



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 795**

51 Int. Cl.:  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 519/00** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06779578 .1**  
96 Fecha de presentación : **29.09.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1940835**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.07.2008**

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

30 Prioridad: **29.09.2005 US 721597 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.08.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.08.2011**

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

72 Inventor/es: **Edlin, Christopher, David;**  
**Holman, Stuart;**  
**Jones, Paul, Spencer;**  
**Keeling, Suzanne, Elaine;**  
**Lindvall, Mika, Kristian;**  
**Mitchell, Charlotte, Jane y**  
**Trivedi, Naimisha**

74 Agente: **Martín Santos, Victoria Sofía**

ES 2 363 795 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

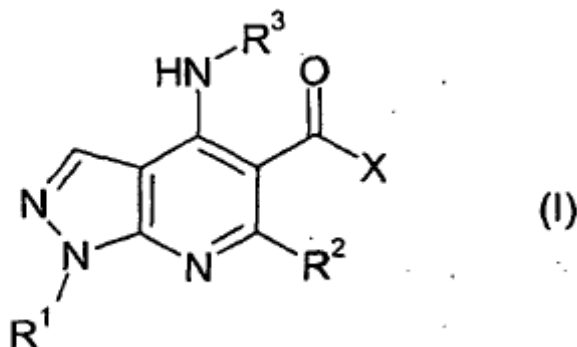
Compuestos de pirazolo[3,4-b]piridina, y su uso como inhibidores de PDE4

La presente invención se refiere a compuestos de pirazolo[3,4-b]piridina o sales de los mismos, procedimientos para su preparación, intermedios que se pueden usar en estos procedimientos, y composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos o sales. 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, en forma de inhibidores de fosfodiesterasa tipo IV (PDE4) y/o para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, psoriasis o dermatitis atópica.

**Antecedentes de la invención**

10 El documento WO 2004/024728 A2 (PCT/EP2003/011814, presentado el 12 de septiembre de 2003, publicado el 25 de marzo de 2004, Glaxo Group Limited), e incorporado en la presente memoria descriptiva mediante referencia en su totalidad como si se expusiera completamente, describe compuestos de pirazolo[3,4-b]piridina o sales de los mismos con un grupo 4-NHR<sup>3</sup> y un grupo 5-C(O)-X (en el que X es NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> o OR<sup>5a</sup>), de acuerdo con la siguiente fórmula (I):

15



En el documento WO 2004/024728 A2, los compuestos de pirazolo[3,4-b]piridina de la fórmula (I) y sales de los mismos se describen en este como inhibidores de fosfodiesterasa tipo IV (PDE4).

20 En el documento WO 2004/056823 A1 (PCT/EP2003/014867, presentado el 19 de diciembre de 2003, publicado el 8 de julio de 2004, Glaxo Group Limited), e incorporado en la presente memoria descriptiva mediante referencia en su totalidad como si se expusiera completamente, describe y reivindica otros compuestos de pirazolo[3,4-b]piridina o sales de los mismos. El documento WO 2004/056823 A1 también describe el uso de estos compuestos como inhibidores de PDE4.

25 En Expert Opin. Ther. Patents, 2005 (edición de enero), 15 (1), 111-114 se revisa el documento WO 2004/024728 y se menciona el documento WO 2004/056823.

En el documento WO 2005/058892 A1 (PCT/EP2004/014490, presentado el 17 de diciembre de 2004, publicado el 30 de junio de 2005, Glaxo Group Limited), e incorporado en la presente memoria descriptiva mediante referencia en su totalidad como si se expusiera completamente, describe otros compuestos de pirazolo[3,4-b]piridina o sales de los mismos y su uso como inhibidores de PDE4.

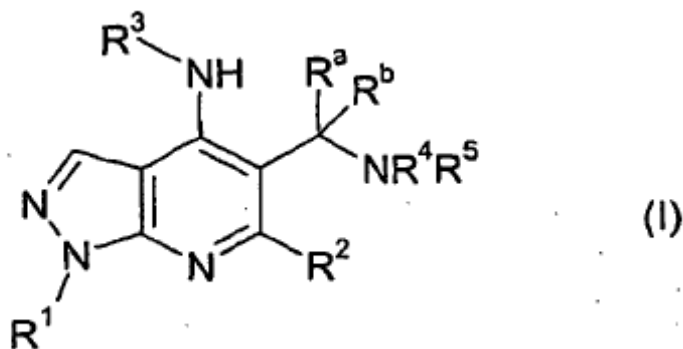
30 Otros compuestos de pirazolo[3,4-b]piridina o sales de los mismos y su uso como inhibidores de PDE4, se describen en las publicaciones de patente en tramitación WO 2005/090348 A1 (PCT/GB2005/000983), WO 2005/090354 A1 (PCT/GB2005/000987), WO2005/090352 A1 (PCT/EP2005/003038), y WO2005/090353 A1 (PCT/GB2005/000976) (todas de Glaxo Group Limited, todas presentadas en PCT el 15 de marzo de 2005 y todas publicadas el 29 de septiembre de 2005).

**35 La invención**

Se han descubierto nuevos compuestos de pirazolo[3,4-b]piridina, que tienen un sustituyente -C(R<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> en la posición 5 del sistema de anillo de pirazolo[3,4-b]piridina, que inhibe fosfodiesterasa tipo IV (PDE4).

