fracción orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho SPE de 50 g), eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo/ciclohexano seguido de un gradiente de 0-20% metanol/acetato de etilo durante 40 minutos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron, dando el compuesto del título (292 mg). El análisis por CLEM mostró $MH^+ = 523$; $T_{RET} = 2,71$ min.

25 **Intermedio 43: {3-[[[1,6-Dietil-4-(tetrahydro-2H-pirano-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]amino]carbonil]fenil}carbamato de 1,1-dimetiletilo**



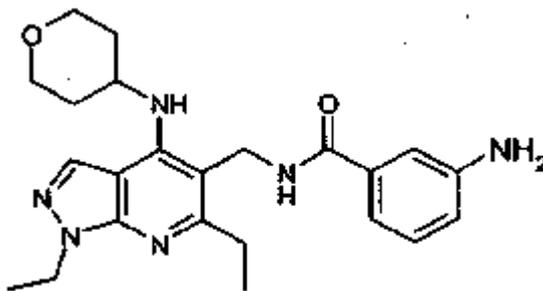
Una mezcla del Intermedio **7** (250 mg, 0,83 mmol) y ácido 3-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)benzoico (196 mg, 0,83 mmol, por ejemplo disponible de Fluka) en *N,N* dimetilformamida (4 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletil-amina (0,569 ml, 3,3 mmol) y hexafluorofosfato de (1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(tri-1-pirrolidinil)fosfonio (472 mg, 0,91 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió una porción adicional de hexafluorofosfato de (1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(tri-1-pirrolidinil)fosfonio (0,5 equivalentes, 0,41 mmol) y la mezcla se agitó durante una hora más. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa de bicarbonato sódico (50 ml); se añadió una solución saturada de cloruro sódico y se dejó que las fases se separaran durante una noche. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (50 ml) las fracciones orgánicas se recogieron, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron; sin embargo el residuo contuvo muy poco producto. Se retiró un sólido de color blanco por filtración de la fase acuosa y se secó, dando el compuesto del título (193 mg). El análisis por CLEM mostró $\text{MH}^+ = 523$; $T_{\text{RET}} = 2,99$ min.

Intermedio 44: 2-Amino-*N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]benzamida



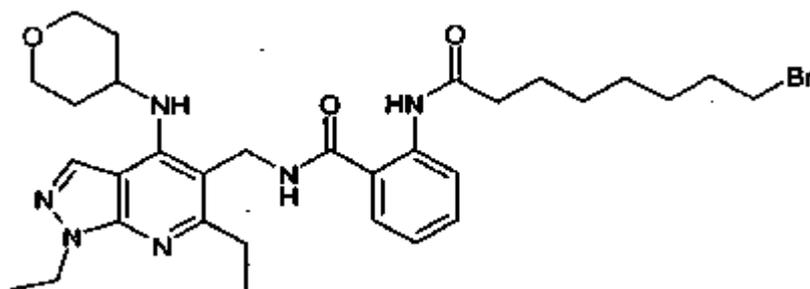
Una solución del Intermedio **42** (292 mg, 0,56 mmol) en metanol (8 ml) se trató con a una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (24 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó y la co-evaporación con diclorometano (2 x 20 ml) dio el compuesto del título (182 mg) en forma de un polvo de color dorado. El análisis por CLEM mostró $\text{MH}^+ = 423$; $T_{\text{RET}} = 2,16$ min.

Intermedio 45: 3-Amino-*N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]benzamida



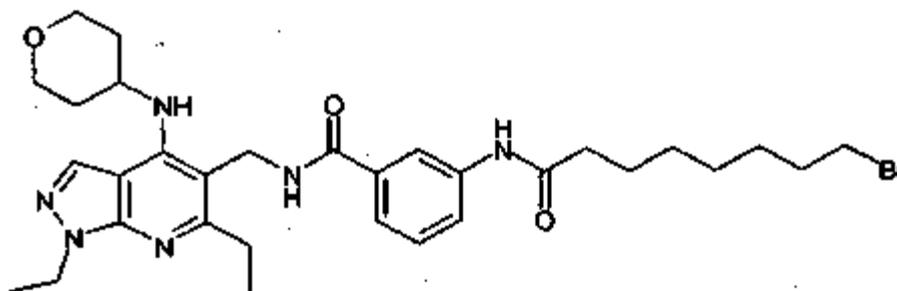
Una solución del Intermedio **43** (193 mg, 0,37 mmol) en metanol (8 ml) se trató con una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (24 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó y la coevaporación con diclorometano (2 x 20 ml) dio el compuesto del título (224 mg) en forma de un polvo de color dorado. El análisis por CLEM mostró $\text{MH}^+ = 423$; $T_{\text{RET}} = 2,36$ min.

Intermedio 46: 2-[(8-Bromoocetanoil)amino]-*N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo-[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]benzamida



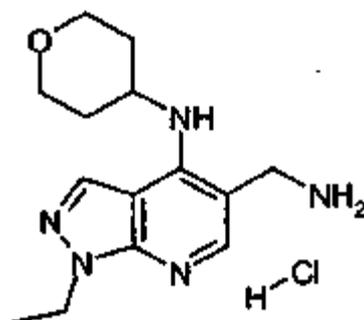
5 A una solución del Intermedio **44** (182 mg, 0,43 mmol) en diclorometano (4 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (0,282 ml) seguido de la adición gota a gota del Intermedio **10** (191 mg, 0,79 mmol) durante 5 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C., se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 18 horas más. Se añadió diclorometano (50 ml), la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y la fracción orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con más diclorometano (50 ml) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó pasándolo a través de un cartucho de sílice SPE de 10 g eluyendo con un gradiente de 0-100% acetato de etilo/ciclohexano durante 40 minutos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron, dando el compuesto del título (68 mg) en forma de un aceite incoloro. El análisis por CLEM mostró MH⁺ 627/629 (isótopos de bromo); T_{RET} = 3,14 min.

Intermedio 47: 3-[(8-Bromooctanoil)amino]-N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida



15 A una solución del Intermedio **45** (224 mg, 0,53 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (0,347 ml) seguido de la adición gota a gota del Intermedio **10** (235 mg, 0,97 mmol) durante 5 minutos. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C, se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 18 horas más. Se añadió diclorometano (50 ml), la mezcla se vertió agua enfriada con hielo y la fracción orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo con más diclorometano (50 ml) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó pasándolo a través de un cartucho de sílice SPE de 10 g, eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo/ciclohexano durante 40 minutos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron, dando el compuesto del título (42 mg) en forma de un aceite incoloro. El análisis por CLEM mostró MH⁺ = 627/629 (isótopos de bromo); T_{RET} = 3,15 min.

Intermedio 48: Clorhidrato de 5-(aminometil)-1-etil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina



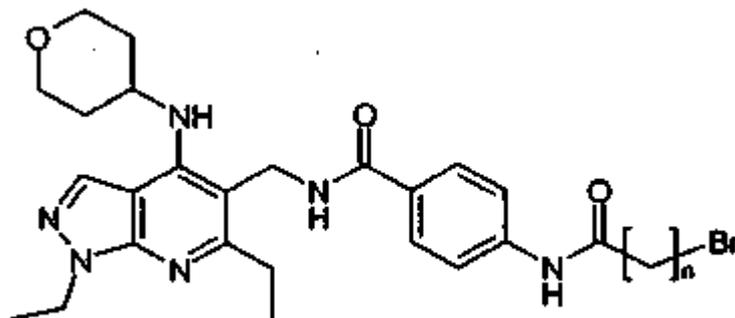
25

Se suspendió 1-etil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida (0,59 g, 2,04 mmol, que puede prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el documento WO2004/056823) se suspendió en tetrahidrofurano

seco (20 ml) y se añadió complejo borano-tetrahidrofurano (10,2 ml, solución 1 M en tetrahidrofurano). La reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla se enfrió, se inactivó con metanol (20 ml) y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante el fin de semana. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en metanol y se aplicó a un cartucho SCX de a 20 g, eluyendo con metanol seguido de amoniaco 2 M/metanol. Las fracciones de amoniaco/metanol se combinaron y se evaporaron para dar un aceite de color amarillo (0,38 g). El aceite se disolvió en metanol, se añadió ácido clorhídrico (5 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió el disolvente se evaporó para dar un aceite de color naranja (0,4 g). La purificación por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 0-30% de metanol y 1% de trietilamina en diclorometano durante 20 minutos, dio el compuesto del título en forma de un aceite impuro (0,32 g). El análisis por CLEM mostró $MH^+ = 276$; $T_{RET} = 1,72$ min. El intermedio impuro (0,31 g) se disolvió en metanol (10 ml) y se añadieron dicarbonato de di-t-butilo (0,25 g, 1,13 mmol) y trietilamina (0,16 ml, 1,13 mmol). La mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se recogió pasándola a través de una frita hidrófoba y el disolvente se evaporó para dar un intermedio de amina protegida con BOC impuro en forma de un aceite de color naranja (0,26 g), que se usó sin purificación adicional. El análisis por CL/EM mostró $MH^+ = 376$; $T_{RET} = 2,39$ min..

El intermedio protegido con BOC (58 mg, que incluye material de la otra preparación) se trató con una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (1 ml) y la mezcla resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró por evaporación para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (55 mg). El análisis por CLEM mostró $MH^+ = 276$; $T_{RET} = 1,66$ min.

20 Intermedios 49 a 52



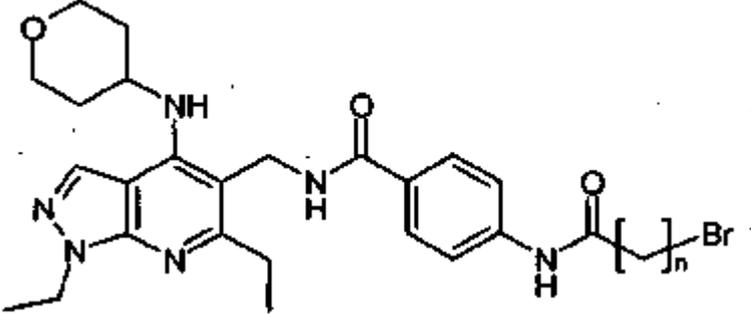
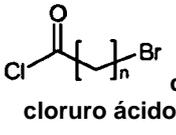
Una solución del Intermedio **9** (0,10 g, 0,22 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató con trietilamina (0,15 ml, 1,1 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A la mezcla se le añadió el cloruro de ácido adecuado (véase Tabla 2 a continuación, 0,33 mmol). Después de 5 minutos a 0 °C, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y la reacción continuó durante 2 horas más.

La mezcla se trató con ice/agua (2 ml). En el caso del intermedio **49**, este producto se retiró por precipitado y se aisló por filtración, dando el compuesto del título (74 mg; usado sin purificación adicional).

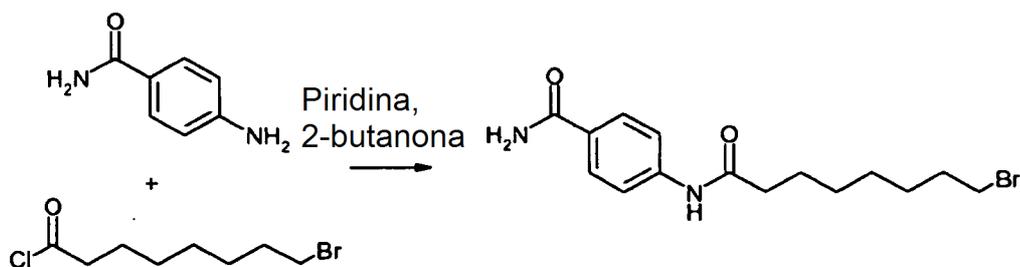
Para aislar los Intermedios **50**, **51** y **52**, la fase orgánica se separó pasándola a través de una frita hidrófoba. La fase acuosa se extrajo además con diclorometano (2 x 2 ml) y las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron para dar el producto en bruto. El Intermedio **51** se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (312 mg; se usó generalmente sin purificación adicional). El intermedio **52** se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (366 mg; se usó generalmente sin purificación adicional sin purificación adicional). El Intermedio **50** se purificó HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (76 mg).

35

Tabla 2.

|  | | | | |
|--|---|---|--------------------|------------------------|
| Número de intermedio formado | Reactivo  de cloruro ácido | Una posible fuente de, o una posible publicación que menciona, el cloruro ácido | ión M ⁺ | T _{RET} (min) |
| 49 | n = 5 | Aldrich | 599, 601 | 2,72 |
| 50 | n = 6 | Advanced Synthesis Technologies | 613, 615 | 2,85 |
| 51 | n = 9 | Chem&Pharm Bull ;31 (2), 454-65 | 655, 657 | 3,22 |
| 52 | n = 10 | Advanced Synthesis Technologies | 669, 671 | 3,31 |

Intermedio 53: 4-[(8-bromooctanoil)amino]benzamida



Esta preparación es una realización de la preparación de la "Etapa 4a" en el Procedimiento 1C descrito en el presente documento. La siguiente reacción se realizó en una atmósfera de nitrógeno. Todos los volúmenes ("vol.") y equivalentes se refieren a la 4-aminobenzamida.

10 Se añadió piridina (1,6 ml, 20 mmol, 1,1 equivalentes) a una suspensión de 4-aminobenzamida (2,5 g, 18 mmol) en 2-butanona (40 ml, 16 vol.) con agitación mecánica. Después de aproximadamente 2 horas, se añadió gota a gota una solución de cloruro de 8-bromooctanoil * (3,7 M, 5,5 ml, 20 mmol, 1,1 equivalentes) en 2-butanona (10 ml, 4 vol.) durante 18 min. La mezcla resultante, una suspensión muy viscosa, se agitó a temperatura ambiente durante 19 a 19,5 horas y después se filtró a través de dos papeles de filtro de 42,5 mm de diámetro en un embudo de filtro. El recipiente de reacción se aclaró con el filtrado y se filtró a través de lo mismos embudo de filtro y papeles de filtro.

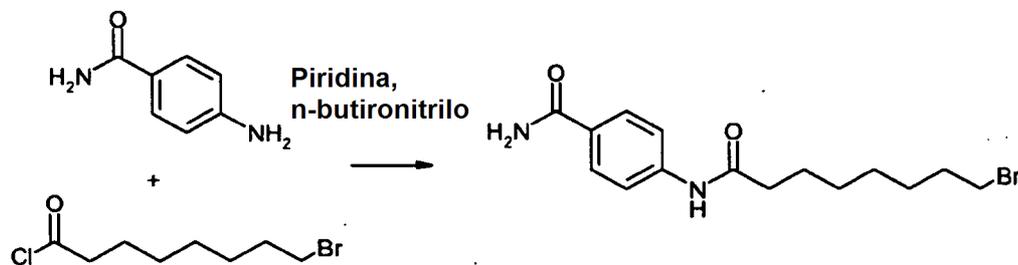
15 Después, se añadió agua (25 ml, 10 vol.) a la torta de filtro que se agitó bien y se filtró. El procedimiento de lavado, se repitió con más agua (25 ml), después la torta de filtro resultante se lavó desplazándola con metanol (10 ml, 4 vol.) y después *tert*-butil metil éter (TBME, 10 ml, 4 vol.). Los disolventes residuales en la torta se retiraron por succión, el sólido húmedo se secó al vacío a 50 °C durante una noche para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,99 g, aproximadamente 95-96% de rendimiento basado en la cantidad de 4-aminobenzamida usada). HPLC (gradiente de disolvente genérico de 5 min): T_{RET} aproximado 3,01 min. Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 341/343, (M-H)⁻ 339/341.

20

*Puede prepararse opcionalmente cloruro de 8-bromooctanoilo: (i) sustancialmente como se describe en esta

referencia: Xue, F.; Seto, C. T. "Structure-activity studies of cyclic cetona inhibitors of the serine protease plasmin: design, synthesis, and biological activity", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2006, 14(24), 8467-8487; y/o (ii) como se ha descrito en el Intermedio 10 en el presente documento (usando la síntesis alternativa o la primera dada).

Intermedio 53 (preparación alternativa): 4-[(8-bromooctanoil)amino]benzamida



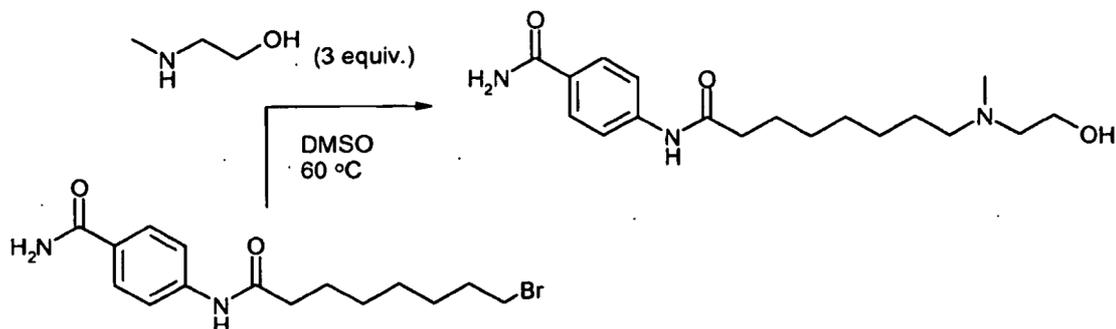
5

La siguiente reacción se realizó en una atmósfera de nitrógeno.

Se añadió piridina (1,6 ml, 1,1 equivalentes) a una mezcla de 4-aminobenzamida (2,5 g, 18 mmol) y n-butyronitrilo (65 ml) a 20 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de añadir una solución de cloruro de 8-bromooctanoilo (3,7 M en tolueno, 5,5 ml, 20 mmol, 1,1 equivalentes) en n-butyronitrilo (10 ml) durante 20 minutos. Después, la mezcla se agitó a 20 °C durante 22 horas. Después de que se completara la reacción la mezcla se filtró. El producto resultante se lavó con metanol (10 ml), agua (2 x 25 ml), metanol (10 ml) y *tert*-butil metil éter (TBME, 10 ml) antes de secar al vacío para producir el compuesto del título, generalmente en forma de un sólido.

10

Intermedio 54: 4-({8-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]octanoil)amino}benzamida



15

Esta preparación es una realización de la preparación de la "Etapa 4b" en el Procedimiento 1C descrito en el presente documento. La siguiente reacción se realizó en una atmósfera de nitrógeno.

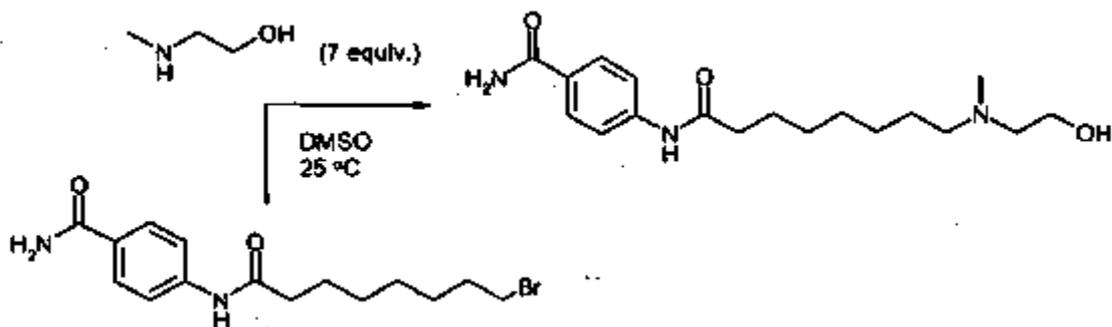
Se añadió 2-(metilamino)etanol (4,07 ml, 50,6 mmol, 3 equivalentes) a una suspensión en agitación de 4-[(8-bromooctanoil)amino]benzamida (5,76 g, 16,9 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 53 (en la primera preparación o en la alternativa del mismo)) en dimetilsulfóxido (30 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con hielo (150 g), se agitó durante aproximadamente 30 min y se filtró. La filtración, a través de un papel de filtro endurecido Whatman, fue muy lenta, durando aproximadamente 2 horas. La pasta húmeda de color blanco resultante se disolvió en metanol (aproximadamente 130 ml) y se filtró a través de un cartucho SPE SCX-2 (70 g), eluyendo con metanol (aproximadamente 500 ml) y después con amoniaco concentrado al 10% -metanol (aproximadamente 700 ml). Las fracciones del componente activo UV que contenían de forma eluida el metanol amónico se combinaron entre sí y se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,15 g después de secar a 60 °C durante 19 horas, aproximadamente 91% de rendimiento basado en la cantidad de 4-[(8-bromooctanoil)amino]benzamida usada). HPLC (gradiente de disolvente genérico de 5 min): T_{RET} aproximado 1,95 min. Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 336, $(M-H)^-$ 334.