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

sal farmacéuticamente aceptable del mismo):

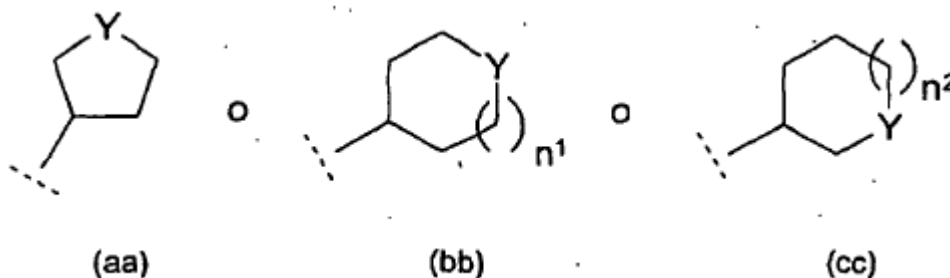


en la que:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH;

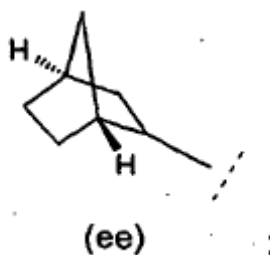
- 5 R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno (H), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, fluoroalquilo C<sub>1-2</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, (ciclopropil)metil-, ciano (-CN), o -CH<sub>2</sub>OH

R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido o cicloalqueno C<sub>5-7</sub> mono-insaturado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido de la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc);



- 10 en las que n<sup>1</sup> y n<sup>2</sup> son independientemente 1 ó 2 y en el que Y es O, S, SO<sub>2</sub> o NR<sup>10</sup>; donde R<sup>10</sup> es un átomo de hidrógeno (H), metilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)-metilo, o fluoroalquilo C(O)-C<sub>1</sub>;

o R<sup>3</sup> es un grupo bicíclico de la sub-fórmula (ee):



- 15 y en la que, cuando R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido, entonces R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido en un carbono del anillo con uno o dos sustituyentes que son independientemente: oxo (=O); OH; metoxi; fluoroalcoxi C<sub>1</sub>; NH<sub>2</sub>; alquilo C<sub>1-2</sub>; fluoroalquilo C<sub>1</sub>; -CH<sub>2</sub>OH; -CH(Me)OH; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; -C(O)OH; -C(O)NHR<sub>24</sub> en el que R<sup>24</sup> es H o metilo; -C(O)R<sup>25</sup> en el que R<sup>25</sup> es metilo; fluoro; hidroxiimino (=N-OH); o (alcoxi C<sub>1-2</sub>)imino (=N-OR<sup>26</sup> en el que R<sup>26</sup> es alquilo C<sub>1-2</sub>); y en el que cualquier sustituyente OH, metoxi, fluoroalcoxi o NH<sub>2</sub> no está sustituido en el carbono del anillo de R<sup>3</sup> unido (enlazado) al grupo -NH- de la fórmula (I);
- 20 y en la que, cuando R<sup>3</sup> es el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido de la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc), entonces R<sup>3</sup> es el grupo heterocíclico de la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc) opcionalmente sustituido en un carbono del anillo con uno o dos sustituyentes que son independientemente oxo (=O), OH o metilo; y en el que cualquier sustituyente OH no está sustituido en el carbono del anillo de R<sup>3</sup> unido (enlazado) al grupo -NH- de la fórmula (I) y no está sustituido

en ningún carbono del anillo de R<sup>3</sup> unido al grupo Y del grupo heterocíclico (aa), (bb) o (cc);

y en el que, cuando R<sup>3</sup> es cicloalqueno C<sub>5-7</sub> 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 de R<sup>3</sup> unido al grupo -NHR- de la fórmula (I) no participa en el doble enlace de cicloalqueno;

5 siempre que:

cuando R<sup>3</sup> es el grupo heterocíclico de la sub-fórmula (aa) e Y es NR<sup>10</sup>, entonces R<sup>10</sup> no es C(O)-metilo, o C(O)-fluoroalquilo C<sub>1</sub>; y

cuando R<sup>3</sup> es el grupo heterocíclico de la sub-fórmula (bb), e Y es NR<sup>10</sup>, entonces R<sup>10</sup> no es metilo; y

10 cuando R<sup>3</sup> es el grupo heterocíclico de la sub-fórmula (cc), entonces Y es O S, SO<sub>2</sub> o NR<sup>10</sup> en el que R<sup>10</sup> es H o metilo;

y en la que:

15 cuando R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido, entonces cualquier sustituyente -C(O)NHR<sup>24</sup> o -C(O)R<sup>25</sup> en un carbono de anillo está: en la posición 3 de un anillo ciclobutilo R<sup>3</sup>; o en la posición 3 ó 4 de un anillo ciclopentilo R<sup>3</sup>; o en la posición 4 de un anillo ciclohexilo de R<sup>3</sup>; o en la posición 3, 4, 5 o 6 de un anillo cicloheptilo R<sup>3</sup> (en el que, en esta conexión, la posición 1 del anillo cicloalquilo R<sup>3</sup> se considera que es el punto de conexión al -NH- en la fórmula (I), que es el átomo del anillo que se conecta al -NH- en la fórmula (I));

y en la que:

20 cuando R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido, entonces cualquier sustituyente OH, metoxi, fluoroalcoxi, -CH<sub>2</sub>OH -CH(Me)OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o -C(O)OH en un carbono de anillo está: en la posición 3 de un anillo ciclobutilo R<sup>3</sup>; o en la posición 3 o 4 de un anillo ciclopentilo R<sup>3</sup>; o en la posición 3, 4 o 5 de un anillo ciclohexilo R<sup>3</sup>; o en la posición 3, 4, 5 o 6 de un anillo cicloheptilo de R<sup>3</sup>; y

y en la que:

25 cuando R<sup>3</sup> es el grupo heterocíclico de la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc), entonces cualquier sustituyente OH en un carbono de anillo está: en la posición 5 de un grupo heterocíclico R<sup>3</sup> de seis elementos de la sub-fórmula (cc) en el que n<sup>2</sup> es 1; o en la posición 5 ó 6 de un grupo heterocíclico R<sup>3</sup> de siete elementos de la sub-fórmula (cc) en el que n<sup>2</sup> es 2; o en la posición 6 de un grupo heterocíclico R<sup>3</sup> de siete elementos de la sub-fórmula (bb) en el que n<sup>1</sup> es 2 (en el que, en esta conexión, la posición 1 del anillo heterocíclico R<sup>3</sup> se considera que es el punto de conexión al -NH- en la fórmula (I), que es el átomo del anillo que se conecta al -NH- en la fórmula (I), y el resto de las posiciones del anillo se numeran después de tal forma que el heteroátomo del anillo toma el número más bajo posible);

30 y en la que:

R<sup>a</sup> es un átomo de hidrógeno (H), metilo o etilo;

R<sup>b</sup> es un átomo de hidrógeno (H) o metilo;

en la que, cuando R<sup>b</sup> es metilo, entonces R<sup>a</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno (H);

R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno (H), metilo, etilo, n-propilo, -C(O)-Me, o -C(O)-fluoroalquilo C<sub>1</sub>;

35 siempre que cuando R<sup>4</sup> es -C(O)-Me o -C(O)-fluoroalquilo C<sub>1</sub>, entonces R<sup>5</sup> es -CH<sub>2</sub>-Ar;

y

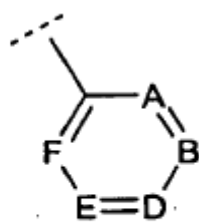
R<sup>5</sup> es:

40 - C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, -C(O)-Het, -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)-fluoroalquilo C<sub>1</sub>, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(O)-NR<sup>15b</sup>NR<sup>15b</sup>, -C(O)-CH<sub>2</sub>-C(O)-NR<sup>15b</sup>NR<sup>15b</sup>, -C(O)-NR<sup>15b</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub><sup>1</sup>-Ar, -C(O)-NR<sup>15b</sup>-Het, -C(O)-NR<sup>15b</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub><sup>2</sup>-Ar, -S(O)<sub>2</sub>-Het, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>,

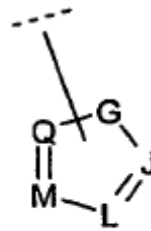
o -CH<sub>2</sub>-Ar;

en los que n y m<sup>1</sup> y m<sup>2</sup> son independientemente 0, 1 ó 2; y

Ar, independiente de otro Ar, tiene la sub-fórmula (x) o (z), en el que (z) está conectado a un carbono de anillo:



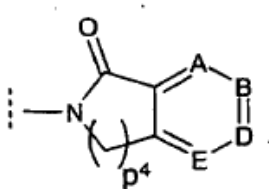
(x)



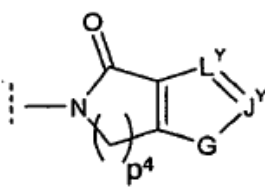
(z)

o  $R^4$  y  $R^5$  tomados en conjunto son  $-(CH_2)_{p^1}-$  (opcionalmente sustituido), o  $-(CH_2)_2-X^5-(CH_2)_{2p^2}-$ , o  $-C(O)-(CH_2)_{p^2}-$ , o  $-C(O)-N(R^{15})-(CH_2)_{p^3}-$ , en el que:  $X^5$  es  $NR^{17}$  y  $p^1$  es 4, 5 ó 6, y  $p^2$  es 3, 4 ó 5, y  $p^3$  es 2 ó 3;

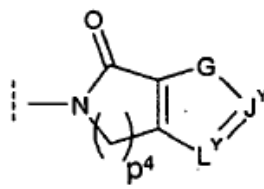
o  $NR^4R^5$  es de la sub-fórmula (y), (y1), (y2) o (y3) en el que  $p^4$  es 1 ó 2:



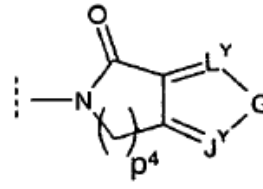
(y)



(y1)



(y2)



(y3)

5

y en la que, cuando  $R^4$  y  $R^5$  tomados en conjunto es  $-(CH_2)_{p^1}-$ , entonces el anillo  $NR^4R^5$  está opcionalmente sustituido en el átomo de carbono del anillo de la posición 3 y/o en el átomo de carbono del anillo de la posición 4 (en el que el nitrógeno del anillo es la posición 1) por uno o dos sustituyentes que son independientemente:

10 fenilo; fenilo sustituido por uno o dos (por ejemplo uno) sustituyentes que independientemente son metilo o  $CF_3$  o flúor o cloro o metoxi o difluorometoxi;

fenil- $C(O)-$ ; fenil- $C(O)-$  cuyo anillo fenilo está sustituido por uno o dos (por ejemplo uno) sustituyentes que independientemente son metilo o flúor o cloro o metoxi;

benciloxi; feniloxi; feniloxi cuyo anillo fenilo está sustituido por uno o dos (por ejemplo uno) sustituyentes que independientemente son metilo o  $CF_3$  o flúor o cloro o metoxi o difluorometoxi;