20

25

30

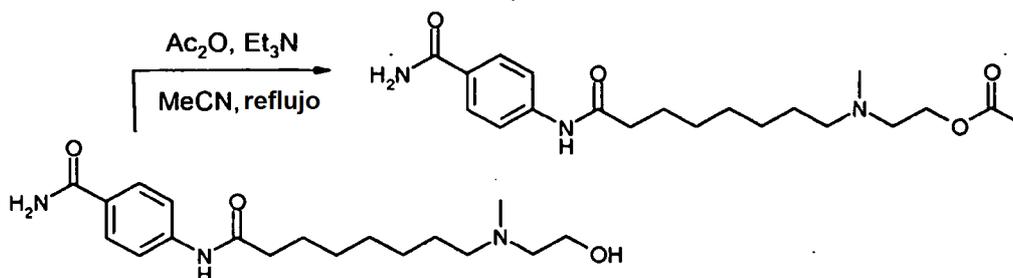
Intermedio 54 (preparación alternativa): 4-({8-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]octanoil)amino}benzamida



La siguiente reacción se realizó en una atmósfera de nitrógeno.

5 Se añadió 2-(metilamino)etanol (9,5 g, 7 equivalentes) a una mezcla agitada de 4-[(8-bromooctanoil)amino]benzamida (5,76 g, 16,9 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 53 (primera preparación o alternativa del mismo)) y dimetilsulfóxido (30 ml). La mezcla se agitó a 25 °C hasta que la reacción se completó sustancialmente y después se diluyó con acetonitrilo (115 ml). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se filtró, se lavó con acetato de etilo (15 ml) y *tert*-butil metil éter (TBME, 15 ml) antes de secarla al vacío para producir el compuesto del título, generalmente en forma de un sólido.

Intermedio 55: 2-[(8-[[4-(Aminocarbonyl)fenil]amino]-8-oxooctil](metil)amino]acetato de etilo



10

Esta preparación es un realización de la preparación de la "Etapa 5" en el Procedimiento 1C descrito en el presente documento. La siguiente reacción se realizó en una atmósfera de nitrógeno.

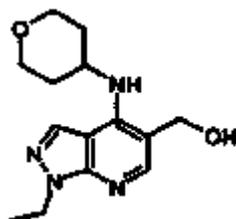
15 Una mezcla de 4-((8-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]octanoil)amino)benzamida (6,05 g, 18 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 54), anhídrido acético (4,25 ml, 45 mmol, 2,5 equivalentes) y trietilamina, (7,5 ml, 54 mmol, 3 equivalentes) en acetonitrilo seco (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas. Después, se añadió anhídrido acético adicional (3,40 ml, 36 mmol, 2 equivalentes). La mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas y se enfrió a temperatura ambiente con agitación magnética. La suspensión resultante se filtró, se lavó con acetonitrilo (12 ml después 6 ml) y los disolventes residuales en la torta de filtro se retiraron por succión. Después, la torta se secó al vacío a 50 °C durante 15 horas, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo grisáceo (5,4 g, aproximadamente 79% de rendimiento basado en la cantidad de 4-((8-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]octanoil)amino)benzamida usada). HPLC (gradiente de disolvente genérico de 5 min): T_{RET} aproximado 2,05 min. Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 378, (M-H) 376.

20

INTERMEDIOS OPCIONALES

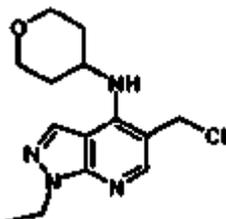
25 En esta sección de intermedios opcionales, "Intermedios" representa generalmente síntesis de los compuesto intermedios que (en algunos casos) pueden usarse teóricamente en la síntesis de compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos, pero que no se han usado necesariamente para preparar compuesto específicos de fórmula (I) o sales de los mismos (y en la mayoría o en todos los casos no se han utilizo tanto).

Intermedio opcional 60, [1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol



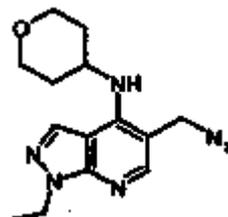
5 Una solución de hidruro de diisobutilaluminio 1 M en diclorometano (80 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de 1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo [por ejemplo, véase Intermedio 32 y/o Ejemplo 3 del documento WO 2004/024728 A2] (13,8 g) en diclorometano (75 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 5 °C durante la adición y después se agitó durante 0,5 h a 0 °C. Después, la mezcla se inactivó mediante la adición de tartrato sódico y potásico (solución al 10%), se diluyó con agua (150 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo en ciclohexano seguido de 0-20% de metanol en acetato de etilo, dando el Intermedio 60.

Intermedio opcional 61, 5-(clorometil)-1-etil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina



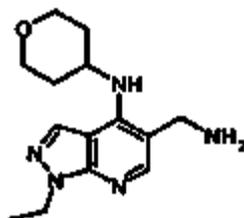
15 Se trató el intermedio 60 (80 mg) con cloruro de tionilo (1 ml), se calentó a 80 °C durante 1 h y después se dejó enfriar. La solución de color naranja se evaporó a sequedad y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 5 ml), dando el Intermedio 61.

Intermedio opcional 62, 5-(azidometil)-1-etil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina



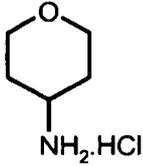
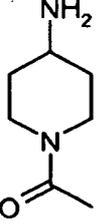
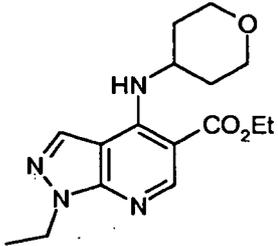
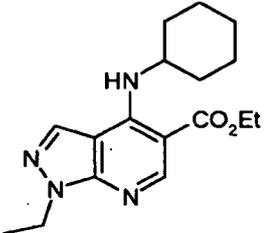
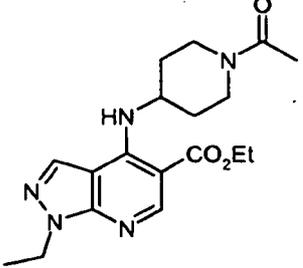
20 Una solución del Intermedio 61 (50 mg) en dimetilsulfóxido anhidro (0,2 ml) se trató con azida de litio (9 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después, se añadió una porción adicional de azida de litio (15 mg) y después de agitar durante un día más a temperatura ambiente, se añadió agua (0,25 ml). La solución se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml), los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba (6 ml) y después se soplaron a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano (0,5 ml) y se aplicó a un cartucho SPE (sílice; 1 g). El cartucho se eluyó con acetato de etilo al 50% en ciclohexano y las fracciones que contenían el material deseado se combinaron y se soplaron a sequedad para dar el Intermedio 62.

25 **Intermedio Opcional 63, 1-etil-N⁴-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4,5-diamina**

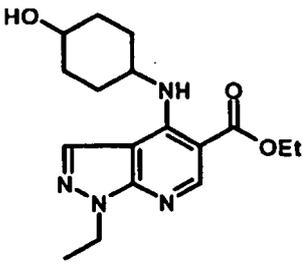
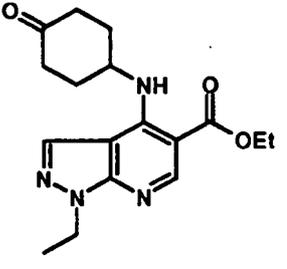
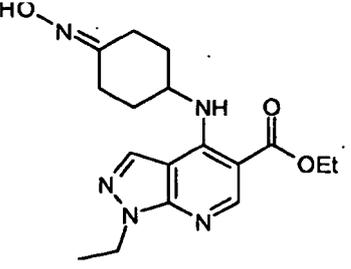
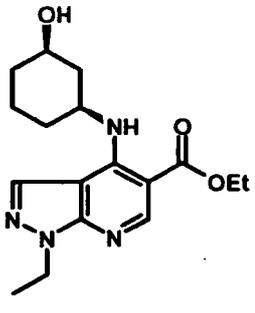
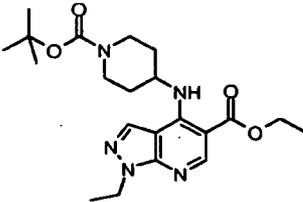


Una solución del Intermedio 62 (0,351 g) en etanol (30 ml) se añadió a paladio sobre carbono (húmedo al 5%, 0,050 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró

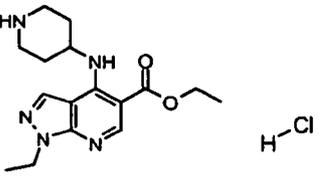
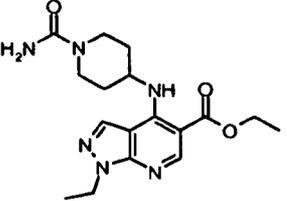
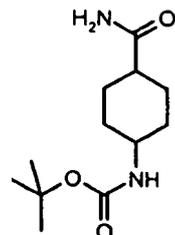
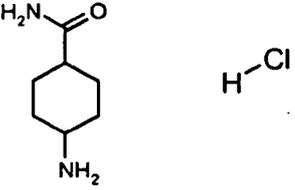
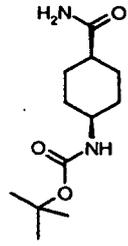
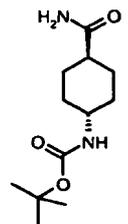
a través de un filtro de fibra de vidrio y a través de celite, que después se lavó con etanol (50 ml). Los filtrados combinados y los lavados se concentran al vacío para dar Intermedio 63.

| Número de Intermedio Opcional | Estructura del Compuesto | Una o dos referencias publicadas posibles (por ejemplo, referencia sintética) o una posible fuente del compuesto |
|-------------------------------|--|--|
| 100 |  <p style="text-align: center;"><chem>Nc1ccoc1</chem> NH₂.HCl</p> | Intermedio 8A del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited) |
| 101 |  <p style="text-align: center;"><chem>CC(=O)Nc1ccc(N)cc1</chem> , por ejemplo, como sal HCL</p> | Intermedio 6 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited), que se refiere al documento WO 00 /42011 |
| 102 |  | El Intermedio 32 y/o el Ejemplo 3 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited); o El Intermedio 4 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |
| 103 |  | Intermedio 5 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |
| 104 |  | Ejemplo 207 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited); o Intermedio 6 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |

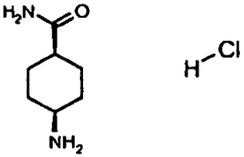
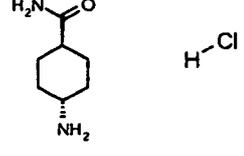
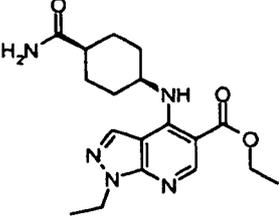
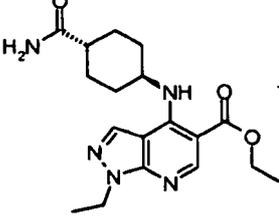
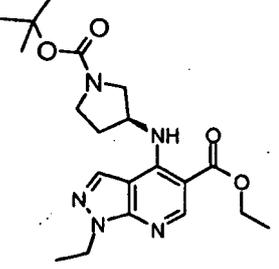
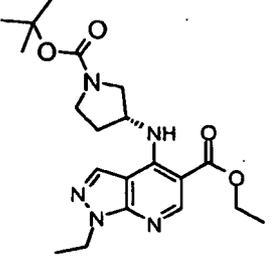
(cont.)

| Número de Intermedio Opcional | Estructura del Compuesto | Una o dos referencias publicadas posibles (por ejemplo, referencia sintética) o una posible fuente del compuesto |
|-------------------------------|---|--|
| 105 |  | Ejemplo 204 del intermedio WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited) |
| 106 |  | Ejemplo 205 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited) |
| 107 |  | Ejemplo 652 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited) |
| 108 |  <p data-bbox="469 1727 1007 1758">[grupo cis-(3-hidroxiciclohex-1-il)amino, racémico]</p> | Intermedio 12 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |
| 109 |  | Intermedio 102 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |

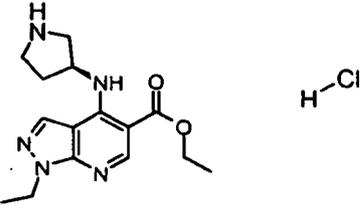
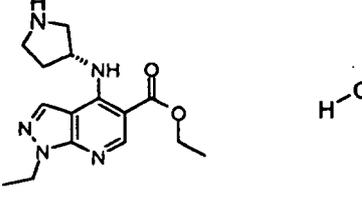
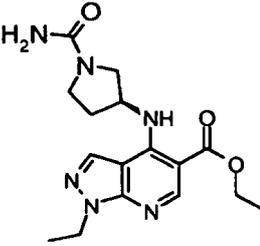
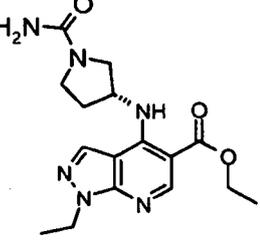
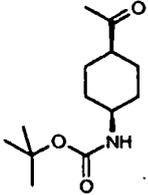
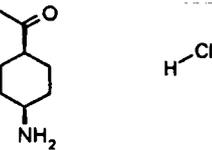
(cont.)

| Número de Intermedio Opcional | Estructura del Compuesto | Una o dos referencias publicadas posibles (por ejemplo, referencia sintética) o una posible fuente del compuesto |
|-------------------------------|---|--|
| 110 |  | Intermedio 103 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |
| 111 |  | Intermedio 104 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |
| 112 |  | Intermedio 112 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |
| 113 |  | Intermedio 113 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |
| 114 |  | Intermedio 114 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |
| 115 |  | Intermedio 115 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |

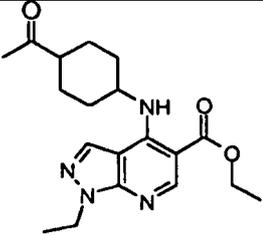
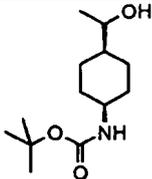
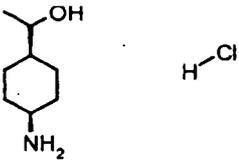
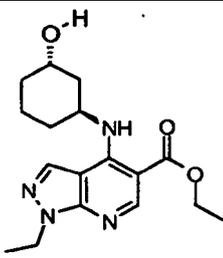
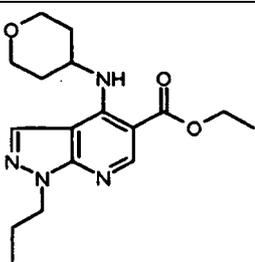
(cont.)

| Número de Intermedio Opcional | Estructura del Compuesto | Una o dos referencias publicadas posibles (por ejemplo, referencia sintética) o una posible fuente del compuesto |
|-------------------------------|---|--|
| 116 |  | Intermedio 116 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |
| 117 |  | Intermedio 117 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |
| 118 |  | Intermedio 118 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |
| 119 |  | Intermedio 119 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |
| 120 |  | Intermedio 146 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |
| 121 |  | Intermedio 147 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |

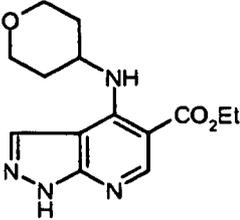
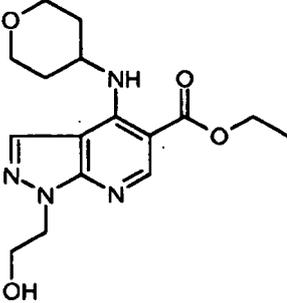
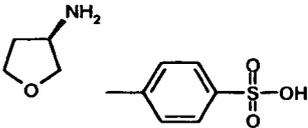
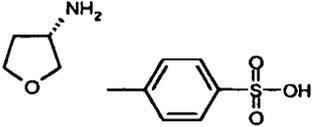
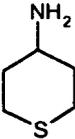
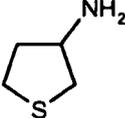
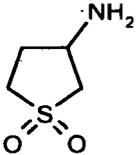
(cont.)

| Número de Intermedio Opcional | Estructura del Compuesto | Una o dos referencias publicadas posibles (por ejemplo, referencia sintética) o una posible fuente del compuesto |
|-------------------------------|---|--|
| 122 |  | Intermedio 148 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |
| 123 |  | Intermedio 149 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |
| 124 |  | Intermedio 150 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |
| 125 |  | Intermedio 151 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |
| 126 |  | Intermedio 155 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |
| 127 |  | Intermedio 156 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |

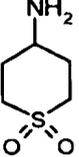
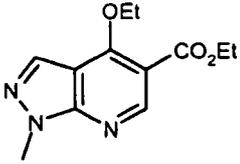
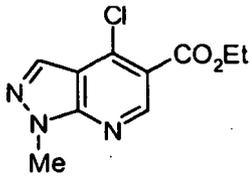
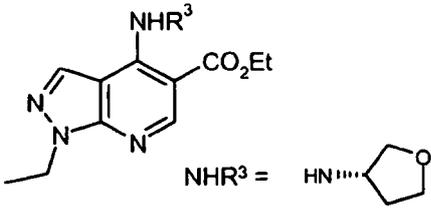
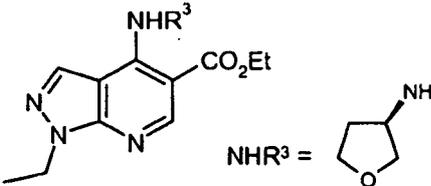
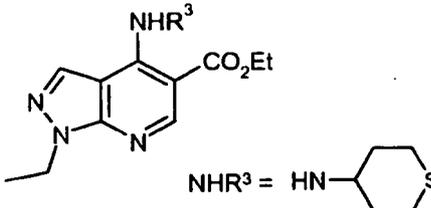
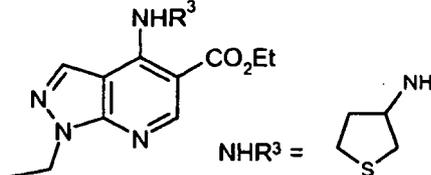
(cont.)

| Número de Intermedio Opcional | Estructura del Compuesto | Una o dos referencias publicadas posibles (por ejemplo, referencia sintética) o una posible fuente del compuesto |
|-------------------------------|--|---|
| 128 |  <p>(mezcla de isómeros <i>cis</i> y <i>trans</i>)</p> | Intermedio 157 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |
| 129 |  | Intermedio 159 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |
| 130 |  | Intermedio 160 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |
| 131 |  <p>[contiene grupo <i>trans</i>-(3-hidroxiciclohex-1-il)amino, racémico]</p> | Intermedio 161 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |
| 132 |  | Ejemplo 185 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited); o Intermedio 171 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited) |

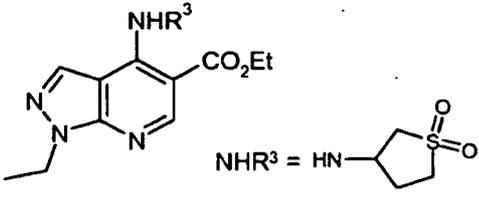
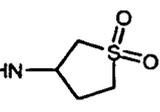
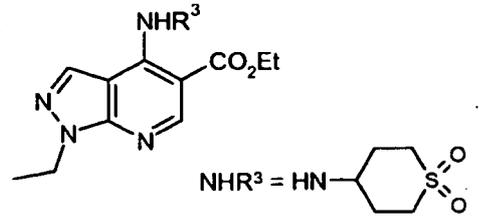
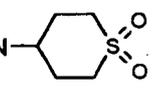
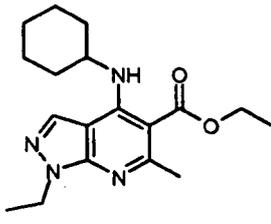
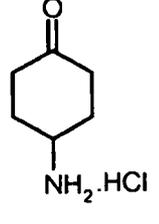
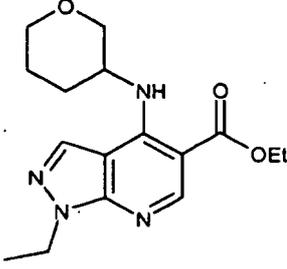
(cont.)

| Número de Intermedio Opcional | Estructura del Compuesto | Una o dos referencias publicadas posibles (por ejemplo, referencia sintética) o una posible fuente del compuesto |
|-------------------------------|---|---|
| 133 |  | Ejemplo 20 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited) |
| 134 |  | Ejemplo 186 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited) |
| 135 |  | Fluka Chemie AG, Alemania (CAS 111769-27-8) |
| 136 |  | E. Merck, Alemania; o E. Merck (Merck Ltd), Hunter Boulevard, Magna Park, Lutterworth, Leicestershire LE17 4XN, Reino Unido (CAS 104530-80-5) |
| 137 |  | Intermedio 11 del documento WO 2004/024728 A2, y opcionalmente referencias citadas en el mismo |
| 138 |  | Intermedio 12 del documento WO 2004/024728 A2 y opcionalmente referencias citadas en el mismo |
| 139 |  | Sigma Aldrich Library of Rare Chemicals (SALOR) (CAS-6338-70-1) |