15 un anillo heteroaromático de cinco elementos que son oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo; triazolilo o tetrazolilo, en el que el anillo heteroaromático de cinco elementos está opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por un sustituyente que es metilo o etilo o isopropilo o t-butilo o fenilo o piridinilo y/o está opcionalmente sustituido en un nitrógeno del anillo por un sustituyente que es metilo o etilo o isopropilo o t-butilo o fenilo;  $-CH_2-(\text{pirrol-1-ilo})$ ;

20 un anillo heteroaromático de seis elementos que son piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en el que el anillo heteroaromático de seis elementos está opcionalmente sustituido en un carbono del anillo bien por un sustituyente metilo o bien por un sustituyente OH, que está sustituido en un carbono del anillo unido a un nitrógeno del anillo (incluyendo el tautómero ceto del mismo);

alquilo  $C_{1-2}$  (por ejemplo, metilo);

25 ciano ( $-CN$ );

o (4-hidroxifenil)- $C(O)-CH_2-CH_2-$ ;

o de forma alternativa cuando  $R^4$  y  $R^5$  tomados en conjunto es  $-(CH_2)_{p^1}-$  y  $p^1$  es 5, entonces el anillo  $NR^4R^5$  está opcionalmente sustituido en el átomo de carbono del anillo de la posición 4 por dos sustituyentes que cuando se toman en conjunto son  $-O-C(O)-N(\text{bencil})-CH_2-$ ;

30 o de forma alternativa cuando  $R^4$  y  $R^5$  tomados en conjunto son  $-(CH_2)_{p^1}-$  y  $p^1$  es 4 ó 5, entonces el anillo  $NR^4R^5$  está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo de la posición 3 y posición 4 por dos sustituyentes que cuando se toman en conjunto son  $=CH-CH=CH-CH=$ ;

y en la que, en la sub-fórmula (x), e independientemente en la sub-fórmula (y):

A es C-R<sup>6A</sup> o nitrógeno (N),

B es C-R<sup>6B</sup> o nitrógeno (N),

D es C-R<sup>6D</sup> o nitrógeno (N),

5 E es C-R<sup>6E</sup> o nitrógeno (N),

F es C-R<sup>6F</sup> o nitrógeno (N),

- en los que, R<sup>6A</sup>, R<sup>6B</sup>, R<sup>6D</sup>, R<sup>6E</sup> y R<sup>6F</sup> son independientemente: un átomo de hidrógeno (H), un átomo de halógeno; alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-2</sub>); fluoroalquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, fluoroalquilo C<sub>1-2</sub>); cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; alcoxi C<sub>1-4</sub> (por ejemplo alcoxi C<sub>1-2</sub>); fluoroalcoxi C<sub>1-2</sub>; cicloalquil C<sub>3-6</sub> oxi; -C(O)R<sup>16</sup>, -C(O)OR<sup>30</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>16</sup> (por ejemplo, alquilo C<sub>1-3</sub>-S(O)<sub>2</sub>-); R<sup>16</sup>-S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>15</sup>- (por ejemplo alquilo C<sub>1-3</sub>-S(O)<sub>2</sub>-NH-); R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>N-S(O)<sub>2</sub>-; alquilo C<sub>1-2</sub>-C(O)-R<sup>15</sup>N-S(O)<sub>2</sub>-; alquilo C<sub>1-4</sub>-S(O)-, Ph-S(O)-, R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>N-C(O)-; -NR<sup>15</sup>-C(O)R<sup>16</sup>; R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N; nitro (-NO<sub>2</sub>); OH (incluyendo cualquier tautómero del mismo); alcoxi C<sub>1-4</sub> metilo; alcoxi C<sub>1-4</sub> etilo; alquil C<sub>1-2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>N-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; alquil C<sub>1-2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>15</sup>-CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>-OH; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH; -CH<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; -CH<sub>2</sub>-C(O)OR<sup>30</sup>; -CH<sub>2</sub>-C(O)-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>; -CH<sub>2</sub>-NR<sup>15</sup>-C(O) alquilo C<sub>1-3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sup>n</sup><sup>14</sup>-Het<sup>1</sup> en el que n<sup>14</sup> es 0 ó 1; ciano (-CN); Ar<sup>6</sup>; 1-pirrolilo; o fenilo, piridinilo o pirimidinilo, en el que el fenilo, piridinilo o pirimidinilo independientemente están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes que independientemente son flúor, cloro, alquilo C<sub>1-2</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub> o fluoroalcoxi C<sub>1</sub>;

siempre que R<sup>6A</sup>, R<sup>6B</sup>, R<sup>6D</sup>, R<sup>6E</sup> y R<sup>6F</sup> no pueden ser independientemente un átomo de cloro, bromo o yodo (y opcionalmente no pueden ser un átomo de flúor) cuando están sustituidos en un carbono del anillo que está unido a un nitrógeno del anillo;

- 20 y/o dos grupos adyacentes seleccionados de R<sup>6A</sup>, R<sup>6B</sup>, R<sup>6D</sup>, R<sup>6E</sup> y R<sup>6F</sup> se toman en conjunto y son: -CH=CH-CH=CH-, -(CH<sub>2</sub>)<sup>n</sup><sup>14a</sup>- en el que n<sup>14a</sup> es 3, 4 ó 5 (por ejemplo 3 ó 4), -O-(CH<sub>2</sub>)<sup>n</sup><sup>14b</sup>-O- en el que n<sup>14b</sup> es 1 ó 2; -O-(CH<sub>2</sub>)<sup>n</sup><sup>14c</sup>- ó -S(O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sup>n</sup><sup>14c</sup>- en el que n<sup>14c</sup> es 2 ó 3 (por ejemplo 2); -CH=CH-NR<sup>15b</sup>-; -N=CH-NR<sup>15b</sup>-; -CH=N-NR<sup>15b</sup>-; -N=N-NR<sup>15b</sup>-; -NH-NH-C(O)-; -CH=CH-O-; -N=CH-O-; o -CH=CH-S-;

siempre que:

- 25 dos o más de A, B, D, E y F son independientemente C-H (carbono-hidrógeno), C-F (carbono-flúor), o nitrógeno (N); y no más de dos de A, B, D, E y F son nitrógeno (N),

y en la que, en la sub-fórmula (z), e independientemente en las sub-fórmulas (y1), (y2) e (y3):

G es O o S o NR<sup>9</sup> en el que R<sup>9</sup> es un átomo de hidrógeno (H), alquilo C<sub>1-4</sub>, o fluoroalquilo C<sub>1-2</sub>;

J es C-R<sup>6J</sup>, C-[punto de conexión a la fórmula (I)], o nitrógeno (N),

- 30 L es C-R<sup>6L</sup>, C-[punto de conexión a la fórmula (I)], o nitrógeno (N),

M es C-R<sup>6M</sup>, C-[punto de conexión a la fórmula (I)], o nitrógeno (N),

Q es C-R<sup>6Q</sup>, C-[punto de conexión a la fórmula (I)], o nitrógeno (N),

J<sup>Y</sup> es C-R<sup>6J</sup> o nitrógeno (N), y

L<sup>Y</sup> es C-R<sup>6L</sup> o nitrógeno (N),

- 35 en los que, R<sup>6J</sup>, R<sup>6L</sup>, R<sup>6M</sup> y R<sup>6Q</sup> son independientemente: un átomo de hidrógeno (H), un átomo de halógeno; alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo alquilo C<sub>1-2</sub>); fluoroalquilo C<sub>1-3</sub> (por ejemplo fluoroalquilo C<sub>1-2</sub>); cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; alcoxi C<sub>1-4</sub> (por ejemplo alcoxi C<sub>1-2</sub>); fluoroalcoxi C<sub>1-2</sub>; cicloalquil C<sub>3-6</sub> oxi; -CH<sub>2</sub>-OH; -CH<sub>2</sub>-OMe; OH (incluyendo cualquier tautómero del mismo); 2-piridinilo; 3-piridinilo; 4-piridinilo; o fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes que independientemente son flúor, cloro, alquilo C<sub>1-2</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub> o fluoroalcoxi C<sub>1</sub>;

- 40 siempre que:

dos o más de J, L, M y Q son independientemente C-H, C-F, C-alquilo C<sub>1-2</sub> (por ejemplo C-Me), C-fluoroalquilo C<sub>1</sub> (por ejemplo C-CF<sub>3</sub>), C-[punto de conexión a la fórmula (I)], o nitrógeno (N);

y no más de tres de J, L, M y Q son nitrógeno (N);

y uno o ambos de J<sup>Y</sup> y L<sup>Y</sup> son independientemente C-H, C-F, C-alquilo C<sub>1-2</sub> (por ejemplo C-Me), C-fluoroalquilo C<sub>1</sub>

(por ejemplo C-CF<sub>3</sub>), o nitrógeno (N);

y en la que:

NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup> es un grupo 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, o N-morfolino (4-morfolinilo);

5 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente un átomo de hidrógeno (H); alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo alquilo C<sub>1-2</sub> tal como metilo); cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; (cicloalquilo C<sub>3-6</sub>)metilo-; o fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes siendo independientemente: flúor, -cloro, alquilo C<sub>1-2</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub> o fluoroalcoxi C<sub>1</sub>;

o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> juntos son -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>6</sup>- o -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>7</sup>- o -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>10</sup>-C(O)- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X<sup>7</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o -C(O)-X<sup>7</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>10</sup>- en el que: n<sup>6</sup> es 3, 4, 5, 6 ó 7, n<sup>7</sup> es 3, 4 ó 5, n<sup>10</sup> es 2 ó 3, y X<sup>7</sup> es O o NR<sup>14</sup>;

10 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son independientemente H; alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo alquilo C<sub>1-2</sub>); cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; (cicloalquilo C<sub>3-6</sub>)metil-; o fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes siendo independientemente: flúor, -cloro, alquilo C<sub>1-2</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub> o fluoroalcoxi C<sub>1</sub>;

o R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> conjuntamente son -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>6a</sup>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X<sup>12</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- en los que: n<sup>6a</sup> es 3, 4, 5, 6 ó 7, y X<sup>12</sup> es O o NR<sup>14</sup>;

15 R<sup>14</sup>, independiente de otros R<sup>14</sup>, es: un átomo de hidrógeno (H); alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo alquilo C<sub>1-2</sub>); fluoroalquilo C<sub>1-2</sub> (por ejemplo, CF<sub>3</sub>); ciclopropilo; -C(O)- alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, -C(O)Me); -C(O)NR<sup>7a</sup>R<sup>8a</sup> (por ejemplo, -C(O)NH<sub>2</sub>); o -S(O)<sub>2</sub>- alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, -S(O)<sub>2</sub>Me);

R<sup>7a</sup> es un átomo de hidrógeno (H) o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>8a</sup> es un átomo de hidrógeno (H) o metilo;