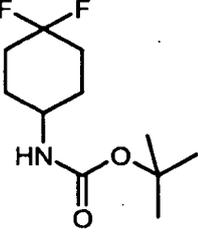
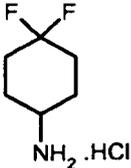
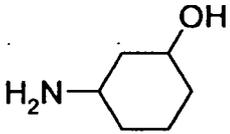
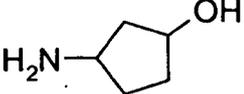
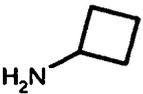
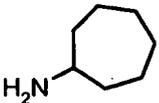
(cont.)

| Número de Intermedio Opcional | Estructura del Compuesto | Una o dos referencias publicadas posibles (por ejemplo, referencia sintética) o una posible fuente del compuesto |
|-------------------------------|---|--|
| 140 |  | Intermedio 14 del documento WO 2004/024728 A2, y opcionalmente referencias que se citan en el mismo |
| 141 |  | Intermedio 3 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited) |
| 142 |  | Intermedio 25 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited) |
| 143 |  | Ejemplo 8 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited) |
| 144 |  | Ejemplo 9 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited) |
| 145 |  | Ejemplo 10 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited) |
| 146 |  | Ejemplo 11 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited) |

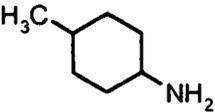
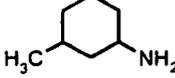
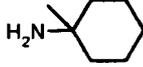
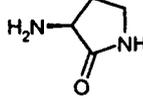
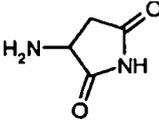
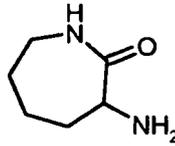
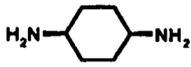
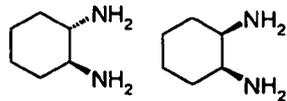
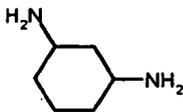
(cont.)

| Número de Intermedio Opcional | Estructura del Compuesto | Una o dos referencias publicadas posibles (por ejemplo, referencia sintética) o una posible fuente del compuesto |
|-------------------------------|---|--|
| 147 |  <p style="text-align: center;">NHR³ = HN-</p> | Ejemplo 13 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited) |
| 148 |  <p style="text-align: center;">NHR³ = HN-</p> | Ejemplo 14 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited) |
| 149 |  | Ejemplo 190 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited) |
| 150 |  <p style="text-align: center;">NH₂·HCl</p> | Intermedio 54 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited) |
| 151 |  | Intermedio 58A del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited) |

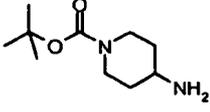
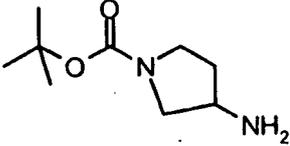
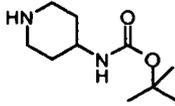
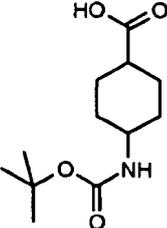
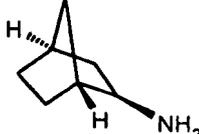
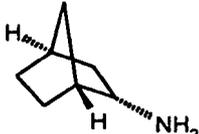
(cont.)

| Número de Intermedio Opcional | Estructura del Compuesto | Una o dos referencias publicadas posibles (por ejemplo, referencia sintética) o una posible fuente del compuesto |
|-------------------------------|--|--|
| 152 |  <p>[muestra que contiene (4-fluoro-3-ciclohexen-1-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo como una impureza]</p> | Intermedio 62 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited) |
| 153 |  <p>[muestra que contiene 4-fluoro-3-ciclohexen-1-amina} como una impureza]</p> | Intermedio 63 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited) |
| 154 |  <p>como el Intermedio 154, pero el isómero racémico <i>cis</i>, es decir <i>cis</i>-(3-hidroxiciclohex-1-il)-amina</p> | AB Chem, Inc., Canadá (mezcla de <i>cis</i> and <i>trans</i>); or <i>J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1</i> , 1994, 537 |
| 155 | como Intermedio 154, pero isómero <i>cis</i> racémico, es decir <i>cis</i> -(3-hidroxiciclohex-1-il)-amina racémica | <i>J. Chem. Soc., Perkin Trans 1</i> , 1994, 537 (desvela una mezcla 3,3:1 de <i>cis:trans</i>) |
| 156 |  | Aldrich; o TCI-America |
| 157 |  | Patente de Estados Unidos 4.219.660 |
| 158 |  | Aldrich |
| 159 |  | Aldrich |

(cont.)

| Número de Intermedio Opcional | Estructura del Compuesto | Una o dos referencias publicadas posibles (por ejemplo, referencia sintética) o una posible fuente del compuesto |
|-------------------------------|--|--|
| 160 |  | Aldrich |
| 161 |  | Pfaltz-Bauer |
| 162 |  | <i>J. Org. Chem.</i> , 1985, 50 (11), 1859 |
| 163 |  | documento WO 99/12933 |
| 164 |  | documento EP 1188744 |
| 165 |  <p>(3-Aminoazepan-2-ona)</p> | Sigma-Aldrich Company Ltd |
| 166 * |  | <i>J. Med. Chem.</i> , 1994, 37 (17), 2360 |
| 167 * |  | Aldrich |
| 168 * | <p>(isómero <i>trans</i>, por ejemplo, opcionalmente racémico)</p>  | Aldrich |
| 169 * | | Aldrich |
| 170 * |  | Peakdale Molecular Ltd |

(cont.)

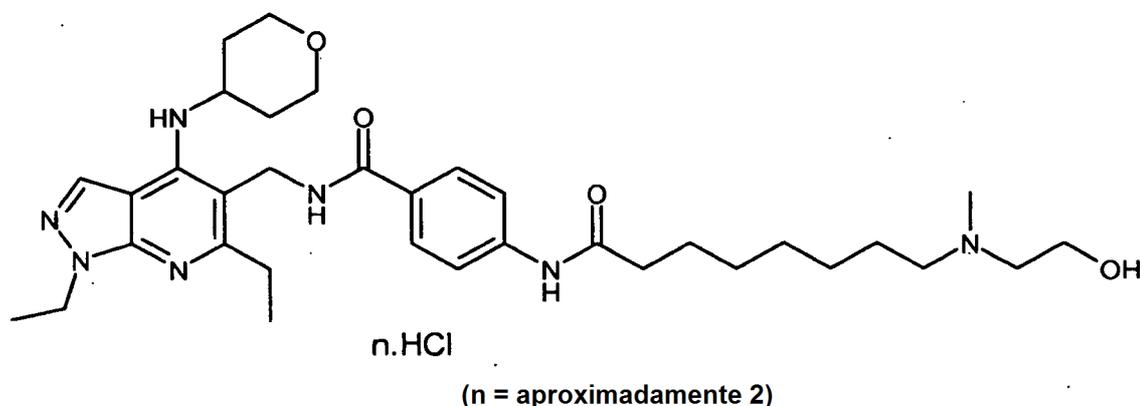
| Número de Intermedio Opcional | Estructura del Compuesto | Una o dos referencias publicadas posibles (por ejemplo, referencia sintética) o una posible fuente del compuesto |
|-------------------------------|---|--|
| 171 |  <p>4-amino-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo</p> | AstaTech |
| 172 |  | |
| 173 |  <p>4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo</p> | Syngene o AstaTech |
| 174 |  <p>ácido 4-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)ciclohexanocarboxílico</p> | Fluka |
| 175 |  | Aldrich |
| 176 |  | Aldrich |

EJEMPLOS**Tabla de Ejemplos**

| Ejemplo Nº | Nombre |
|------------|---|
| 1A1 | diclorhidrato de <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)-amino}benzamida |
| 1A2 | monoclorhidrato de <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>fc</i>]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)-amino}benzamida |
| 1A3 | monoclorhidrato <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)-amino}benzamida (recristalizado) |
| 1B | <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1-/ <i>i</i> -pirazolo[3,4- <i>fc</i>]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino}benzamida |
| 1C | trifluoroacetato de <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino}benzamida (sal) |
| 1D | monobromhidrato de <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino}benzamida |
| 1E | hemisuccinato <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino}benzamida |
| 1F | hemifumarato de <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino}benzamida |
| 1G | mono xinafoato (mono-1-hidroxí-2-naftoato) de <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino}benzamida |
| 1H1 y 1H2 | fosfato de <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino}benzamida |
| 1J1 y 1J2 | mono-(+)-canforsulfonato de <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino}benzamida |
| 3 | trifluoroacetato de 4-[(1,6-dietil-5-[[4-({8-[(2 <i>R</i>)-2-[(metiloxi)metil]-1-pirrolidinil]octanoil)amino]fenil]carbonil)amino]metil]-1-/ <i>i</i> -pirazolo[3,4- <i>fc</i>]piridin-4-il)amino]-1-piperidinacarboxamida |
| 4 | trifluoroacetato de 4-[(1,6-dietil-5-[[4-({8-[(2 <i>S</i>)-2-[(metiloxi)metil]-1-pirrolidinil]octanoil)amino]fenil]carbonil)amino]metil]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>fc</i>]piridin-4-il)amino]-1-piperidinacarboxamida |
| 9 | trifluoroacetato (sal) de 4-({[1,6-dietil-5-[[4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino]fenil]carbonil)amino]metil]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-4-il)amino]-1-piperidinacarboxamida |
| 11 | trifluoroacetato de <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2 <i>R</i>)-2-[(metiloxi)metil]-1-pirrolidinil]octanoil)amino}benzamida |
| 12 | trifluoroacetato de <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2 <i>S</i>)-2-[(metiloxi)metil]-1-pirrolidinil]octanoil)amino}benzamida |
| 17 | sal formiato de <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il] metil}-4-{{8-(4-morfolinil)octanoil)amino}benzamida |
| 18 | sal formiato o <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il] metil}-4-{{8-(1-pirrolidinil)octanoil)amino}benzamida |
| 19 | sal formiato de <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> pirazolo[3,4- <i>b</i>]pirid in-5-il] metil}-4-[4-({4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]butil}oxi)butil]benzamida |
| 20 | sal formiato de <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il] metil}-4-(4-{{4-(4-morfolinil)butil}oxi)butil}benzamida |

(cont.)

| Ejemplo N° | Nombre |
|------------|---|
| 21 | sal formiato de <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]-metil}-4-[[4-(1-pirrolidinil)butil]oxi]butil}benzamida |
| 22 | sal formiato de 4-[(1,6-dietil-5-[[[4-[4-((2-hidroxietyl)(metil)amino)butil]oxi]butil]fenil]carbonil)amino]metil]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-4-il)amino]-1-piperidinacarboxamida |
| 23 | sal formiato de 4-((1,6-dietil-5-[[[4-(4-[[4-(4-morfolinil)butil]oxi]butil]fenil]carbonil)amino]metil]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-4-il)amino)-1-piperidinacarboxamida |
| 23A | 4-((1,6-dietil-5-[[[4-(4-[[4-(4-morfolinil)butil]oxi]butil]fenil]carbonil)amino]metil]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-4-il)amino)-1-piperidinacarboxamida |
| 24 | sal formiato de 4-((1,6-dietil-5-[[[4-(4-[[4-(1-pirrolidinil)butil]oxi]butil]fenil]carbonil)amino]metil]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-4-il)amino)-1-piperidinacarboxamida |
| 25 | sal formiato de <i>N</i> -{[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil]-4-((8-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]octanoil)amino)benzamida |
| 26 | sal formiato de <i>N</i> -{[1-etil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil]-4-((8-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]octanoil)amino)benzamida |
| 27 | <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil]-4-[8-(4-morfolinil)octil]benzamida |
| 28 | <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil]-4-(8-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]octil)benzamida |
| 29 | <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil]-3-((8-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]octanoil)amino)benzamida |
| 30 | <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil]-2-((8-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]octanoil)amino)benzamida |
| 31 | <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil]-4-((6-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]hexanoil)amino)benzamida |
| 32 | <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil]-4-((7-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]heptanoil)amino)benzamida |
| 33 | <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil]-4-((10-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]decanoil)amino)benzamida |
| 34 | <i>N</i> -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil]-4-((11-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]undecanoil)amino)benzamida |

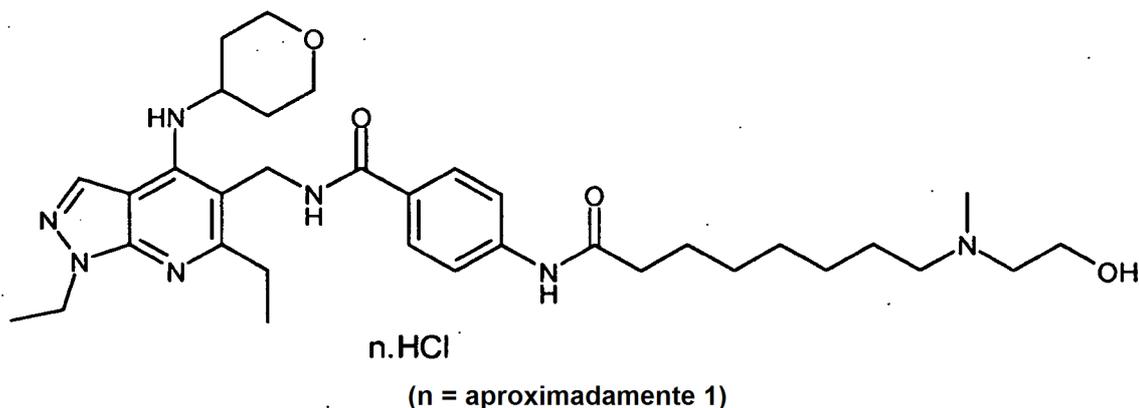
Ejemplo 1A1: Diclorhidrato de *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-((8-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)octanoil)amino)benzamida

5 A una solución de 4-((8-bromooctanoil)amino)-*N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo-[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]benzamida (0,98 g, 1,56 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 11) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,54 ml, 3,12 mmol) seguido de 2-(metilamino)etanol (0,2 ml, 2,34 mmol, disponible en el mercado de, por ejemplo, Aldrich) y la solución resultante se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió, se evaporó a sequedad y el residuo se repartió entre diclorometano (30 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml). La porción acuosa se extrajo con más diclorometano (30 ml), los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y se evaporó a sequedad para dar un aceite de color ámbar (1,3 g). El residuo se purificó pasándolo a través de un cartucho de sílice SPE de 50 g, que se cargó usando diclorometano y eluyendo con diclorometano (100 ml), metanol al 5%/diclorometano (100 ml), metanol al 10%/diclorometano (200 ml), metanol al 20%/diclorometano (200 ml), metanol 20%/trietilamina al 1%/diclorometano (200 ml) y metanol al 25%/trietilamina al 1%/diclorometano (400 ml). Las fracciones que contenían el producto (obtenidos generalmente a partir de elusión de metanol 25%/trietilamina al 1%/diclorometano) se combinaron y se evaporaron a sequedad. La co-evaporación con diclorometano y éter dietílico para retirar el exceso de trietilamina dio el producto en forma de un sólido espumoso de color crema (0,54 g). Los intentos de recristalizar la espuma en diversos disolventes incluyendo acetato de etilo, acetato de etilo/éter dietílico, isopropanol/agua y etanol/éter dietílico, no tuvieron éxito (el material no se cristalizó). Por lo tanto la espuma se disolvió en diclorometano, se trató con una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (5 ml) y se dejó permanecer a temperatura ambiente durante una noche. La evaporación del disolvente seguido de co-evaporación con éter dietílico y etanol dio una espuma. Los intentos de cristalizar esta espuma a partir de diversas combinaciones de disolventes, incluyendo éter dietílico/acetato de etilo/etanol no tuvieron éxito (el material no se cristalizó). La espuma se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (0,45 g). El análisis por CLEM mostró $MH^+ = 622$; $T_{RET} = 2,24$ min. Bajo el microscopio este material parecía que se había cristalizado parcialmente.

El espectro de RMN 1H para ésta o una muestra similar del compuesto del título fue como se indica a continuación: RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (delta) ppm 13,90 (1 H, s a), 10,27 (1 H, s.), 9,63 (1 H, s a), 9,22 (1 H, s a), 9,14 (1 H, s a), 8,40 (1 H, s a), 7,87 (2 H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,71 (2 H, d, $J = 8,5$ Hz), 5,31 (1 H, s a), 4,49 - 4,62 (4 H, m), 4,24 - 4,39 (1 H, m), 3,90 (2 H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,72 (2 H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,62 (2 H, t, $J = 11,0$ Hz), 2,91 - 3,28 (6 H, m), 2,74 (3 H, d, $J = 4,5$ Hz), 2,34 (2 H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,95 (2 H, d, $J = 12,0$ Hz), 1,54 - 1,77 (6 H, m), 1,37 (3 H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,25 - 1,33 (9 H, m).

Se cree que este compuesto es la sal clorhidrato, por ejemplo, basado en una comparación de su espectro de RMN 1H con aquel del Ejemplo 1A2 (por ejemplo, que se indica a continuación).

35 **Ejemplo 1A2: Monoclorhidrato de *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo(3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-((8-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)octanoil)amino)benzamida**



Se cargó *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-((8-[(2-hidroxi-etil)(metil)amino]octanoil)amino)benzamida (la "base libre", 20,3 g, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Ejemplo 1B) en un reactor de laboratorio de temperatura controlada por camisa calefactora de 500 ml y se suspendió en isopropanol (203 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de suspensión se agitó y se calentó de 21 °C a 65 °C durante 40 minutos (el material de partida se disolvió a aproximadamente 60 °C) y cuando estuvo a 65 °C, la mezcla se trató con ácido clorhídrico concentrado (2,82 ml, 1,05 equivalentes). Este ácido se aclaró en el recipiente con más isopropanol (5 ml).

La temperatura se ajustó a 56 °C y después se añadieron semillas de clorhidrato de *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-((8-[(2-hidroxi-etil)(metil)amino]octanoil)amino)benzamida (aproximadamente 2 mg) (por ejemplo, monoclóridato o diclorhidrato). Después de enfriar a 51 °C durante 1,25 h, el lote se mantuvo a 51 °C durante 5 minutos y después se enfrió a 0-2 °C durante aproximadamente 2 horas. La cristalización sucedió durante este periodo de refrigeración. La suspensión se mantuvo a aprox. 0-2 °C durante aproximadamente una hora y después se calentó a 45 °C (temperatura de camisa calefactora) durante 2 horas y después se enfrió a 0 °C durante 2 horas. Este "ciclo de temperaturas" se repitió tres veces más, antes de mantenerlo a 0 °C durante muy aproximadamente de media hora a uno hora. El lote se filtró y el sólido se lavó con isopropanol (2 x 30 ml) frío (aprox. 5 °C) y se secó al vacío a 40-45 °C para dar el compuesto del título en forma de un sólido (17,5 g).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (delta) ppm 10,31 (s, 1 H), 10,01 (s a, 1 H), 8,86 (s a, 1 H), 8,02 (s a, 1 H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,19 (s a, 1 H), 5,30 - 5,35 (m, 1 H), 4,53 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,30 - 4,39 (m, 2 H), 4,12 (s a, 1 H), 3,85 - 3,90 (m, J = 11,0 Hz, 2 H), 3,71 - 3,78 (m, J = 4,9 Hz, 2 H), 3,53 - 3,59 (m, J = 11,0, 11,0 Hz, 2 H), 2,91 - 3,24 (m, 6 H), 2,73 (s, 3 H), 2,32 - 2,37 (m, 2 H), 1,89 - 1,94 (m, J = 12,2 Hz, 2 H), 1,488 1,73 (m, 6 H), 1,25 - 1,34 (m, 12 H).

Se cree que este compuesto es la sal monoclóridato, basándose, por ejemplo en una comparación de su espectro RMN ¹H con el del Ejemplo 1A1 (por ejemplo, el que se indica a continuación).

También se cree que existen al menos dos formas sólidas (por ejemplo, cristalinas) del monoclóridato de *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-((8-[(2-hidroxi-etil)(metil)amino]octanoil)amino)benzamida, siendo una primera forma sólida (por ejemplo, cristalina) (llamada "Forma 1") una forma sólida sustancialmente anhidra preferida (por ejemplo, cristalina) (llamada "anhidrato") y siendo una segunda forma sólida (por ejemplo, cristalina) (llamada "Forma 2") una forma sólida hidratada menos preferida (por ejemplo, cristalina) (llamada "hidrato"). La sal monoclóridato sólida (por ejemplo, cristalina) preparada en la síntesis descrita anteriormente (Ejemplo 1A2) se cree que es sustancialmente el anhidrato de la Forma 1.

Una muestra de anhidrato de la Forma 1 de monoclóridato de *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-((8-[(2-hidroxi-etil)(metil)amino]octanoil)amino)benzamida, preparada en la síntesis descrita anteriormente (Ejemplo 1A2), tiene sustancialmente las siguientes características de difracción de polvo de rayos X (XRPD). Los datos de difracción de polvo de rayos X (XRPD) se adquirieron en un difractómetro de polvo de PANalytical X.Pert Pro, modelo PW3040/60, número de serie DY1850, usando un detecto XCelerator. Las condiciones de adquisición fueron: radiación: Cu Kα (cobre K-alfa), voltaje del generador: 40 kV, corriente del generador: 45 mA, ángulo de inicio: 2,0 °2θ, ángulo final: 40,0 °2θ, tamaño de etapa: 0,0167 °2θ, tiempo por etapa: 31,75 segundos. La muestra se preparó montando unos pocos miligramos de muestra en una placa (placas) de oblea de Si (fondo cero), dando como resultado una capa fina de polvo. Se muestran posiciones de pico de XRPD características (ángulos) y espaciamentos de *d* calculados para el anhidrato de la Forma 1 monoclóridato, calculados a partir de los datos en bruto usando software de Highscore, en la siguiente tabla, con un margen de error de aproximadamente ± 0,1 °2θ para cada una de las asignaciones de pico:

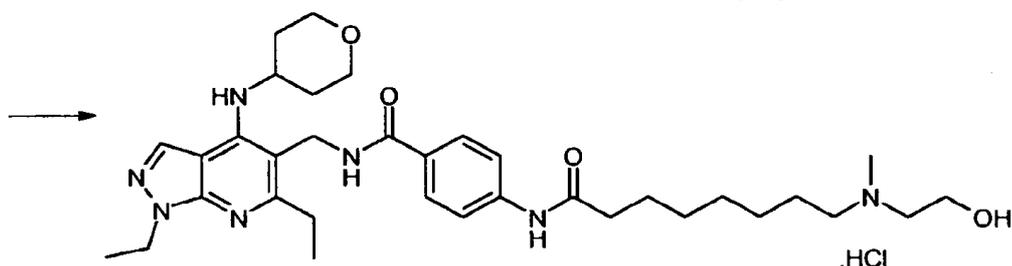
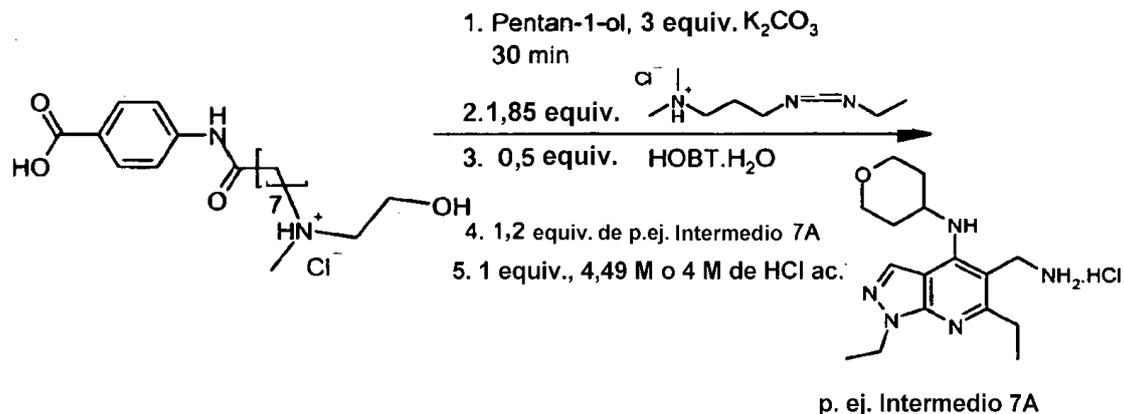
| grados 2 θ (2-theta) | espaciamiento de d en Å (Ångstrom) aproximado |
|-----------------------------|---|
| 5,1 | 17,3 |
| 7,8 | 11,4 |
| 10,3 | 8,6 |
| 10,7 | 8,3 |
| 14,3 | 6,2 |
| 15,2 | 5,8 |
| 17,5 | 5,1 |
| 18,6 | 4,8 |
| 18,8 | 4,7 |
| 19,7 | 4,5 |
| 20,3 | 4,4 |
| 21,4 | 4,1 |
| 21,9 | 4,1 |
| 22,4 | 4,0 |
| 23,1 | 3,9 |
| 23,5 | 3,8 |
| 24,0 | 3,7 |

Los siguientes cuatro picos de XRPD del anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato, de la lista anterior de picos de XRPD, se cree que distinguen el anhidrato de la Forma 1 del hidrato de la Forma 2: $5,1 \pm 0,1$ °2 θ (espaciamiento de d aprox. 17,3 Å), $10,7 \pm 0,1$ °2 θ (espaciamiento de d aprox. 8,3 Å), $23,1 \pm 0,1$ °2 θ (espaciamiento de d aprox. 3,9 Å), $23,5 \pm 0,1$ °2 θ (espaciamiento de d aprox. 3,8 Å). Los siguientes dos picos de XRPD del anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato se piensa que también distingue en parte este anhidrato de la Forma 1 del hidrato de Forma 2, pero existen salientes o picos de baja intensidad de otra forma bastante cerca que hace que estos picos se distingan algo menos que los cuatro picos anteriores: $10,3 \pm 0,1$ °2 θ (espaciamiento de d aprox. 8,6 Å), $17,5 \pm 0,1$ °2 θ (espaciamiento de d aprox. 5,1 Å).

El espectro IR (infrarrojo) del producto sólido, el anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato, se registró usando un espectrómetro Nicolet Avatar 360 FT-IR equipado con un accesorio de ATR diamond/ZnSe. Los datos de FT-IR se registraron durante 64 barridos una resolución de 4 cm⁻¹. Para el producto de anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato, se observaron bandas de IR de forma sólida en: 3252, 2938, 2857, 1688, 1639, 1598, 1571, 1526, 1503, 1437, 1407, 1355, 1304, 1254, 1185, 1162, 1139, 1123, 1086, 1035, 1014, 988, 964, 860, 820 y 770 cm⁻¹ (con alguna variación o error posibles para cada pico, por ejemplo de ± 2 cm⁻¹ ó ± 1 cm⁻¹). Se cree que el espectro IR de la forma sólida del anhidrato de la Forma 1 de monoclóhidrato incluye una banda característica en 1639 (± 2 ó ± 1) cm⁻¹. En comparación, una muestra de forma sólida (no preparada en este Ejemplo) del hidrato de Forma 2 de monoclóhidrato parece incluir una banda característica en aprox.. 1623 (± 2 ó ± 1) cm⁻¹.

Ejemplo 1A2 (Preparación alternativa N° 1, Procedimiento de Planta): Monoclóhidrato de N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-{8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil}amino)benzamida (n = 1)

La sal monoclóhidrato puede prepararse directamente a partir de monoclóhidrato de 5-(aminometil)-1,6-dietil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina, por ejemplo, Intermedio 7A. Por ejemplo, puede usarse los siguientes procedimientos, en planta:



Ejemplo 1A2 (preparación alternativa N° 1, procedimiento de planta)

Resumen del Procedimiento de Planta

La siguiente reacción se realizó en una atmósfera de nitrógeno, en planta. Todos los pesos, volúmenes y equivalentes se refieren al monoclóhidrato de 5-(aminometil)-1,6-dietil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina.

5

10

15

20

25

30

35

A n-pentanol agitado (pentan-1-ol, 15 vol, 105 l) en un reactor alineado de vidrio a 18 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió cloruro de hidrógeno del ácido 4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzoico (0,95 en peso, 6,65 kg) (por ejemplo, que puede ser como se ha preparado en el Intermedio 39A o puede encargarse especialmente a Sigma-Aldrich) y carbonato potásico [tamaño de partícula de malla 325 (un buen tamaño fino de partícula), 1,02 en peso, 7,14 kg]. Después de agitar a 90 rpm durante 10 minutos a 20 ± 5 °C, se añadieron secuencialmente clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (0,87 en peso, 6,09 kg), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT.H₂O) (0,19 en peso, 1,33 kg) y monoclóhidrato de 5-(aminometil)-1,6-dietil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina (1 en peso, 7,0 kg) (por ejemplo, que es preferentemente, sustancialmente como se ha preparado en el Intermedio 7A). La mezcla de reacción heterogénea se calentó a 20 ± 5 °C y se agitó a 90-160 rpm en una atmósfera de nitrógeno a 20 ± 5 °C durante 9 horas 20 minutos (90 minutos a 90 rpm, 90 minutos a 125 rpm y 6 horas 20 minutos a 160 rpm). Se añadió agua (10 vol, 70 l) y la mezcla se agitó durante 16 minutos mientras se mantenía la temperatura de baño actual; las fases se dejaron reposar durante 15 minutos y se separaron. A la fase orgánica superior se le añadió una solución acuosa al 32% en p/p de hidróxido sódico (2,5 en peso, 17,5 kg) durante un periodo de 37 minutos, mientras se mantenían los contenidos del reactor a 20 ± 5 °C. Después, la mezcla se calentó a 45 ± 5 °C y se agitó a 75 rpm a 45 ± 5 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 20 ± 5 °C y se añadió agua (8 vol, 56 l). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se dejó reposar durante 15 minutos. La fase acuosa inferior se retiró y la fase orgánica restante se mantuvo durante una noche sin agitación. Se añadió una solución acuosa al 6,5% en p/p de cloruro sódico (10,4 en peso, 72,8 kg) a la fase orgánica. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (17% en p/p) durante 83 minutos, mientras se mantenían los contenidos del reactor a 20 ± 5 °C, usando una cantidad de ácido clorhídrico acuoso al 17% en p/p (por ejemplo, de aproximadamente 7,0 kg a aproximadamente 19,20 kg) para asegurarse de que el pH se juste finalmente a $5,75 \pm 0,25$, evitándose un pH final de menos de 5,5 para minimizar la pérdida del producto (como clorhidrato) en la fase acuosa. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se dejó reposar durante 30 minutos. La fase orgánica se separó, se agitó con una solución acuosa al 4% de hidróxido sódico (10,4 en peso, 72,8 kg) durante 15 minutos mientras se mantenía la temperatura actual del baño y se dejó reposar durante 30 minutos. La fase acuosa inferior se retiró. Se añadió agua (10 vol, 70 l) a la fase orgánica y se agitó durante al menos 15 minutos mientras se mantenía la temperatura actual del baño. Después se desconectó el agitador. Los contenidos del reactor se calentaron a 25 ± 5 °C, se dejaron reposar durante 30 minutos y después se enfriaron a 20 ± 5 °C. La fase acuosa inferior se retiró. La fase orgánica se transfirió desde el reactor, el reactor se lavo con n-pentanol (pentan-1-ol, 2 vol, 14 l) y la mezcla orgánica combinada se filtró para retirar cualquier materia insoluble mientras se devolvía al reactor. La mezcla orgánica se dejó reposar durante

aproximadamente 1 hora, tiempo después del cual la fase acuosa formada se retiró. La fase orgánica separada se dejó reposar durante una noche, tiempo después del cual una fase acuosa inferior formada se retiró. Se obtuvo un rendimiento de solución en la solución orgánica usando un sistema de HPLC calibrado y se ácido clorhídrico acuoso 4,49 M (1 equivalente, 3,80 kg), manteniendo los contenidos del reactor a 20 ± 5 °C. La mezcla se concentró al vacío a 10 volúmenes (70 l), por destilación al vacío a aproximadamente de -0,901 a -0,912 barg, a temperatura internas partiendo de 46,5 °C y aumentando a aproximadamente 78 °C (temperatura de la camisa térmica 60 °C, aumentando a 90 °C y aumentando de nuevo a 100 °C). Después, la mezcla se ajustó a 85 ± 5 °C a una presión atmosférica de nitrógeno. Se añadió una suspensión de cristales de siembra (0,007 kg, 0,001 en peso) de monoclóhidrato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida (preferentemente el anhidrato de la Forma 1 del mismo) en *n*-pentanol (pentan-1-ol, 0,07 l, 0,01 vol). La mezcla se enfrió a 60 ± 5 °C, se agitó durante 2 horas a 60 ± 5 °C y después se ajustó a 55 ± 5 °C. Se añadió *tert*-butil metil éter (TBME) (4,3 vol, 30,1 l) durante 5 minutos, manteniendo los contenidos del reactor a 50 ± 5 °C. La mezcla resultante se enfrió a 20 ± 5 °C durante aproximadamente 1 hora y después se agitó durante aproximadamente 14 horas a 20 ± 5 °C. La suspensión resultante se filtró de 0,5 a 1 barg de presión de nitrógeno, usando un paño de filtro de 20 micras. el reactor y después la torta de filtro se lavaron con *n*-pentanol (pentan-1-ol, 2,5 vol, 17,5 l) y después la torta de filtro se lavó TBME (2,5 vol, 17,5 l), estando los lavados de la torta de filtro de 0,5 a 1 barg de presión de nitrógeno. El disolvente residual en la torta de filtro se retiró en una presión de nitrógeno. Después, el sólido filtrado se secó a 55 ± 5 °C al vacío en un secador de bandejas al vacío en una purga de nitrógeno de 5 l/min hasta que el producto alcanzó una temperatura constante durante al menos 4 horas y después se enfrió a < 30 °C, produciendo el producto deseado monoclóhidrato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida.

El compuesto sólido que puede prepararse mediante la preparación alternativa N° 1 anterior (Procedimiento de Planta) está sustancialmente en forma del anhidrato de la Forma 1 monoclóhidrato cristalina (véase Ejemplo 1A2, primera síntesis, para la descripción de su forma).

25 *Ejemplo 1A2 preparación alternativa N° 1 - Procedimiento de Planta - Metodología por etapas detallada*

Esta reacción está para realizarse en un vaso reactor alineado de vidrio de 400 l; la reacción se realizó en una atmósfera de nitrógeno.

Todos los pesos, volúmenes y equivalentes se refieren a monoclóhidrato de 5-(aminometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina.

- 30 1. Purgar el reactor con nitrógeno
2. Añadir *n*-pentanol (pentan-1-ol, 15 vol, 105 l) al vaso reactor alineado de 400 l.
3. Activar el agitador a 90 rpm (revoluciones por minuto).
4. Enfriar los contenidos a 18 °C.
- 35 5. Cargar el reactor con cloruro de hidrógeno de ácido 4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzoico (0,95 en peso, 6,65 kg) y después carbonato potásico (tamaño de partícula de malla 325 (un buen tamaño de partícula fino), 1,02 en peso, 7,14 kg).
6. Agitar los contenidos a 20 ± 5 °C durante 10 minutos a 90 rpm.
- 40 7. Añadir clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) (0,87 en peso, 6,09 kg), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT.H₂O) (0,19 en peso, 1,33 kg) y monoclóhidrato de 5-(aminometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina (1 en peso, 7,0 kg) al reactor.
8. Calentar los contenidos del reactor a 20 ± 5 °C y después agitar los contenidos del reactor a 20 ± 5 °C durante 90 minutos a 90 rpm.
9. Ajustar la velocidad del agitador a 125 rpm y agitar los contenidos del reactor durante 90 minutos más.
- 45 10. Ajustar la velocidad del agitador a 160 rpm y agitar los contenidos de reacción heterogéneos a 20 ± 5 °C durante 6 horas 20 minutos más.
11. Añadir agua (10 vol, 70 l) al reactor.
12. Agitar los contenidos del reactor durante 16 minutos, manteniendo la temperatura del baño actual.
13. Detener el agitador y dejar que las fases de los contenidos reposen durante 15 minutos.
- 14 Retirar la fase acuosa inferior.
- 50 15. Añadir una solución acuosa al 32% en p/p de hidróxido sódico (2,5 en peso, 17,5 kg) al reactor durante un

periodo de 37 minutos, manteniendo los contenidos del reactor a 20 ± 5 °C.

16. Calentar los contenidos del reactor a 45 ± 5 °C durante un periodo de 12 minutos y agitar a 45 ± 5 °C durante 2 horas a 75 rpm.

17. Enfriar los contenidos del reactor a 20 ± 5 °C durante un periodo de 18 minutos.

5 18. Añadir agua (8 vol, 56 l) al reactor.

19. Agitar los contenidos del reactor durante 15 minutos, manteniendo la temperatura del lote actual, antes de dejar que las fases reposen durante 15 minutos.

20. Retirar la fase acuosa inferior. Los contenidos del reactor se mantienen durante una noche con el agitador apagado.

10 21. cargar el reactor con una solución acuosa al 6,5% en p/p de cloruro sódico (10,4 en peso, 72,8 kg).

22. Calibrar una sonda de pH usando tampones de pH 7,0, 2,0 y 10,0.

15 23. Añadir ácido clorhídrico acuoso al 17% en p/p al reactor en agitación durante un periodo de 83 minutos (usando una velocidad de adición lenta hacia el final de la adición), manteniendo los contenidos del reactor a 20 ± 5 °C, usando una cantidad tal de ácido clorhídrico al 17% en p/p que se asegure que el pH de los se ajuste a un pH final de $5,75 \pm 0,25$. Se evita un pH final de menos de 5,5 para minimizar la pérdida del producto (como clorhidrato) a la fase acuosa. [Nota: Si alguna fase acuosa alcalina aún está presente en o junto con la fase orgánica después de la etapa 20, por ejemplo debido a alguna formación de emulsión, y si esta fase alcalina no se separa antes de la adición de solución acuosa de cloruro sódico en la etapa 21, entonces se necesitará más cantidad que la que se necesita teóricamente de aproximadamente 7,0 kg de ácido clorhídrico al 17% en p/p, por ejemplo pueden necesitarse 19,20 kg, para conseguir un pH final de $5,75 \pm 0,25$].

20 24. Agitar los contenidos del reactor durante 30 minutos, manteniendo la temperatura del baño actual, antes de detener el agitador y dejar que las fases reposen durante 30 minutos.

25. Retirar la fase acuosa inferior.

26. Añadir una solución acuosa al 4% de hidróxido sódico (10,4 en peso, 72,8 kg) al reactor.

25 27. Agitar los contenidos del reactor durante 15 minutos, manteniendo la temperatura del baño actual, antes de detener el agitador y dejar que las fases reposen durante 30 minutos.

28. Retirar la fase acuosa inferior.

29. Añadir agua (10 vol, 70 l) al reactor.

30 30. Agitar los contenidos del reactor durante al menos 15 minutos, manteniendo la temperatura del baño actual y después detener el agitador.

31. Calentar los contenidos del reactor a 25 ± 5 °C (temperatura de la camisa térmica a 40 ± 5 °C).

32. Dejar que los contenidos del reactor reposen durante 30 minutos.

33. Enfriar los contenidos del reactor a 20 ± 5 °C durante 6 minutos.

34. Retirar la fase acuosa inferior.

35 35. Transferir la mezcla orgánica del reactor a tambores de acero poli-alineados conectados a tierra, añadir pentan-1-ol (2 vol, 14 l) al reactor y descargar estos lavados de pentan-1-ol en el tambor que contiene la mezcla orgánica. Transferir la mezcla orgánica combinada desde la parte trasera del tambor al reactor a través de un filtro, para filtrar la fase orgánica (para retirar cualquier materia insoluble).