R<sup>15</sup>, independiente de otros R<sup>15</sup>, es un átomo de hidrógeno (H) o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>15b</sup>, independiente de otros R<sup>15b</sup>, es H o alquilo C<sub>1-2</sub>;

20 R<sup>16</sup>, independiente de otros R<sup>16</sup>, es:

alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-2</sub>);

cicloalquilo C<sub>3-6</sub> (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>5-6</sub>);

cicloalquilo C<sub>3-6</sub>-CH<sub>2</sub>- (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>5-6</sub>-CH<sub>2</sub>-);

25 piridinilo (por ejemplo, piridin-2-ilo) opcionalmente sustituido en un átomo de carbono del anillo por uno de: un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1-2</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub> o fluoroalcoxi C<sub>1</sub>;

Ar<sup>16</sup>;

fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes que independientemente son: un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1-2</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub> o fluoroalcoxi C<sub>1</sub>;

30 bencilo opcionalmente sustituido en su anillo por uno o dos sustituyentes que independientemente son: un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1-2</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub> o fluoroalcoxi C<sub>1</sub>; o

35 un anillo heterocíclico saturado de 4, 5, 6 ó 7 elementos conectado en un carbono del anillo y que contiene uno o dos átomos heterogéneos del anillo independientemente seleccionados de O, S, y N; en el que cualquier nitrógeno del anillo que está presente está presente como NR<sup>27</sup>, en el que R<sup>27</sup> es H, alquilo C<sub>1-2</sub> o -C(O)Me; y en el que el anillo está opcionalmente sustituido en carbono por un sustituyente alquilo C<sub>1-2</sub> u oxo (=O), siempre que cualquier sustituyente oxo (=O) esté sustituido en un átomo de carbono del anillo unido a un nitrógeno del anillo;

R<sup>17</sup>, independiente de otro R<sup>17</sup>, es:

40 cicloalquilo C<sub>5-6</sub>; -C(O)- alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, -C(O)- alquilo C<sub>3-4</sub>); -C(O)-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> (por ejemplo, -C(O)-ciclopropilo); -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, -S(O)<sub>2</sub>Me o -S(O)<sub>2</sub>Et); -C(O)-Ar<sup>176</sup>, -C(O)-Ar<sup>175</sup>, -C(O)-Het<sup>1</sup>; -CH<sub>2</sub>-C(O)-Het<sup>1</sup>; -CH<sub>2</sub>-C(O)-(pirrolidin-1-ilo); -S(O)<sub>2</sub>-Ar<sup>176</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-Ar<sup>175</sup>, Ar<sup>176</sup>, Ar<sup>175</sup>, -C(O)-fenilo o -S(O)<sub>2</sub>-fenilo, en los que, independientemente, el anillo de fenilo no está sustituido o está sustituido por uno o dos (por ejemplo, uno) sustituyentes que independientemente son metilo o etilo o CF<sub>3</sub> o flúor o cloro o metoxi o difluorometoxi o ciano (-CN) o -C(O)NH<sub>2</sub> o -C(O)-Me;

fenilo; fenilo sustituido por uno o dos (por ejemplo, uno) sustituyentes que independientemente son metilo o etilo o CF<sub>3</sub> o flúor o cloro o metoxi o difluorometoxi o ciano (-CN) o -C(O)NR<sup>7a</sup>R<sup>8a</sup> (por ejemplo, -C(O)NH<sub>2</sub>) o -C(O)-Me;

o bencilo o -CH(Me)- fenilo, en el que, independientemente, el anillo de fenilo no está sustituido o está sustituido por uno o dos (por ejemplo, uno) sustituyentes que independientemente son metilo o flúor o cloro o metoxi;

en los que Ar<sup>175</sup> es un anillo heteroaromático de 5 elementos que es oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo,

- 5 en los que el anillo heteroaromático de 5 elementos Ar<sup>175</sup> está opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por un sustituyente que es metilo o etilo o isopropilo o t-butilo o fenilo o piridinilo y/o está opcionalmente sustituido en un nitrógeno del anillo por un sustituyente que es metilo o etilo o isopropilo o t-butilo o fenilo;

o en los que el anillo heteroaromático de 5 elementos Ar<sup>175</sup> está opcionalmente condensado a un anillo de fenilo en el que el punto de conexión al resto de la molécula está dentro del anillo de cinco elementos;

- 10 y en los que Ar<sup>176</sup> es un anillo heteroaromático de 6 elementos que es piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en el que el anillo heteroaromático de 6 elementos está opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por un sustituyente metilo o por un sustituyente OH que está sustituido en un carbono del anillo unido a un nitrógeno del anillo (incluyendo el tautómero ceto del mismo);

R<sup>30</sup>, independiente de otro R<sup>30</sup>, es un átomo de hidrógeno (H), alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

- 15 Ar<sup>6</sup> y Ar<sup>16</sup> independientemente es/son un anillo heterocíclico aromático de 5 elementos conectado a un carbono del anillo y que contiene uno de O, S o NR<sup>15</sup> en el anillo de 5 elementos, en el que el anillo de 5 elementos puede contener opcionalmente además uno o dos átomos N, y en el que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono del anillo por uno de: un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquilo C<sub>1-2</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OMe, u OH (incluyendo cualquier tautómero ceto del mismo);