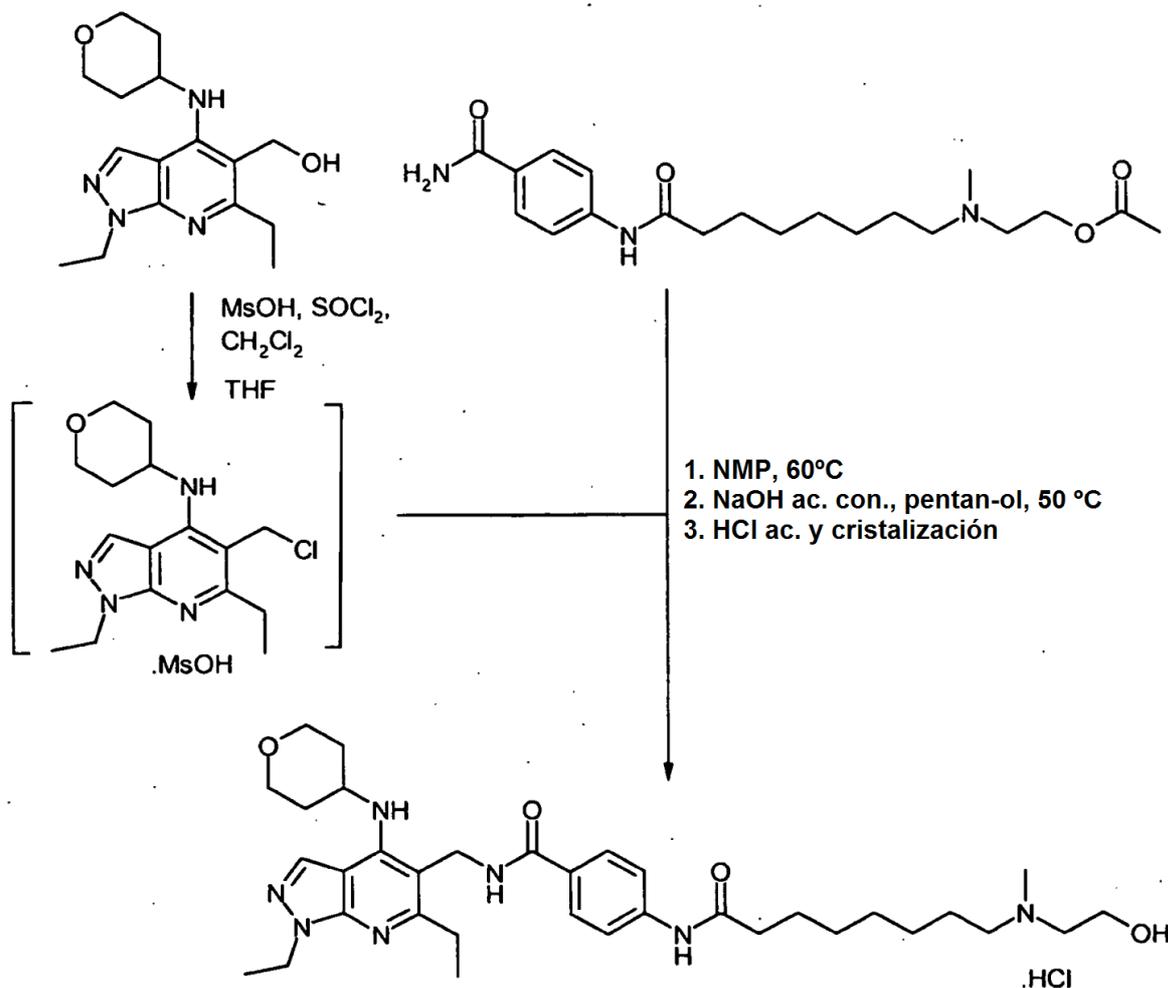
40 36. Dejar que la mezcla orgánica repose en el reactor durante aproximadamente 1 hora, para dejar que la mezcla orgánica se separe en una fase orgánica superior y una fase acuosa inferior adicional. Retirar la fase acuosa inferior.

37. Dejar que la mezcla orgánica repose durante una noche, con el agitador apagado, para permitir una separación adicional, y después retirar la fase acuosa inferior.

38. Determine la el rendimiento de la solución usando un sistema de HPLC calibrado.

45 39. Añadir ácido clorhídrico acuoso 4,49 M (3,80 kg, 1 equivalente) al reactor en agitación durante 8 minutos, manteniendo los contenidos del reactor a 20 ± 5 °C.

40. Ajustar los contenidos (aproximadamente 140 litros) del reactor a 35 °C con agitación y concentrar parcialmente los contenidos del reactor mediante destilación al vacío (momento en el que la temperatura del lote puede caer, por ejemplo, a aproximadamente 26 °C). Retirar el vacío y detener la destilación. Reestablecer el vacío con un temperatura de la camisa térmica de aproximadamente 60 °C y una temperatura interna pretendida (lote) de aproximadamente 45 °C y después concentrar los contenidos del reactor a 70 litros (10 vol) por destilación al vacío a presiones que varía entre -0,901 y -0,912 barg, y con temperaturas internas (lote) que parten de 46,5 °C y aumentan hasta 78,44 °C a 77,56 °C (temperatura de la camisa térmica 60 °C, aumentando a 90 °C y aumentando de nuevo a 100 °C).
41. Ajustar los contenidos del reactor a 85 ± 5 °C.
42. Añadir una suspensión de cristales de siembra (0,007 kg, 0,001 en peso) del anhídrido de la Forma 1 de monoclóhidrato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil}amino)benzamida en *n*-pentanol (pentan-1-ol, 0,07 l, 0,01 vol) a los contenidos del reactor.
43. Enfriar los contenidos del reactor a 60 ± 5 °C.
44. Agitar los contenidos del reactor a 60 ± 5 °C durante 2 horas a 75 rpm.
45. Ajustar los contenidos de la temperatura del reactor a 55 ± 5 °C.
46. Añadir *terc*-butil metil éter (TBME) (4,3 vol, 30,1 l) al reactor durante 5 minutos mientras se mantiene la temperatura de los contenidos del reactor a 50 ± 5 °C.
47. Enfriar los contenidos del reactor a 20 ± 5 °C durante aproximadamente 1 hora.
48. Envejecer los contenidos del reactor a 20 ± 5 °C durante aproximadamente 14 horas con agitación a 75 rpm.
49. Transferir los contenidos del reactor a un paño de filtro de 20 micrómetros, dejar que la suspensión repose durante aproximadamente 10 minutos y retirar el sólido por filtración a una presión de nitrógeno de 0,5 a 1 barg.
50. Lavar el reactor con *n*-pentanol (pentan-1-ol, 2,5 vol, 17,5 l) con agitación a 75 a 20 ± 5 °C durante 13 minutos, transferir los lavados de pentan-1-ol a la torta de filtro y lavar la torta de filtro a una presión de nitrógeno de 0,5 a 1 barg.
51. Lavar la torta de filtro con *terc*-butil metil éter (TBME) (2,5 vol, 17,5 l) a una presión de nitrógeno de 0,5 a 1 barg y soplar el disolvente de la torta en una presión de nitrógeno durante 6 minutos.
52. Transferir los sólidos filtrados húmedos a bandejas forradas de polietileno, cubrir con bolsas de muselina y colocarlos en un secador de bandejas al vacío. Secar el sólido al vacío a 55 ± 5 °C en una corriente de nitrógeno de 5 l/min hasta que la temperatura de una sonda en el producto permanezca constante durante al menos 4 horas y después enfriar el sólido a < 30 °C para dar el producto monoclóhidrato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil}amino)benzamida, sustancialmente en forma del anhídrido de la Forma 1 de monoclóhidrato del mismo.
- Cuando se realizó un procedimiento sustancialmente como se ha descrito en las etapas detalladas anteriores 1 a 52, se obtuvo un rendimiento de 9,15 kg de monoclóhidrato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil}amino)benzamida sólido, sustancialmente en forma del anhídrido de la Forma 1 de monoclóhidrato.
- Ejemplo 1A2 (Preparación alternativa N° 2): Monoclóhidrato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil}amino)benzamida**



Esta preparación representa una realización (realizaciones) de preparaciones de "Etapa 6a (cloración), Etapa 6b (acoplamiento para forma amida) y Etapa 7 (desprotección de acetilo)" del Procedimiento 1C descrito en el presenta documento. Las siguientes reacciones se realizaron en una atmósfera de nitrógeno.

- 5 Una solución de ácido metanosulfónico (0,79 ml, 11 mmol, 1 equivalente) en diclorometano seco (3,5 ml) se añadió gota a gota durante 3 minutos a una solución agitada de [1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol [3,4 g, 11 mmol, 1 equivalente, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 5 (preparación alternativa N° 2, Procedimiento de Planta)] en diclorometano seco (13,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió en un baño de agua. Una solución de cloruro de tionilo (1,1 ml, 15 mmol, 1,35 equivalentes) en diclorometano seco (3,5 ml) se añadió gota a gota mientras se mantenía la temperatura de reacción a <25 °C mediante la adición gránulos de hielo seco en el baño de agua. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 40 min.. Se cree que esta mezcla contenía sal metanosulfonato de 5-(clorometil)-1,6-dietil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina, del análisis LC durante o al final del periodo de 40 min que mostró el derivado de 5-(metoximetil)- obtenido a partir de un metanol inactivado del compuesto de 5-(clorometil)-.

Después, la mezcla de reacción se concentró a aproximadamente la mitad de su volumen original. Se añadió diclorometano seco (15 ml) y después la mezcla se evaporó al vacío a aproximadamente la mitad de su volumen original. Después, se añadió tetrahidrofurano seco (15 ml) y la mezcla se evaporó al vacío a aproximadamente 10 ml. Se añadió 2-[(8-[[4-(aminocarbonyl)fenil]amino]-8-oxooctil)(metil)amino]acetato de etilo (4 g, 11 mmol, 1 equivalente, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 55) a la solución resultante que se evaporó, retirando la mayor parte del disolvente, para formar una suspensión de jarabe. Se añadió 1-metil-2-pirrolidiona seca (NMP, 30 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3,75 horas (todo el material se disolvió cuando la temperatura alcanzó aproximadamente 50 °C). Se añadió más sal metanosulfonato de 5-(clorometil)-1,6-dietil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina (0,44 g, 1,06 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado de una manera generalmente análoga a la descrita anteriormente) y la mezcla de reacción se calentó durante 1 hora más a 60 °C y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de carbonato potásico (5% en p/v, 300 ml), después de lo cual apareció efervescencia y se y se observó desprendimiento de calor. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de isopropilo (2 x 100 ml). Los

extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml). Se añadió n-pentanol (pentan-1-ol, 34 ml). La mezcla orgánica se evaporó al vacío para retirar la mayoría del acetato de isopropilo. La solución resultante se trató con una solución acuosa de hidróxido sódico (10 M, 7 ml), se calentó a 50 °C durante 1,5 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua (28 ml) y la mezcla se agitó, se dejó reposar y las fases se separaron. La solución orgánica resultante se lavó con agua (34 ml), la mezcla bifásica se dejó reposar durante 1,5 horas y la fase acuosa se separó. La concentración del producto, *N*-[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida (la "base libre"), en la solución orgánica resultante se determinó cuantitativamente por HPLC que era de 133,6 a aproximadamente 135,4 mg/ml, con un volumen total de 43 ml, que conduce a un rendimiento estimado de la base libre de aproximadamente 5,78 g ("rendimiento de solución" estimado de aproximadamente 87,8%).

Después, se añadió ácido clorhídrico acuoso (5 M, 1,86 ml, cantidad estimada para la preparación de sal monoclóridato). La mezcla se concentró al vacío a aproximadamente 90 °C (temperatura de lote) a un volumen de aproximadamente 34 ml. (se retiraron 9,5 ml de disolvente, incluyendo aproximadamente 5,5 ml de agua como una fase inferior). Se añadió una microespátula de cristales de siembra de monoclóridato de *N*-[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida (por ejemplo, sustancialmente en forma del anhídrido de la Forma 1 anhídrido del mismo). Se sucedió la cristalización. Se retiraron al vacío 1,8 ml más de disolvente (incluyendo 0,6 ml de agua como fase inferior) a aprox. 110 °C (temperatura del baño). La solución se volvió turbia y la mezcla se enfrió a aproximadamente 90 °C (temperatura del baño). Se añadió otra microespátula de cristales de siembra. La mezcla turbia se enfrió a 60 °C y se envejeció durante 1,5 horas. Se añadió *tert*-butil metil (TBME, 14,4 ml). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente, durante 15,5 horas en total. La suspensión resultante se filtró, se lavó por desplazamiento con n-pentanol (7 ml) y después TBME (7 ml). Los disolventes residuales en la torta de filtro se retiraron por succión durante aproximadamente 15 min y después la torta de filtro húmeda de color blanco resultante (7,14 g) se secó al vacío a 70 °C durante 22,25 horas, proporcionando el producto del título, sustancialmente en forma del anhídrido de la Forma 1 de monoclóridato, en forma de un sólido de color blanco (4,75 g, peso molecular aproximado 658,3, así que aproximadamente el 65-66% de rendimiento se basó en la cantidad usada de [1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida). HPLC (gradiente de disolvente genérico de 5 min): T_{RET} aproximadamente 2,45 min. Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 622, $(M-H)^-$ 620. Un análisis preliminar sugiere una pureza de aproximadamente 97,7%.

Ejemplo 1 A3: Recristalización de anhídrido de la Forma 1 de monoclóridato de *N*-[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida

Se recristalizó anhídrido de la Forma 1 de monoclóridato de *N*-[1,6-Dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida (por ejemplo, como se ha preparado en el Ejemplo 1A2, así como la preparación en Planta alternativa N° 1 del mismo) preferentemente en n-propanol seco (por ejemplo, anhídrido). Un disolvente de cristalización alternativo adecuado es etanol anhídrido, aunque se considera que da rendimientos de cristalización menores que los del n-propanol anhídrido.

Generalmente, para la recristalización, se considera que es preferente no realizar la recristalización en un disolvente que contenga agua, para reducir el riesgo de que se forme el hidrato de Forma 2 de monoclóridato indeseado. Una posible realización del Ejemplo 1A3 es como se indica a continuación:

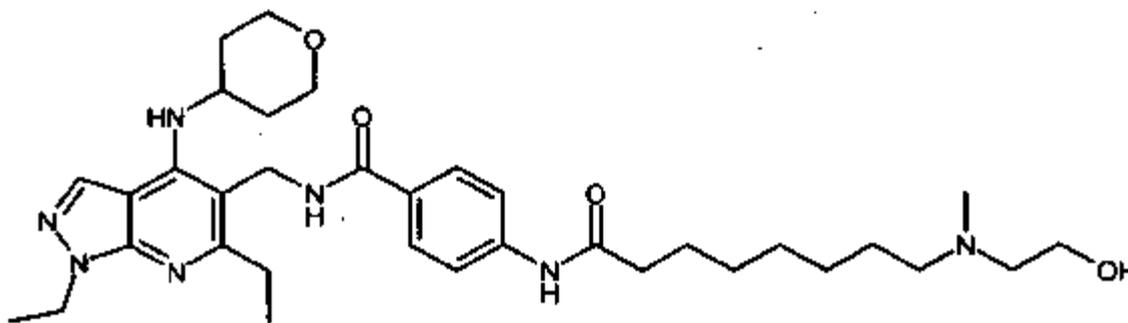
Se disolvió anhídrido de la Forma 1 de monoclóridato de *N*-[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida en aproximadamente 7 volúmenes de n-propanol anhídrido a aproximadamente 85 °C, por ejemplo, en una atmósfera de nitrógeno. La temperatura se ajustó a aproximadamente 70 °C. La mezcla se sembró con una pequeña cantidad de producto de anhídrido de la Forma 1 de monoclóridato de *N*-[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida. Después, la mezcla se mantuvo a 70 °C durante aproximadamente dos horas (por ejemplo, con agitación), se enfrió a 0 °C durante aproximadamente 3 a 16 horas (por ejemplo, durante aproximadamente 12 horas) (por ejemplo, con agitación), se envejeció a 0 °C durante aproximadamente 2 h a aproximadamente 8 horas (por ejemplo, con agitación) y el producto sólido resultante se separó por filtración. El producto sólido filtrado puede secarse opcionalmente al vacío con calentamiento por ejemplo a 55 ± 5 °C.

Ejemplo 1A3 (preparación alternativa): Recristalización de anhídrido de la Forma 1 de monoclóridato de *N*-[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida

Se añadió n-propanol (propan-1-ol, 7,8 l, 6 vol) a anhídrido de la Forma 1 de monoclóridato de *N*-[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida (1,304 kg, 1 en peso, que por ejemplo puede prepararse como en el Ejemplo 1A2 (Preparación alternativa N° 1, Procedimiento de Planta) o Ejemplo 1A2 (Preparación alternativa N° 2)), en un primer recipiente y la suspensión resultante se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 ± 3 °C (por ejemplo, 90-92 °C) hasta que se alcanzó la disolución completa del sólido. Después, la solución resultante (que

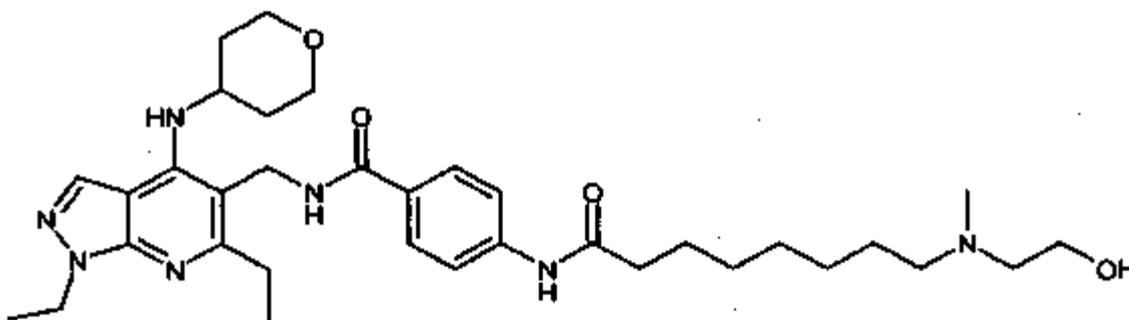
había alcanzado 96 °C) se transfirió durante aproximadamente 20 minutos a través de un filtro de 5 micras a una segundo recipiente pre-calentado a 85 ± 3 °C una en atmósfera de nitrógeno. El primer recipiente se lavó con n-propanol (1,3 l, 1 vol) que se calentó a 90 °C y estos lavados de n-propanol caliente se pasaron después a través de del filtro y la líneas usadas anteriormente en el segundo recipiente durante aproximadamente 2 minutos. La solución combinada resultante en el segundo recipiente se enfrió a 70 ± 3 °C y se pipeteó con una suspensión de anhídrido de la Forma 1 de monoclóhidrato de N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino)-benzamida micronizado (aproximadamente 1,3 g, 0,001 en peso) en n-propanol (10 ml). La mezcla resultante se envejeció a 70 ± 3 °C durante 2 horas y después se enfrió a 0 ± 3 °C durante 12 horas (velocidad de enfriamiento de aprox. 0,1 grado/minuto), todo en una atmósfera de nitrógeno. Después, la suspensión resultante se envejeció a 0 ± 3 °C durante 5 horas 10 minutos con agitación a 110 rpm. El sólido se recogió por filtración al vacío (usando un mino filtro PTFE de aprox. 24 cm equipado con un papel de filtro reforzado húmedo Whatman N° 113 con el lado rugoso hacia arriba, y usando un vacío de aprox. 600 mbar regulado por un controlador de vacío Buchi). La torta de filtro se lavó dos veces con n-propanol filtrado previamente (2 x 2,6 l, 2 x 2 vol) con succión para librar al producto de la mayoría del disolvente. El sólido filtrado resultante se transfirió a bandejas de acero forradas de polietileno, cubiertas con un paño monofilamento y se llevaron a un horno en una bolsa de polietileno cerrada herméticamente. Después de retirar la bolsa una vez estuvo en el horno, el producto sólido se secó al vacío a 60 °C a una temperatura de sonda constante y/o a un peso constante, usando un vacío de aprox. 70 mbar regulado por un controlador de vacío Buchi, para dar el producto del título en forma del anhídrido de la Forma 1 y en forma de un sólido de color blanco (1,096 kg; rendimiento: 84% teórico, 84% en p/p).

Ejemplo 1 B: N-[[1,6-Dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino)benzamida



Una suspensión de ácido 4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino)benzoico (7,38 g, 19,8 mmol, 1,2 equivalentes, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio **39**) en *N,N*-dimetilformamida (75 ml, aproximadamente 10 volúmenes del peso del ácido) se trató con *N,N*-diisopropilammina (4,89 ml, 3,62 g, 28,1 mmol, 1,7 equivalentes) dando como resultado una solución de color amarillo claro. Se añadieron *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (4,42 g, 21,45 mmol, 1,3 equivalentes) y después hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3,28 g, 21,45 mmol, 1,3 equivalentes) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añadió 5-(aminometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina (5 g, 16,5 mmol, 1 equivalente, que puede ser opcionalmente, por ejemplo, como se ha preparado en Intermedio **7** incluyendo la preparación alternativa N° 1 del mismo), dando como resultado una solución turbia de color amarillo/naranja que se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró tanta *N,N*-dimetilformamida como fue posible, el residuo se repartió entre diclorometano y solución de bicarbonato sódico y después la fase acuosa separada se extrajo con más diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de cloruro de litio, agua y salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron por evaporación, para dar el producto en bruto (15,5 g). Se retiraron 1,73 g de este producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (aproximadamente 600 g), eluyendo con metanol al 10% en diclorometano, seguido de metanol al 20% en diclorometano, metanol al 20% en diclorometano que contenía trietilamina y finalmente metanol al 30% en diclorometano que contenía trietilamina. La mayoría de las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron, dando el compuesto del título (6,68 g) en forma de una espuma de color blanco. El análisis por CLEM mostró $\text{MH}^+ = 622$; $T_{\text{RET}} = 2,21$ min. Las fracciones aparentemente más puras que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar más del compuesto del título (0,48 g).

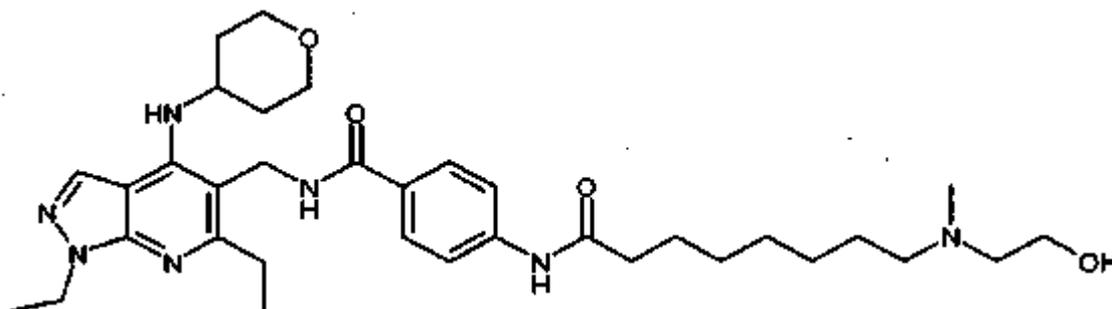
Ejemplo 1B (Preparación alternativa N° 1A): N-[[1,6-Dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino)benzamida



Se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 2,4 g, 6,3 mmol) a una solución de ácido 4-[(8-bromooctanoyl)amino]benzoico (2,1 g, 6,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (2,5 g, 19 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se añadió 5- (aminometil)-1,6-dietil-*N* (tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina (1,7 g, 5,6 mmol, por ejemplo que puede ser sustancialmente como se ha preparado en el Intermedio 7, incluyendo la preparación alternativa N° 1 del mismo) en forma de un sólido. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se añadió a una solución acuosa de bicarbonato sódico (200 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). El extracto orgánico seco (sulfato sódico) se evaporó cuidadosamente para dejar que se mezclara 4-[(8-bromooctanoyl)amino]-*N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]benzamida en bruto con *N,N*-dimetilformamida (aproximadamente 5 ml).

Se añadió 2-(metilamino)etanol (3 ml, 35 mmol, disponible en el mercado de, por ejemplo, Aldrich) a esta mezcla en bruto y la solución se calentó en a en un recipiente para microondas cerrado herméticamente (se dividió entre tres recipientes de 10 ml) a 150 °C durante 15 min. La mezcla resultante se evaporó y el residuo se purificó sobre un cartucho de sílice de 100 g, eluyendo con un gradiente que partió de diclorometano y finalizó con metanol al 30% en diclorometano que contenía al trietilamina 1%, para dar una goma de color amarillo (2,5 g) que contenía pequeñas cantidades de impurezas. La goma se disolvió en 19:1 de acetato de etilo/metanol (100 ml) y se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico. La fase orgánica se evaporó sobre sílice y se aplicó a una columna de sílice (300 ml), eluyendo con 9:1 de acetato de etilo:amoníaco 2 M en metanol para dar una goma (1,75 g). La trituración con éter dietílico (30 ml) dio un sólido de color blanco (1,5 g). El análisis por CLEM mostró $MH^+ = 622$; $T_{RET} = 2,1$ min. Este producto se usó en la preparación del Ejemplo 1B (Preparación alternativa N° 1B), como se describe a continuación.

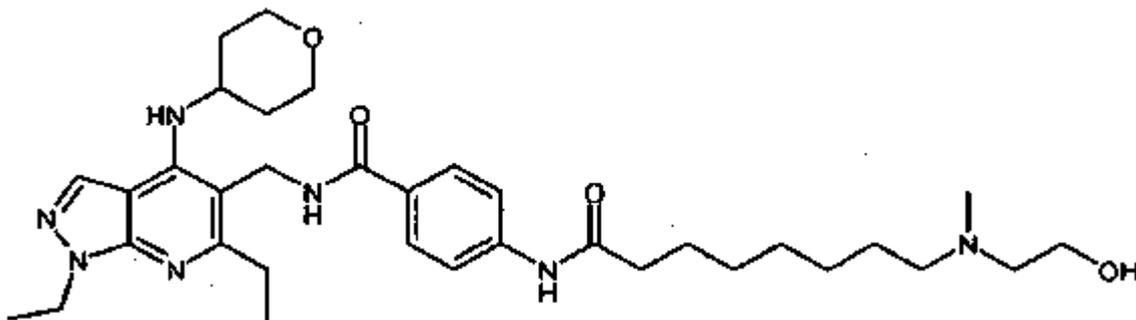
Ejemplo 1B (Preparación alternativa N° 1B): *N*-[[1,6-Dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-[(8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoyl)amino]benzamida



Una mezcla de 4-[(8-bromooctanoyl)amino]-*N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-5-il]metil]benzamida (2,2 g, 3,5 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 11) y 2-(metilamino)etanol (2 ml, 22 mmol, disponible en el mercado de, por ejemplo, Aldrich,) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml), se dividió entre dos recipientes para microondas cerrados herméticamente de 10 ml y se calentó a 140 °C en radiación de microondas durante 15 minutos. Las mezclas de reacción combinadas se vertieron en una solución acuosa de carbonato sódico (Na_2CO_3 , 100 ml) y se extrajeron con acetato de etilo (2 x 75 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (700 ml), eluyendo con 19:1 de diclorometano: amoníaco 2 M en metanol, para dar una goma (1,2 g). La goma se trituró con éter dietílico (20 ml) para dar un sólido (1,1 g).

Estos 1,1 g de sólido se combinaron con el material sólido de color blanco (1,5 g) preparado por el Ejemplo 1B (Preparación alternativa N° 1A), véase anteriormente para el procedimiento. Los dos lotes de producto se mezclaron agitando en éter dietílico (50 ml) durante 2 horas. La filtración dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (2,4 g). El análisis por CLEM mostró $MH^+ = 622$; $T_{RET} = 2,14$ min.

Ejemplo 1B (Preparación alternativa N° 2): *N*-[1,6-Dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida



5 Se suspendió monohidrato de *N*-[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida (20,0 g, 0,0304 mol, por ejemplo opcionalmente el anhidrato de la Forma 1 del mismo) en acetato de etilo (150 ml). Se añadió gota a gota carbonato potásico (7,5 g en 50 ml de agua) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 3 horas. El sólido se retiró por filtración, se lavó con acetato de etilo (30 ml) y se secó a 50 °C. El análisis indicó que este producto contenía 1,5% de cloruro. El producto se suspendió en isopropanol (160 ml) y se añadió resina Dowex 550A (10 g). La suspensión se calentó a 60 °C durante 1 hora y se filtró mientras se calentaba. El filtrado se concentró para dejar una espuma de color blanco. Se añadió diclorometano (100 ml) y la mezcla resultante se concentró a sequedad, dando el compuesto del título (la "base libre"). Los análisis indicaron aproximadamente 0,3% de cloruro restante; el análisis por RMN indicó aproximadamente 0,3% de agua presente.

15 La base libre del producto fabricada por este procedimiento "Ejemplo 1 B (preparación alternativa N° 2)" se cree, de un análisis preliminar, que está presente en una forma sustancialmente amorfa (es decir una forma sustancialmente no cristalina), por ejemplo como se determinó por una falta sustancial de birrefringencia mínima al microscopio y/o comprobado por difracción de polvo de rayos X.

Ejemplo 1B1: *N*-[1,6-Dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida o una sal de la misma

20 Se disolvió 4-[(8-bromooctanoil)amino]-*N*-[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]benzamida (100 mg, 0,16 mmol, que puede ser opcionalmente, por ejemplo, como se ha preparado en Intermedio 11) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml). A un cuarto de esta solución, es decir que contenía 4-[(8-bromooctanoil)amino]-*N*-[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]benzamida (25 mg, 0,04 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml), se le añadió 2-(metilamino)etanol (0,0064 ml (6,4 microlitros), 0,08 mmol, 2 equivalentes, disponible en el mercado de, por ejemplo, Aldrich) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,04 ml, aproximadamente 6 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó eluyendo a través de un cartucho SPE de sílice de 5 g, con diclorometano que contenía metanol al 20% y trietilamina al 1% como eluyente, dando el compuesto del título (18,7 mg), en forma de en forma de una espuma transparente, que se creyó inicialmente que estaba en forma de la "basa libre". El análisis por CLEM mostró $MH^+ = 622$; $T_{RET} = 2,20$ min. Sin embargo, más tarde, la nueva inspección del espectro de RMN 1H sugirió que el producto se aisló en forma de una sal por ejemplo una mono-sal (que era supuestamente sal bromhidrato), por ejemplo de las señales de protones adyacentes al grupo (2-hidroxi)etil(metil)amino.

Ejemplo 1 D: monobromhidrato de *N*-[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida

35 Se añadió isopropanol (15 ml) a *N*-[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida (la "base libre", 1,5 g, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Ejemplo 1 B) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 hora para disolver la base libre. Se añadió ácido bromhídrico acuoso al 48% (0,273 ml, 1 equiv.) y la mezcla se dejó en un ciclo de temperatura entre 0 °C y 40 °C durante el fin de semana (aproximadamente 3 días). El sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con isopropanol (aproximadamente 5 ml), se dejó en el filtro durante un rato y después se secó al vacío a 40 °C en un horno de vacío durante una noche, dando el compuesto del título (1,286 g). El análisis por RMN pareció mostrar la presencia de algo de isopropanol (por ejemplo, muy aprox. 0,89% en p/p). El análisis por XRPD pareció sugerir que el producto era un material parcialmente cristalino. La cromatografía iónica del producto pareció confirmar que la estequiometría de la sal es la de un monobromhidrato.

Ejemplo 1E: Hemisuccinato de *N*-[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida

Se añadió isopropanol (10 ml) a *N*-[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-

{{8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil}amino)benzamida (la "base libre", 1 g, que puede prepararse, por ejemplo, como en el Ejemplo 1B) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 0,5 horas para disolver la base libre. Se añadió una solución de ácido succínico (199 mg, 1,05 equiv.) en isopropanol (2 ml) a la solución de la base libre y la mezcla se dejó en un ciclo de temperatura entre 0 °C y 40 °C durante aproximadamente 3 días. El sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con isopropanol (aproximadamente 2 ml), se dejó en el papel de filtro durante un rato y se secó al vacío a 40 °C en un horno durante una noche, dando el compuesto del título (0,833 g). El análisis por RMN pareció mostrar aproximadamente 1:0,471 de estequiometría de base libre:succinato y algo de isopropanol presente (por ejemplo, aproximadamente 0,73% en p/p). El análisis de XRPD pareció sugerir que el producto era principalmente material cristalino.

10 **Ejemplo 1F: Hemifumarato de *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-{{8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil}amino)benzamida**

Se disolvió *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-{{8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil}amino)benzamida [la "base libre", 100 mg, aproximadamente 0,161 mmol, en una forma sustancialmente amorfa de la misma, como se ha preparado en el Ejemplo 1B (preparación alternativa N° 2)] se disolvió en isopropanol (1 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se añadió a ácido fumárico (18,7 mg ± 1 mg, 1 equivalente) y se calentó a 40 °C. La mezcla de reacción se dejó en un ciclo de temperatura entre 0 °C y 40 °C durante una noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción fue una suspensión y el sólido de ésta se aisló por filtración, se lavó con isopropanol (0,5 ml) y se secó a temperatura ambiente al vacío durante una noche. Se obtuvieron 54,4 mg de sólido seco. Los datos de RMN parecieron apoyar una estequiometría coherente con el producto que era sustancialmente una sal hemifumarato.

20 **Ejemplo 1G: Monoxinafoato (mono-1-hidroxi-2-naftoato) de *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-{{8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil}amino)benzamida**

Se disolvió *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-{{8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil}amino)benzamida [la "base libre", 100 mg, aproximadamente 0,161 mmol, como una forma sustancialmente amorfa de la misma, como se ha preparado en el Ejemplo 1B (preparación alternativa N° 2)] se disolvió en isopropanol (1 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se añadió a ácido xinafoico (ácido 1-hidroxi-2-naftoico) (30,3 mg ± 1 mg, 1 equivalente) y se calentó a 40 °C. La mezcla de reacción se dejó en un ciclo de temperatura entre 0 °C y 40 °C durante una noche. Al día siguiente, seguía siendo una solución. Se añadió ciclohexano (0,5 ml) y la solución resultante se dejó en un ciclo de temperatura entre 0 °C y 40 °C durante una noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción era una suspensión y el sólido de ésta se aisló por filtración, se lavó con 1:1 de isopropanol:ciclohexano (1 ml) y se secó a temperatura ambiente al vacío durante el fin de semana. Se obtuvieron 58,6 mg de sólido seco. Los datos de RMN parecieron apoyar una estequiometría coherente con que el producto sólido fuera sustancialmente una sal mono-xinafoato (mono-1-hidroxi-2-naftoato).

35 **Ejemplo 1H1: Fosfato de *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-{{8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil}amino)benzamida**

Se suspendió *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-{{8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil}amino)benzamida [la "base libre", 100 mg, aproximadamente 0,161 mmol, como una forma sustancialmente amorfa de la misma, como se ha preparado en el Ejemplo 1B (preparación alternativa N° 2)] se suspendió en metil isobutil cetona (MIBK, 1 ml), produciendo una solución ligeramente turbia. Se añadió ácido fosfórico (H₃PO₄, solución al 85% en peso en agua (disponible en el mercado de, por ejemplo, Aldrich), 7,9 microlitros, 1 equivalente). Se añadió metil isobutil cetona (MIBK, 0,5 ml). Una goma apareció en el fondo del vial, que se dejó en un ciclo de temperatura entre 0 °C y 40 °C durante aproximadamente 2 días. Se había formado una solución y de ésta se aisló el sólido resultante por filtración, se lavó con isopropanol (0,5 ml) y se secó a 40 °C al vacío durante una noche. Se obtuvieron 74,4 mg de sólido seco.

45 **Ejemplo 1H2: Fosfato de *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-{{8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil}amino)benzamida**

Se disolvió *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-{{8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil}amino)benzamida [la "base libre", 100 mg, aproximadamente 0,161 mmol, como una forma sustancialmente amorfa de la misma, como se ha preparado en el Ejemplo 1B (preparación alternativa N° 2)] en isopropanol (1 ml) a temperatura ambiente. Se añadió ácido fosfórico (H₃PO₄, solución al 85% en peso en agua (disponible en el mercado de, por ejemplo, Aldrich), 3,95 microlitros, 0,5 equivalentes). Se formó una goma, que se disolvió calentándola a 60 °C. Se apareció precipitación después de enfriar a temperatura ambiente y aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió ácido fosfórico (H₃PO₄, solución al 85% en peso en agua (disponible en el mercado de, por ejemplo, Aldrich), 3,95 microlitros, 0,5 equivalentes). Se formó una goma, que no se disolvió cuando se calentó a 60 °C. La mezcla de reacción se dejó en un ciclo de temperatura entre 0 °C y 40 °C durante aproximadamente 2 días. Se había formado una suspensión, y de ésta el sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con isopropanol (0,5 ml) y se secó a 40 °C al vacío durante una noche. Se obtuvieron 68,3 mg de un sólido seco.

Ejemplo 1J1: mono-(+)-Canforsulfonato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino}benzamida

Se suspendieron *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino}benzamida [la "base libre", 100 mg, aproximadamente 0,161 mmol, como una forma sustancialmente amorfa de la misma, como se ha preparado en el Ejemplo 1 B (preparación alternativa N° 2)] y ácido (+)-canforsulfónico (37,4 mg ± 1 mg, 1 equivalente) en metil isobutil cetona (MIBK, 5 ml). La solución resultante/suspensión se dejó en un ciclo de temperatura entre 0 °C y 40 °C durante una noche. Al día siguiente, se había formado una suspensión, y se ésta el sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con metil isobutil cetona (MIBK, 1 ml) y se secó a 40 °C al vacío durante una noche. Se obtuvieron 111,4 mg de sólido seco. Los datos de RMN parecieron apoyar una estequiometría coherente con el producto sólido que era sustancialmente un mono-(+)-canforsulfonato.

Ejemplo 1J2: mono-(+)-Canforsulfonato *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino}benzamida

Se suspendieron *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino}benzamida [la "base libre", 100 mg, aproximadamente 0,161 mmol, como una forma sustancialmente amorfa de la misma, como se ha preparado en el Ejemplo 1B (preparación alternativa N° 2)] y ácido (+)-canforsulfónico (37,4 mg ± 1 mg, 1 equivalente) en acetato de etilo (6 ml). La suspensión resultante se dejó en un ciclo de temperatura entre 0 °C y 40 °C durante una noche. Al día siguiente, se había formado una suspensión, de la que el sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con acetato de etilo (1 ml) y se secó a 40 °C al vacío durante una noche. Se obtuvieron 82,2 mg de un sólido seco. Los datos de RMN parecieron apoyar una estequiometría coherente con que el producto sólido era sustancialmente un mono-(+)-canforsulfonato.

Ejemplos 1C, 3, 4, 9, 11 y 12

Se trataron 0,04 mmol del agente de alquilación de (8-bromooctanoil)amino- adecuado (seleccionado entre los que se enumeran a continuación) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) con una solución de la amina adecuada (HNR^5R^6 en la que NR^5R^6 es como se define a continuación en la tabla; 0,08 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,04 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento B) para dar el compuesto del título adecuado (con una estructura como la que se muestra a continuación en la tabla) en forma de una sal trifluoroacetato.

30 *Agentes de alquilación de (8-bromooctanoil)amino- y cantidades que se usan:*

4-[(8-Bromooctanoil)amino]-*N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}benzamida (200,8 mg / 8 = 25,10 mg, 0,04 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 11); y 4-[(5-[[4-[(8-bromooctanoil)amino]fenil]carbonil)amino]metil]-1,6-dietil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)amino]-1-piperidinacarboxamida (214,3 mg / 8 = 26,79 mg, 0,04 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 21).

La sal preparada en el Ejemplo 1C anterior se denomina trifluoroacetato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil)amino)benzamida.