- 20 Het, independiente de otro Het, es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5, 6 ó 7 elementos conectado a un carbono del anillo y que contiene uno o dos átomos heterogéneos del anillo independientemente seleccionados de O, S, y N; en el que cualquier nitrógeno del anillo que está presente está presente como NR<sup>31</sup>, en el que R<sup>31</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)- alquilo C<sub>1-4</sub> o -S(O)<sub>2</sub>- alquilo C<sub>1-4</sub>; y en el que el anillo Het está opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por un sustituyente metilo u oxo (=O), siempre que cualquier sustituyente oxo (=O) esté sustituido en un átomo de carbono del anillo unido a un nitrógeno del anillo en el que R<sup>31</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

- y Het<sup>1</sup>, independiente de otro Het<sup>1</sup>, es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5, 6 ó 7 elementos conectado a un carbono del anillo y que contiene uno o dos átomos heterogéneos del anillo independientemente seleccionados de O, S, y N; en el que cualquier nitrógeno del anillo que está presente está presente como NR<sup>31a</sup>, en el que R<sup>31a</sup> es H, alquilo C<sub>1-2</sub>, -C(O)Me o -S(O)<sub>2</sub>Me; y en el que el anillo Het<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por un sustituyente metilo u oxo (=O), siempre que cualquier sustituyente oxo (=O) esté sustituido en un átomo de carbono del anillo unido a un nitrógeno del anillo en el que R<sup>31a</sup> es H o alquilo C<sub>1-2</sub>.

- En compuestos, por ejemplo en los compuestos de la fórmula (I), un grupo o resto "alquilo" puede ser de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo, por ejemplo, alquilo C<sub>1-8</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-3</sub> o alquilo C<sub>1-2</sub>, que se pueden emplear incluyen alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-3</sub> o alquilo C<sub>1-2</sub> tales como metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, o n-hexilo o cualquier isómero ramificado de los mismos tales como isopropilo, t-butilo, sec-butilo, isobutilo, 3-metilobutan-2-ilo, 2-etilobutan-1-ilo, o similares.

- Está pensado un significado correspondiente para "alcoxi", "alquileno", y términos similares derivados de alquilo. Por ejemplo, "alcoxi" tal como alcoxi C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-2</sub> incluye metoxi, etoxi, propiloxi, y derivados oxo de los alquilos enumerados anteriormente. "Alquilsulfonilo" tal como alquil C<sub>1-4</sub> sulfonilo incluye metilsulfonilo (metanosulfonilo), etilsulfonilo, y otros derivados de los alquilos enumerados anteriormente. "Alquilsulfoniloxi" tal como alquil C<sub>1-4</sub> sulfoniloxi incluye metanosulfoniloxi (metilsulfoniloxi), etanosulfoniloxi y col.

- "Cicloalquilo", por ejemplo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>4-7</sub>), incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y similares. De forma adecuada, un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> puede ser cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o cicloalquilo C<sub>5-6</sub> o cicloalquilo C<sub>4-7</sub> o cicloalquilo C<sub>6-7</sub>, que contiene un anillo carbocíclico de 3 a 6 elementos o 5 a 6 elementos o 4 a 7 elementos o 6 a 7 elementos.

- "Fluoroalquilo" incluye grupos alquilo con uno, dos, tres, cuatro, cinco o más sustituyentes de flúor, por ejemplo fluoroalquilo C<sub>1-4</sub> o fluoroalquilo C<sub>1-3</sub> o fluoroalquilo C<sub>1-2</sub> tal como monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,2-difluoroetilo (CHF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2-fluoroetilo (CH<sub>2</sub>FCH<sub>2</sub>-), etc. "Fluoroalcoxi" incluye fluoroalcoxi C<sub>1-4</sub> o fluoroalcoxi C<sub>1-2</sub> tal como trifluorometoxi, pentafluoroetoxi, monofluorometoxi, difluorometoxi, etc. "Fluoroalquilsulfonilo" tal como fluoroalquil C<sub>1-4</sub> sulfonilo incluye trifluorometanosulfonilo, pentafluoroetilsulfonilo, etc.

Un átomo de halógeno ("halo") presente en compuestos, por ejemplo en los compuestos de la 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 se "enlaza" o "une" al átomo o resto B, significa que el átomo/resto A se une directamente al átomo/resto B normalmente por medio de un enlace covalente o un doble enlace covalente, y no permite que A se una de forma indirecta a B a través de uno o más átomos/restos intermedios (por ejemplo, no permite A-C-B); a no ser que quede claro por el contexto que se pretenda otro significado.

5 Cuando R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> o fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, puede ser de cadena lineal o ramificada. Cuando R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> entonces puede ser metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo. Cuando R<sup>1</sup> es fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, entonces R<sup>1</sup> puede ser, por ejemplo, fluoroalquilo C<sub>1</sub> tal como monofluorometilo, -difluorometil, trifluorometilo; o R<sup>1</sup> puede ser fluoroalquilo C<sub>2</sub> tal como pentafluoroetilo o más preferentemente fluoroalquilo C<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub>- tal como 2,2,2-trifluoroetilo (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,2-difluoroetilo (CHF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), o 2-fluoroetilo (CH<sub>2</sub>FCH<sub>2</sub>-).

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, metilo, etilo o n-propilo), fluoroalquilo C<sub>1-3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH. R<sup>1</sup> es de forma adecuada alquilo C<sub>1-3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-2</sub>, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH. Preferentemente, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>2-3</sub> (por ejemplo, etilo o n-propilo), fluoroalquilo C<sub>2</sub> (por ejemplo, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub>- tal como CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-) o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; en particular etilo, n-propilo o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH. Más preferentemente, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>2</sub> (etilo) o fluoroalquilo C<sub>2</sub>. R<sup>1</sup> es más preferentemente etilo.