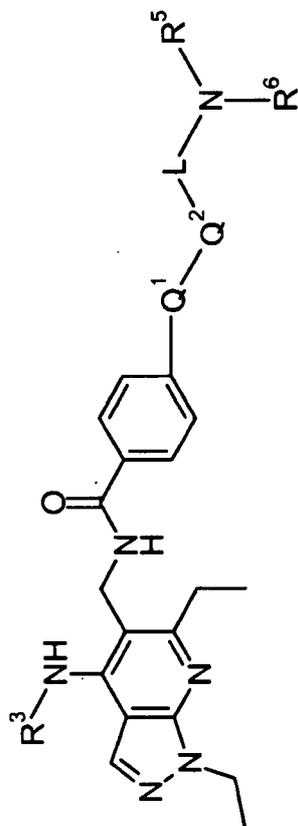
Ejemplos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 y 24

- 5 A una solución del agente de alquilación de bromo adecuado (0,04 mmol) (seleccionado entre los que se indican a continuación) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron la amina HNR^5R^6 adecuada (en la que NR^5R^6 es como se define a continuación en la tabla) (0,08 mmol, 2 equivalentes) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,04 ml, aproximadamente 6 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A, usando ácido fórmico), dando el compuesto del título (con una estructura como la que se muestra a continuación en la tabla) en forma de una sal formiato. En todos los casos, el producto se presenta en forma de una espuma.
- 10

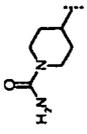
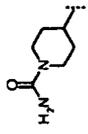
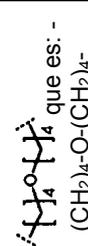
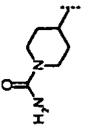
Agentes de alquilación de bromo y cantidades usadas:

- 15 4-[(8-Bromo)octanoil]amino]-*N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}benzamida (100 mg / 4 = 25 mg, 0,04 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 11); 4-{4-[(4-Bromobutil)oxi]butil}-*N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}benzamida (98 mg / 4 = 24,5 mg, 0,04 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 27); y 4-[[5-({4-[(4-Bromobutil)oxi]butil}fenil)carbonil]amino]metil]-1,6-dietil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il] amino}-1-piperidinacarboxamida (105 mg / 4 = 26,25 mg, 0,04 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio 28).

| Ejemplo No | R ³ R ³ | Q ¹ , Q ² | L | El material de partida puede ser como se ha preparado en | NR ⁵ R ⁶ (en las que el átomo de nitrógeno de conexión está subrayado) | Una posible fuente de HNR ⁵ R ⁶ | ión M-H | TRET ^(min) |
|------------|-------------------------------|---|--|--|--|---|---------|-----------------------|
| 17 | | Q ¹ es NH; Q ² es -C(O)- | que es: - (CH ₂) ₇ - | Intermedio 11 | | Aldrich | 634 | 2.20 |
| 18 | | Q ¹ es NH; Q ² es -C(O)- | que es: - (CH ₂) ₇ - | Intermedio 11 | | Aldrich | 618 | 2.25 |
| 19 | | Q ¹ y Q ² son un enlace | que es: - (CH ₂) ₄ -O-(CH ₂) ₄ - | Intermedio 27 | | Aldrich | 609 | 2.27 |
| 20 | | Q ¹ y Q ² son un enlace | que es: - (CH ₂) ₄ -O-(CH ₂) ₄ - | Intermedio 27 | | Aldrich | 621 | 2.28 |
| 21 | | Q ¹ y Q ² son un enlace | que es: - (CH ₂) ₄ -O-(CH ₂) ₄ - | Intermedio 27 | | Aldrich | 605 | 2.28 |

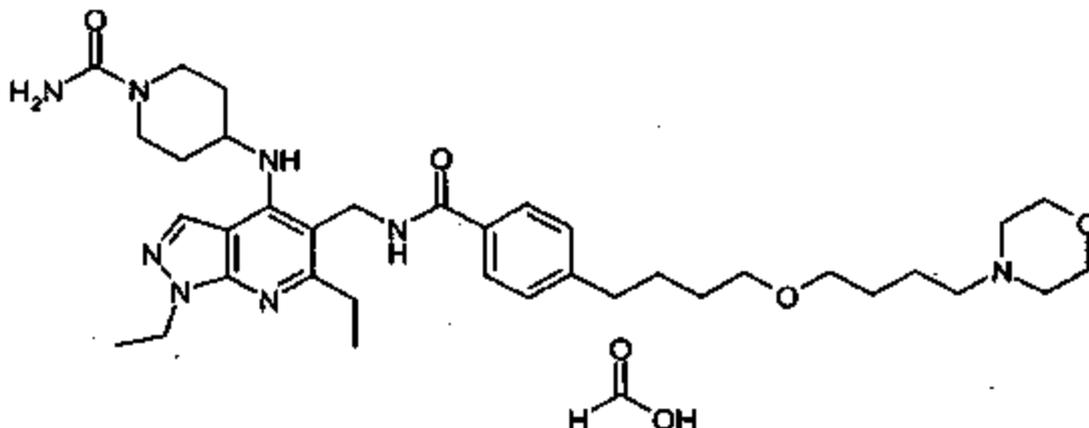


(cont.)

| Ejemplo N° | R^3R^3 | Q^1, Q^2 | L | El material de partida puede ser como se ha preparado en | NR^5R^6 (en las que el átomo de nitrógeno de conexión está subrayado) | Una posible fuente de HNR^5R^6 | ión $M-H$ | TRET(min) |
|------------|---|-----------------------------|--|--|---|----------------------------------|-----------|------------------|
| 22 |  | Q^1 y Q^2 son un enlace |  que es: - (CH ₂) ₄ -O-(CH ₂) ₄ - | Intermedio 28 |  | Aldrich | 651 | 2, 12 |
| 23 |  | Q^1 y Q^2 son un enlace |  que es: - (CH ₂) ₄ -O-(CH ₂) ₄ - | Intermedio 28 |  | Aldrich | 663 | 2, 14 |
| 24 |  | Q^1 y Q^2 son un enlace |  que es: - (CH ₂) ₄ -O-(CH ₂) ₄ - | Intermedio 28 |  | Aldrich | 647 | 2, 17 |

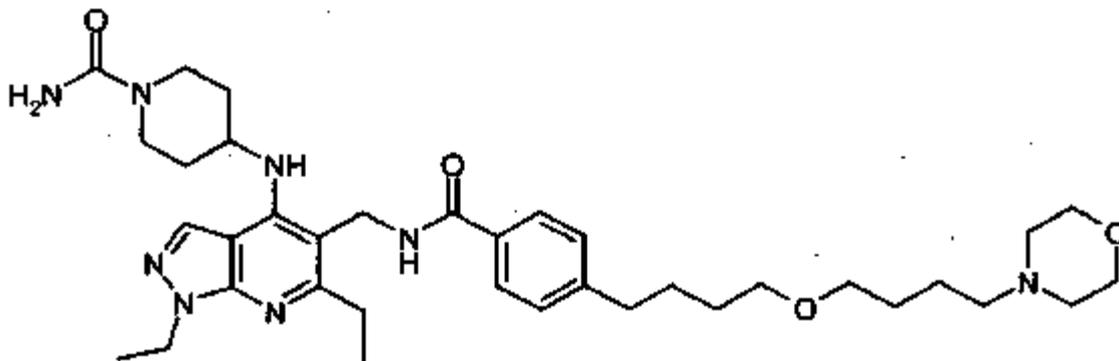
El procedimiento específico usado para el Ejemplo 23 fue como se indica a continuación:

Ejemplo 23: Sal formiato de 4-({1,6-dietil-5-[[[4-(4-{4-(4-morfolinil)butil]oxi)butil]fenil]carbonil]amino)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino)-1-piperidinacarboxamida



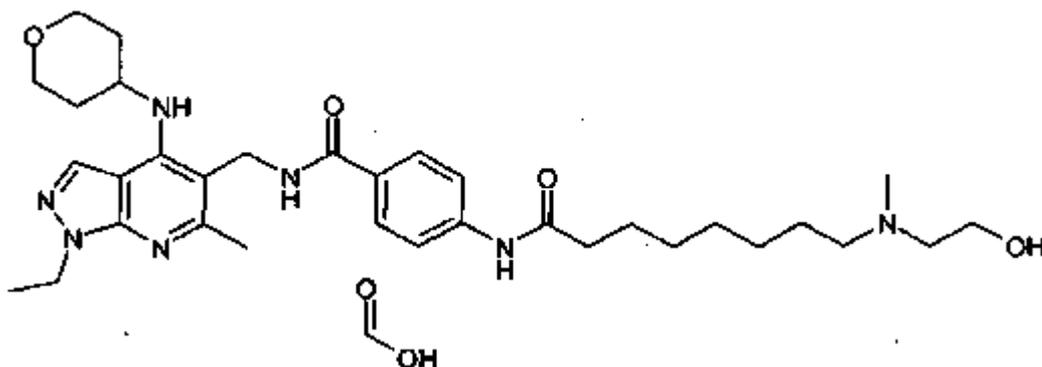
- 5 A una solución de 4-{{5-([[4-(4-{4-(4-bromobutil)oxi]butil]fenil]carbonil]amino)metil]-1,6-dietil-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-4-il)amino)-1-piperidinacarboxamida (105 mg / 4 = 26,25 mg, 0,04 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio **28**) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadieron morfolina (0,007 ml, 0,08 mmol, 2 equivalentes) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,04 ml, aproximadamente 6 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa
- 10 dirigida a masas (Procedimiento A, usando ácido fórmico) para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color crema (7,9 mg). El análisis por CLEM mostró MH^+ = 663; T_{RET} = 2,14 min.

Ejemplo 23A: 4-({1,6-Dietil-5-[[[4-(4-{4-(4-morfolinil)butil]oxi)butil]fenil]carbonil]amino)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino)-1-piperidinacarboxamida



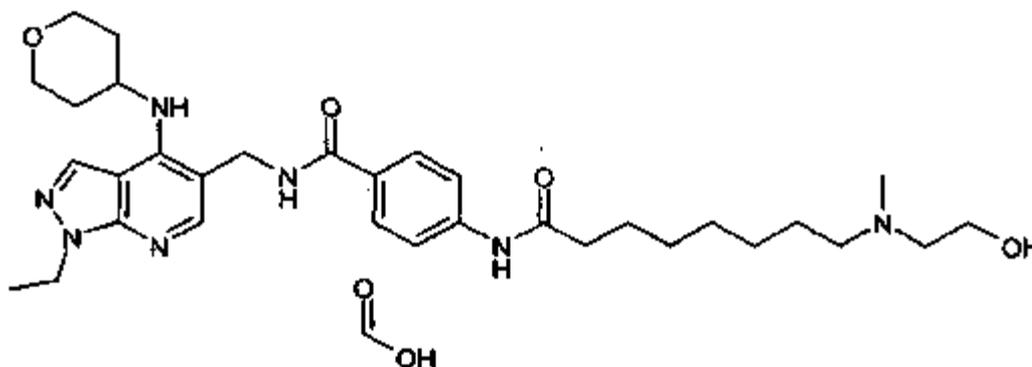
- 15 Una mezcla de de 4-{{5-([[4-(4-{4-(4-bromobutil)oxi]butil]fenil]carbonil]amino)metil]-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino)-1-piperidinacarboxamida (1,1 g, 1,67 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio **28**) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,567 ml) y morfolina (0,300 ml, 3,3 mmol) y se calentó a 65 °C. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se añadió directamente a un cartucho SPE de sílice de 100 g y se luyó eluyendo con un gradiente del 0% al 50% de metanol en diclorometano durante 40
- 20 min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar una espuma de color naranja pálido que parecía ser aproximadamente 85% pura por HPLC analítica. El residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento C, usando ácido trifluoroacético al 0,1%) en porciones de 50 mg, y, después de la evaporación del disolvente de las fracciones apropiadas, el material residual se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico ($NaHCO_3$).
- 25 La fracción orgánica se recogió pasándola a través de una frita hidrófoba y se evaporó, dando el compuesto del título (0,300 g) en forma de una espuma de color blanco. El análisis por CLEM mostró MH^+ = 663; T_{RET} = 2,09 min.

Ejemplo 25: Sal formiato de *N*-[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-({8-((2-hidroxietil)(metil)amino)octanoil}amino)benzamida



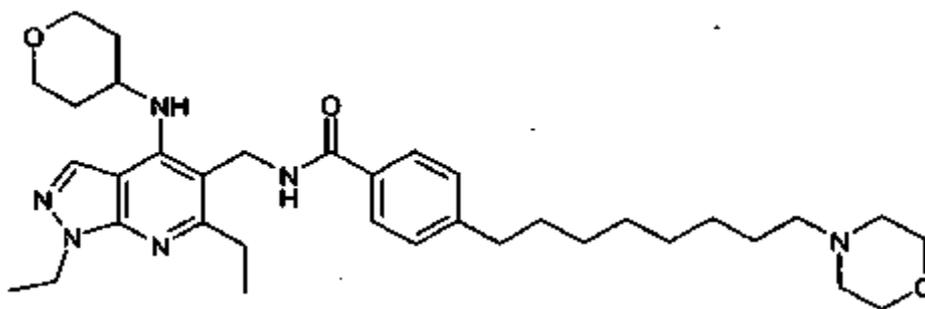
A una solución de 4-[(8-bromooctanoil)amino]-*N*-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]benzamida (50 mg, 0,08 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio **37**) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,085 ml, 0,49 mmol) y 2-(metilamino)etanol (0,008 ml, 0,1 mmol, disponible en el mercado de, por ejemplo, Aldrich) y la solución resultante se calentó a 60 °C durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A). La evaporación del disolvente dio el compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color crema (22,2 mg). El análisis por CLEM mostró $MH^+ = 608$; $T_{RET} = 2,16$ min.

Ejemplo 26: Sal formiato de *N*-[[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-[(8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino)octanoil]amino]benzamida



Una solución de ácido 4-[(8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino)octanoil]amino]benzoico (24 mg, 0,06 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio **39**) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se trató con clorhidrato de 5-(aminometil)-1-etil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina (20 mg, 0,065 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio **48**), *N,N*-diisopropiletilamina (0,036 ml, 0,21 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (25 mg, 0,065 mmol) y la mezcla resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre diclorometano (5 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml). La fracción orgánica se recogió a través de una frita hidrófoba, se evaporó y se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron, dando el compuesto del título (8,3 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. El análisis por CLEM mostró $MH^+ = 594$; $T_{RET} = 2,16$ min.

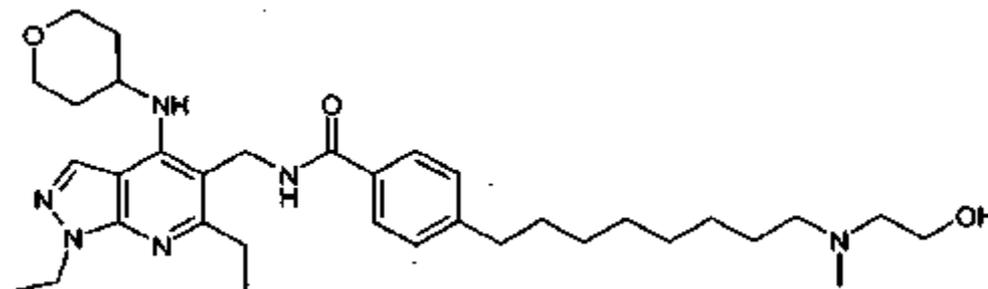
Ejemplo 27: *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-[8-(4-morfolinil)octil]berizamida



5

Una solución de 4-(8-bromooctil)-*N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]benzamida (36,3 mg, 0,06 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio **41**) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml) se trató con morfolina (0,021 ml, 0,24 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,042 ml, 0,24 mmol) y se calentó a 60 °C durante 16 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron, dando el compuesto del título (11 mg). El análisis por CLEM mostró $MH^+ = 605$; $T_{RET} = 2,39$ min.

Ejemplo 28: *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-4-{8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octil}benzamida

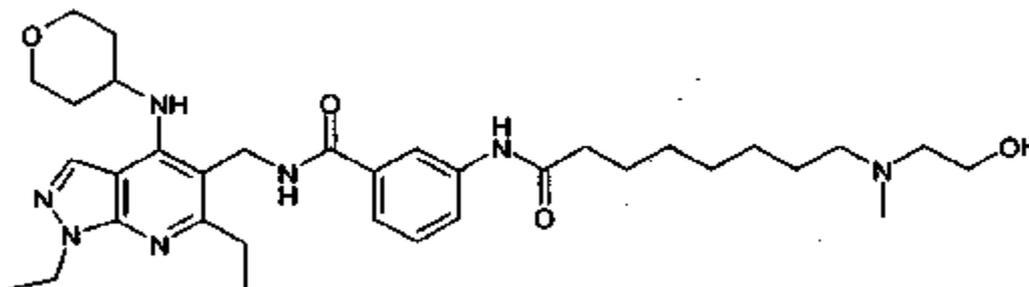


10

15

Una solución de 4-(8-bromooctil)-*N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]benzamida (36,3 mg, 0,06 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio **41**) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml) se trató con 2-(metilamino)etanol (0,0195 ml, 0,24 mmol, disponible en el mercado de, por ejemplo, Aldrich) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,042 ml, 0,24 mmol) y se calentó a 60 °C durante 16 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron, dando el compuesto del título (7 mg). El análisis por CLEM mostró $MH^+ = 593$; $T_{RET} = 2,37$ min.

Ejemplo 29: *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-3-{8-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]octanoil}amino]benzamida

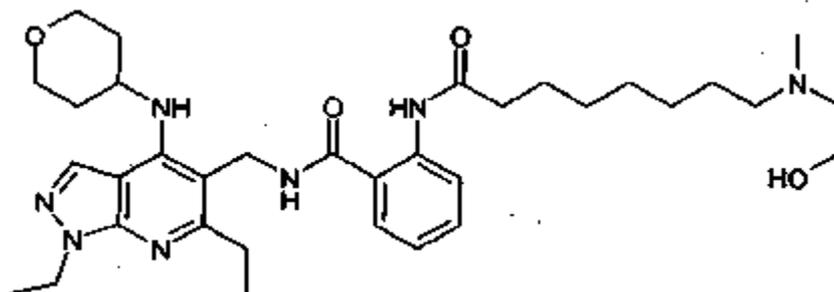


20

25

Una solución de 3-{8-[(8-bromooctanoil)amino]-*N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]benzamida (42 mg, 0,067 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio **47**) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se trató con 2-(metilamino)etanol (0,011 ml, 0,13 mmol, disponible en el mercado de, por ejemplo, Aldrich) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,0235 ml, 0,13 mmol) y se calentó a 60 °C durante 16 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron, dando el compuesto del título (33 mg). El análisis por CLEM mostró $MH^+ = 622$; $T_{RET} = 2,21$ min.

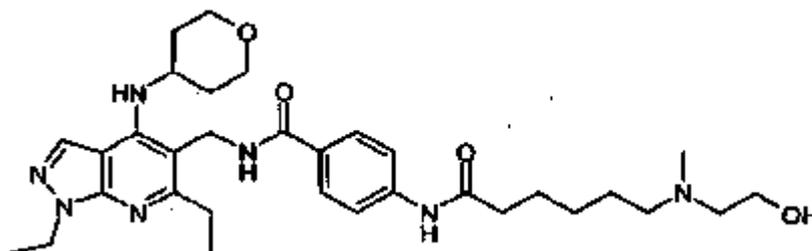
Ejemplo 30: *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)amino)benzamida



Una solución de 2-[(8-bromooctanoil)amino]-*N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo [3,4-*b*]piridin-5-il]metil}benzamida (68 mg, 0,11 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Intermedio **46**) e *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se trató con 2-(metilamino)etanol (0,0175 ml, 0,22 mmol, disponible en el mercado de, por ejemplo, Aldrich) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,038 ml, 0,22 mmol) y se calentó a 60 °C durante 16 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron, dando el compuesto del título (5 mg). El análisis por CLEM mostró $MH^+ = 622$; $T_{RET} = 2,15$ min.

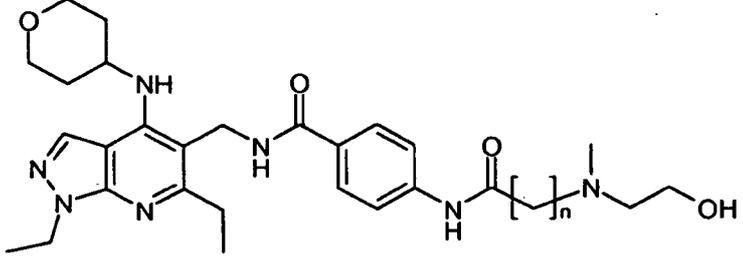
Ejemplos 31 a 34

Ejemplo 31: *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-[(6-[(2-hidroxietil)(metil)amino]hexanoil)amino]benzamida



A una solución de 4-[(6-bromohexanoil)amino]-*N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo-[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}benzamida (74 mg, 0,12 mmol, que puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el intermedio **49**) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se le añadió 2-(metilamino)etanol (0,019 ml, 0,24 mmol, disponible en el mercado de, por ejemplo, Aldrich) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,042 ml, 0,24 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C con agitación durante 3 horas. En refrigeración el disolvente se retiró por evaporación y el residuo se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas (Procedimiento A) para dar una goma de color amarillo (50 mg). Esta goma se disolvió en diclorometano (5 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 ml) y la fase orgánica se aisló pasándola a través de una frita hidrófoba. La fase acuosa se extrajo además con diclorometano (3 ml) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un residuo de color blanco (33 mg). El análisis por CLEM mostró $MH^+ = 594$; $T_{RET} = 2,02$ min.

Los Ejemplos 32 a 34 se prepararon de una manera generalmente similar:

|  | | | | |
|--|---|--------|--------------------|------------------------|
| Número de ejemplo | El material de partida puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en: | n | ión M ⁺ | T _{RET} (min) |
| 32 | Intermedio 50 | n = 6 | 608 | 2,12 |
| 33 | Intermedio 51 | n = 9 | 650 | 2,32 |
| 34 | Intermedio 52 | n = 10 | 664 | 2,40 |

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN INTRANASAL

5 La siguiente solución, una composición farmacéutica destinada a la administración por vía intranasal a un mamífero, tal como un ser humano o un perro o una rata o un mono, (y/o para la administración intranasal de la sustancia farmacológica activa), puede prepararse.

Una solución acuosa al 1% en p/p para administración por vía intranasal es como se indica a continuación:

| | Cantidad mg/g | % en p/p |
|--|---------------|----------|
| monoclorhidrato de <i>N</i> -[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-il]metil]-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil}amino)benzamida (por ejemplo, éste puede ser, por ejemplo, como se ha preparado en el Ejemplo 1A2, o en la preparación alternativa N° 1 del Ejemplo 1A2). Sustancias de fármaco activo micronizadas | 10 mg | 1 |
| Xilitol, EP y/o USP y/o JP (usado como un agente de ajuste de la isotonicidad) No de Origen Animal | 45 mg | 4,5 |
| Xantano, EP y/o USP (usado como agente espesante) No de origen animal, en polvo | 2 mg | 0,2 |
| Sorbato potásico, EP y/o USP no de Origen Animal | 3 mg | 0,3 |
| Edetato Disódico, Dihidrato (EDTA), EP y/o USP y/o JP, No de origen animal, Polvo cristalino | 0,15 mg | 0,015 |
| Citrato Sódico, Dihidrato, USP no de origen animal, Polvo cristalino | 11,8 mg | 1,18 |
| Ácido cítrico anhidro, EP y/o USP. No de origen animal, Polvo granulado | 7,6 mg | 0,76 |
| Agua para inyección BP, 100 por ciento PL08828/0047, 1000 ml | a 1 g | a 100 |

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

- 10 1. Para preparar la solución tampón citrato de pH 4,5: Disolver citrato sódico en la cantidad mínima de agua, calentar si fuera necesario a 50-60 °C para ayudar a la disolución. Disolver el ácido cítrico en la cantidad mínima de agua, calentar si fuera necesario a 50-60 °C para ayudar a la disolución. Verter el citrato sódico y el ácido cítrico en un vaso de precipitado y completar al 50% de la masa de agua diana que se necesita para fabricar la solución a granel.
- 15 2. Dividir la solución de tampón citrato de la etapa 1 en dos mitades (verter cantidades iguales en dos vasos de precipitado distintos).

3. A una mitad de la solución de tampón citrato preparada (preparada en la etapa 1) añadir la sustancia farmacológica activa de monoclóhidrato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil}amino}benzamida micronizada, calentar si fuera necesario a 50-60 °C para ayudar a la solución y disolver con la ayuda de un agitador.
- 5 4. En un vaso de precipitado distinto, añadir el Xilitol a aproximadamente el 20% de la masa de agua diana y mezclar hasta disolverlo a 3000 rpm usando un mezclador Silverson.
5. Añadir la Xantano a la solución de Xilitol y mezclar a 3000 rpm hasta que se disuelva.
6. Disolver el edatato disódico dihidrato (EDTA) en la cantidad mínima de agua. Calentar a 50-60 °C para ayudar a la disolución si se necesita y añadirla a la masa, mezclar a 3000 rpm.
- 10 7. Añadir gradualmente la solución tampón citrato restante (preparada en la etapa 1) a la solución de Xilitol, Xantano y EDTA.
8. Incorporar gradualmente el monoclóhidrato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil}amino}benzamida disuelto previamente en la solución tampón citrato (preparada en la etapa 3), a la solución (preparada en la etapa 7) y mezclar durante 3 min. más.
- 15 9. Disolver el sorbato potásico en la cantidad mínima de agua, añadir a la masa y mezclar durante 3 min. más.
10. Añadir agua para llegar a la masa de solución diana y mezclar a 4200 rpm durante 5 min..

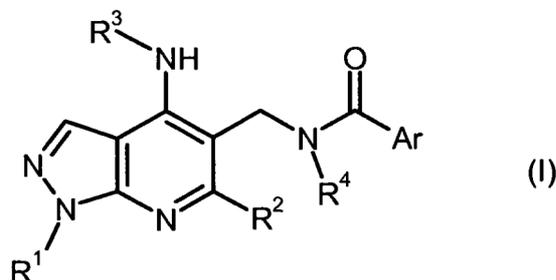
Esta formulación se almacena preferentemente en un espacio libre de nitrógeno (y/o se almacena a aproximadamente 5 °C).

20 *Los ejemplos de variaciones alternativas de esta composición incluyen los siguientes:*

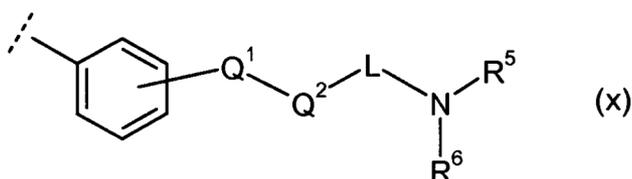
1. Añadir polisorbato 80 (monooleato de sorbitán polioxietileno 20, por ejemplo de aproximadamente el 1% a aproximadamente 5% en p/p) como un agente de solubilización, para reducir la cantidad de precipitación de, y/o para disminuir la velocidad de precipitación de la sustancia farmacológica de la solución.
- y/o
- 25 2. Variar la concentración de la sustancia farmacológica activa que se usa en el intervalo de 0,05% en p/p a 1% en p/p, por ejemplo aproximadamente 0,5% en p/p.

REIVINDICACIONES

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



en la que Ar tiene la sub-fórmula (x):



5

en la que:

Q¹ es NH o NMe, en cuyo caso Q² es -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)NH- o -C(O)NMe-;

o Q¹ es un enlace o -O-, en cuyo caso Q² es un enlace;

o Q¹ es -C(O)-, en cuyo caso Q² es NH o NMe;

10 o Q¹ es -S(O)₂-, en cuyo caso Q² es NH, NMe o un enlace;

y L es (CH₂)_n en el que n es 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13;

o L es -(CH₂)_m¹-O-(CH₂)_m²-, en el que es el -(CH₂)_m²- que está unido al grupo NR⁵R⁶, y en el que m¹ es 1,

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, y m² es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9; con la condición de que m¹+m² sea 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12, y con la condición de que cuando m¹ es 1 entonces Q² sea -C(O)-;

15 y R⁵ es un átomo de hidrógeno (H), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, -CH₂CH₂OH -CH₂CH(Me)OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OMe, o -CH₂CH₂CH₂OMe; y

R⁶ es alquilo C₁₋₄, o R⁶ es alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente OH u Oalquilo C₁₋₃ que no está sustituido en el átomo de carbono del alquilo que está unido al grupo átomo de nitrógeno del grupo NR⁵R⁶.

20 o R⁵ y R⁶ tomados juntos son -(CH₂)₂-X-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-X-(CH₂)₃-, -(CH₂)_p¹-, -CHR^{7a}-(CH₂)_p²- o -(CH₂)_p³-CHR^{7b}-(CH₂)_p⁴-; en los que:

X es O o NR⁸ en el que R⁸ es un átomo de hidrógeno (H) o alquilo C₁₋₃;

R^{7a} es -CH₂OH, -CH₂Oalquilo C₁₋₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂Oalquilo C₁₋₃, o alquilo C₁₋₃;

R^{7b} es OH, Oalquilo C₁₋₃, -CH₂OH, -CH₂Oalquilo C₁₋₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂Oalquilo C₁₋₃ o alquilo C₁₋₃;

25 p¹ es 4, 5 ó 6,

p² es 3, 4 ó 5,

p³ es 1 ó 2 y p⁴ es 2, 3 ó 4, con la condición de que p³+p⁴ sea 3, 4 ó 5;

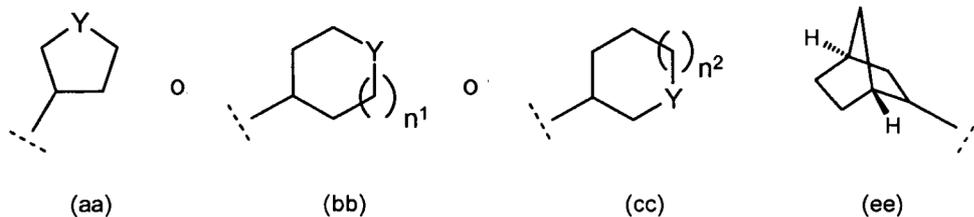
y en la que:

R¹ es alquilo C₁₋₃, -fluoroalquilo CH₂-C₁₋₂ o -CH₂CH₂OH;

30 R² es un átomo de hidrógeno (H), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, fluoroalquilo C₁₋₂, ciclopropilo, ciclobutilo o (ciclopropil)metil-;

R⁴ es un átomo de hidrógeno (H), metilo o etilo; y

R³ es cicloalquilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido o cicloalqueno C₅₋₇ mono-insaturado opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido de sub-fórmula (aa), (bb) o (cc) o un grupo bicíclico de sub-fórmula (ee);



en las que n^1 y n^2 son independientemente 1 ó 2; y en las que Y es O, S, SO₂, o NR¹⁰; en el que R¹⁰ es un átomo de hidrógeno (H), metilo, C(O)NH₂, C(O)-metilo o C(O)-fluoroalquilo C₁;

5 y en la que, cuando R³ es cicloalquilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido, entonces R³ es cicloalquilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido en un carbono o carbonos del anillo con uno o dos sustituyentes que son independientemente: oxo (=O); OH; metoxi; C₁fluoroalcoxi; NH₂; alquilo C₁₋₂; fluoroalquilo C₁; -CH₂OH -CH(Me)OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -C(O)OH; -C(O)NHR₂⁴ en el que R²⁴ es H o metilo; -C(O)R²⁵ en el que R²⁵ es metilo; flúor; hidroximino (=N-OH); o (alcoxi C₁₋₂)imino (=N-OR²⁶ en el que R²⁶ es alquilo C₁₋₂); y en la que cualquier sustituyente OH, metoxi, fluoroalcoxi o NH₂ no está unido al carbono del anillo R³ unido al grupo -NH- de fórmula (I);

10 y en la que, cuando R³ es el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido de sub-fórmula (aa), (bb) o (cc), entonces R³ es el grupo heterocíclico de sub-fórmula (aa), (bb) o (cc) opcionalmente sustituido en un carbono o carbonos del anillo con uno o dos sustituyentes oxo (=O);

15 y en la que, cuando R³ es cicloalqueno C₅₋₇ mono-insaturado opcionalmente sustituido, entonces el cicloalqueno está opcionalmente sustituido en un carbono del anillo con un sustituyente que es flúor o metilo, y el carbono del anillo R³ unido al grupo -NH- de fórmula (I) no toma parte en el doble enlace del cicloalqueno;

y en la que:

20 cuando R³ es el grupo heterocíclico de sub-fórmula (aa) e Y es NR¹⁰, entonces R¹⁰ no es C(O)-metilo, o C(O)-fluoroalquilo C₁; y
 cuando R³ es el grupo heterocíclico de sub-fórmula (bb) e Y es NR¹⁰, entonces R¹⁰ no es metilo; y
 cuando R³ es el grupo heterocíclico de sub-fórmula (cc), entonces Y es O, S, SO₂ o NR¹⁰ en el que R¹⁰ es H o metilo;

y en la que:

25 cuando R³ es cicloalquilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido, entonces cualquier sustituyente -C(O)NHR₂⁴ o -C(O)R²⁵ en un carbono del anillo está: en la posición 3 de un anillo de ciclobutilo R³; o en la posición 3 ó 4 de un anillo de ciclopentilo R³; o en la posición 4 de un anillo de ciclohexilo R³; o en la posición 3, 4, 5 ó 6 de un anillo de cicloheptilo R³ (en el que, en este sentido, se determina que la posición 1 del anillo de cicloalquilo R³ es el punto de unión con el -NH- en la fórmula (I), que es el átomo del anillo que está conectado con el -NH- en la fórmula (I));

y en la que:

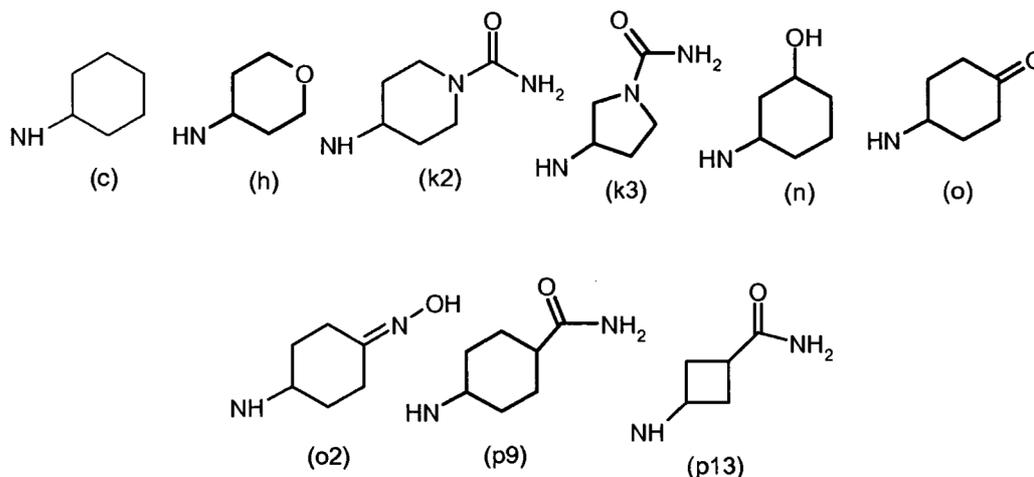
30 cuando R³ es cicloalquilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido, entonces cualquier sustituyente OH, metoxi, fluoroalcoxi, -CH₂OH, -CH(Me)OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂NH₂ o -C(O)OH en un carbono del anillo está: en la posición 3 de un anillo de ciclobutilo R³; o en la posición 3 ó 4 de un anillo de ciclopentilo R³; o en la posición 3, 4 ó 5 de un anillo de ciclohexilo R³; o en la posición 3, 4, 5 ó 6 de un anillo de cicloheptilo R³.

2. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es etilo.

35 3. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R² es etilo.

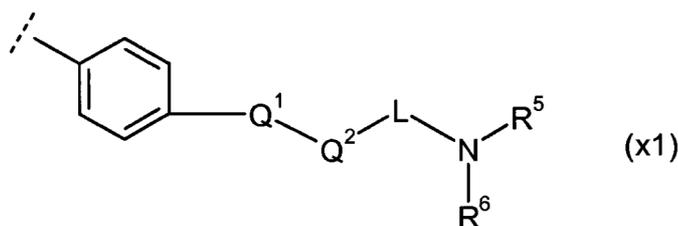
4. Un compuesto o sal como se ha reivindicado en cualquier reivindicación anterior, en el que R³ es el grupo heterocíclico de sub-fórmula (bb) y n¹ es 1.

5. Un compuesto o sal como se ha reivindicado en cualquier reivindicación anterior, en el que NHR³ es de sub-fórmula (c), (h), (k2), (k3), (n), (o), (o2), (p9) o (p13).



6. Un compuesto o una sal del mismo como se ha reivindicado en cualquier reivindicación anterior, en el que R⁴ es un átomo de hidrógeno (H).

5 7. Un compuesto o sal del mismo como se ha reivindicado en cualquier reivindicación anterior, en el que Ar es de sub-fórmula (x1):



8. Un compuesto o sal del mismo como se ha reivindicado en cualquier reivindicación anterior, en el que Q¹ es NH o NMe, en cuyo caso Q² es -C(O)-; o Q¹ es un enlace, en cuyo caso Q² es un enlace; o Q¹ es -C(O)-, en cuyo caso Q² es NH o NMe.

9. Un compuesto o sal del mismo como se ha reivindicado en cualquier reivindicación anterior, en el que L es (CH₂)_n.

10. Un compuesto o sal del mismo como se ha reivindicado en cualquier reivindicación anterior, en el que n es 6, 7, 8 ó 9.

11. Un compuesto o sal del mismo como se ha reivindicado en cualquier reivindicación anterior, en el que:

15 R⁵ es un átomo de hidrógeno (H), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, o -CH₂CH₂OH; y R⁶ es -CH₂CH₂OH, -CH₂CH(Me)OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OMe, o -CH₂CH₂CH₂OMe; o R⁵ y R⁶ se toman juntos y son -(CH₂)₂-X-(CH₂)₂-, -(CH₂)_p¹- o -CHR^{7a}-(CH₂)_p²-.

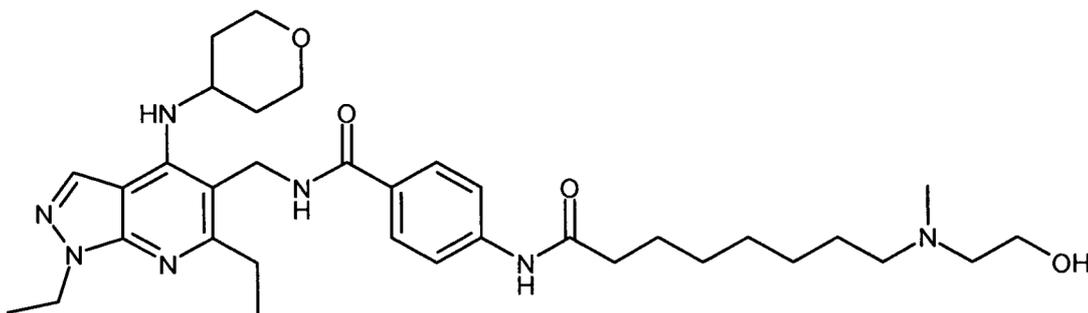
12. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

20 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-[(8-[(2-hidroxi-etil)(metil)amino]octanoil)amino]benzamida,
 4-[[1,6-dietil-5-[[[4-[(8-[(2R)-2-[(metiloxi)metil]-1-pirrolidinil]octanoil)amino]fenil]carbonil]amino]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino]-1-piperidincarboxamida,
 4-[[1,6-dietil-5-[[[4-[(8-[(2S)-2-[(metiloxi)metil]-1-pirrolidinil]octanoil)amino]fenil]carbonil]amino]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino]-1-piperidincarboxamida,
 25 4-[[1,6-dietil-5-[[[4-[(8-[(2-hidroxi-etil)(metil)amino]octanoil)amino]fenil]carbonil]amino]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino]-1-piperidincarboxamida,
 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-[(8-[(2R)-2-[(metiloxi)metil]-1-pirrolidinil]octanoil)amino]benzamida,
 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-[(8-[(2S)-2-[(metiloxi)metil]-1-pirrolidinil]octanoil)amino]benzamida,
 30 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-[(8-(4-

- morfolinil]octanoil]amino}benzamida,
N-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{8-(1-
 pirrolidinil)octanoil]amino}benzamida,
 5 *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-[4-{{(2-
 hidroxietil)(metil)amino}butil]oxi}butil]benzamida,
N-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-(4-{{4-(4-
 morfolinil)butil]oxi}butil]benzamida,
N-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-(4-{{4-(1-
 pirrolidinil)butil]oxi}butil]benzamida,
 10 4-[[1,6-dietil-5-{{[[4-{{4-{{(2-hidroxietil)(metil)amino}butil]oxi}butil]fenil]carbonil]amino}metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-
 4-il]amino]-1-piperidincarboxamida,
 4-{{1,6-dietil-5-{{[[4-{{4-{{(4-morfolinil)butil]oxi}butil]fenil]carbonil]amino}metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]amino)-1-
 piperidincarboxamida,
 15 4-{{1,6-dietil-5-{{[[4-{{4-{{(1-pirrolidinil)butil]oxi}butil]fenil]carbonil]amino}metil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]amino)-1-
 piperidincarboxamida,
N-{[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{8-{{(2-
 hidroxietil)(metil)amino}octanoil]amino}benzamida,
N-{[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{8-{{(2-
 hidroxietil)(metil)amino}octanoil]amino}benzamida,
 20 *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-[8-(4-morfolinil)octil]benzamida,
N-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{8-{{(2-
 hidroxietil)(metil)amino}octil]benzamida,
N-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-3-{{8-{{(2-
 hidroxietil)(metil)amino}octanoil]amino}benzamida,
 25 *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-2-{{8-{{(2-
 hidroxietil)(metil)amino}octanoil]amino}benzamida,
N-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{6-{{(2-
 hidroxietil)(metil)amino}hexanoil]amino}benzamida,
N-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{7-{{(2-
 hidroxietil)(metil)amino}heptanoil]amino}benzamida,
 30 *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{10-{{(2-
 hidroxietil)(metil)amino}decanoil]amino}benzamida, o
N-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{11-{{(2-
 hidroxietil)(metil)amino}undecanoil]amino}benzamida;
- 35 o una sal de las mismas, tal como en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

13. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 12, que es:

N-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{8-{{(2-
 hidroxietil)(metil)amino}octanoil]amino}benzamida, cuya fórmula es



- 40 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

14. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 13, que es:

N-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{8-{{(2-
 hidroxietil)(metil)amino}octanoil]amino}benzamida.

15. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 13, que es:

- 45 clorhidrato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-{{8-{{(2-
 hidroxietil)(metil)amino}octanoil]-amino}benzamida.

16. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 13, que es:
 monoclóhidrato o diclorhidrato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-({8-[(2-hidroxietil)(metil)amino]octanoil)-amino}benzamida.
- 5 17. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha reivindicado en cualquier reivindicación anterior, para su uso como una sustancia terapéutica activa en un mamífero.
18. El uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad inflamatoria y/o alérgica en un mamífero.
- 10 19. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad inflamatoria y/o alérgica en un mamífero.
20. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de:
- 15 enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, rinitis (tal como rinitis alérgica y/o rinitis no alérgica), artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis, urticaria, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis primaveral, granuloma eosinófilo, choque séptico, enfermedad inflamatoria intestinal (tal como colitis ulcerosa y/o enfermedad de Crohn), lesión por reperfusión del miocardio y el cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico o síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, en un mamífero tal como un ser humano.