15 R<sup>2</sup> puede ser por ejemplo un átomo de hidrógeno (H), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, fluoroalquilo C<sub>1</sub> (tal como CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>F), fluoroalquilo C<sub>2</sub> tal como C<sub>2</sub>F<sub>5</sub> o fluoroalquilo C<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub>- (por ejemplo, 2,2,2-trifluoroetilo (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,2-difluoroetilo (CHF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), o 2-fluoroetilo (CH<sub>2</sub>FCH<sub>2</sub>-)), ciclopropilo, ciano (-CN), o -CH<sub>2</sub>OH.

R<sup>2</sup> puede ser por ejemplo un átomo de hidrógeno (H), metilo, etilo, fluoroalquilo C<sub>1</sub> (tal como CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>F), ciano (-CN), o -CH<sub>2</sub>OH. De forma adecuada, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno (H), metilo o etilo.

20 R<sup>2</sup> puede ser de forma adecuada metilo, etilo, fluoroalquilo C<sub>1</sub> (tal como CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>F), o fluoroalquilo C<sub>2</sub> tal como C<sub>2</sub>F<sub>5</sub> o fluoroalquilo C<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub>- (por ejemplo, 2,2,2-trifluoroetilo (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-), 2,2-difluoroetilo (CHF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), o 2-fluoroetilo (CH<sub>2</sub>FCH<sub>2</sub>-)).

De forma adecuada, R<sup>2</sup> es metilo, etilo o fluoroalquilo C<sub>1</sub> (tal como CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>F). Preferentemente, R<sup>2</sup> es metilo o etilo. Más preferentemente, R<sup>2</sup> es etilo.

25 Preferentemente, en R<sup>3</sup> hay un sustituyente o no sustituyente en un carbono del anillo.

En una realización preferible, R<sup>3</sup> es el cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido o el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido de la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc).

En una realización opcional, cuando R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido, no es cicloalquilo C<sub>5</sub> no sustituido, es decir, es decir, ciclopentilo no sustituido. En este caso, de forma adecuada, R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>6-7</sub> opcionalmente sustituido o ciclobutilo opcionalmente sustituido.

30

Cuando R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido, es de forma adecuada cicloalquilo C<sub>6-7</sub> opcionalmente sustituido o ciclobutilo opcionalmente sustituido, preferentemente cicloalquilo C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (es decir, ciclohexilo opcionalmente sustituido).

35 Cuando R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido, entonces R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>6-7</sub> o ciclobutilo) opcionalmente sustituido en un carbono del anillo con uno o dos sustituyentes, siendo independientemente (por ejemplo, siendo un sustituyente): oxo (=O); OH; metoxi; fluoroalcoxi C<sub>1</sub> (por ejemplo, trifluorometoxi o difluorometoxi); NH<sub>2</sub>; alquilo C<sub>1-2</sub> tal como metilo; fluoroalquilo C<sub>1</sub> tal como -CH<sub>2</sub>F o -CHF<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>OH; -CH(Me)OH; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; -C(O)OH; -C(O)NHR<sup>24</sup> en el que R<sup>24</sup> es H o metilo (preferentemente H); -C(O)R<sup>25</sup> en el que R<sup>25</sup> es metilo; flúor; hidroxiiimino (=N-OH); o (alcoxi C<sub>1-2</sub>)imino (=N-OR<sup>26</sup> en el que R<sup>26</sup> es alquilo C<sub>1-2</sub>); y en el que cualquier sustituyente OH, metoxi, fluoroalcoxi o NH<sub>2</sub> no está sustituido en el carbono del anillo de R<sup>3</sup> unido (enlazado) al grupo -NH- de la fórmula (I).

40

45 Cuando R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido, entonces R<sup>3</sup> puede ser de forma adecuada cicloalquilo C<sub>4-7</sub> (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>6-7</sub> o ciclobutilo) opcionalmente sustituido en un carbono del anillo con uno o dos sustituyentes, siendo independientemente (por ejemplo, siendo un sustituyente): oxo (=O); OH; NH<sub>2</sub>; alquilo C<sub>1-2</sub> tal como metilo; fluoroalquilo C<sub>1</sub> tal como -CH<sub>2</sub>F o -CHF<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>OH; -CH(Me)OH; -C(O)NHR<sup>24</sup> en el que R<sup>24</sup> es H o metilo (preferentemente H); -C(O)R<sup>25</sup> en el que R<sup>25</sup> es metilo; flúor; hidroxiiimino (=N-OH); o (alcoxi C<sub>1-2</sub>)imino (=N-OR<sup>26</sup> en el que R<sup>26</sup> es alquilo C<sub>1-2</sub>).

50

Preferentemente, cuando R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido, entonces R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>6-7</sub> o ciclobutilo) opcionalmente sustituido en un carbono del anillo con uno o dos sustituyentes, siendo independientemente (por ejemplo, siendo un sustituyente): oxo (=O); OH; metilo; -CH<sub>2</sub>F o -CHF<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>OH; -C(O)NHR<sup>24</sup> en el que R<sup>24</sup> es H; flúor; hidroxiiimino (=N-OH); o metoxiiimino (=N-OR<sup>26</sup> en el que R<sup>26</sup> es metilo).

Más preferentemente, cuando  $R^3$  es cicloalquilo  $C_{4-7}$  opcionalmente sustituido, entonces  $R^3$  es cicloalquilo  $C_{4-7}$  (por ejemplo, cicloalquilo  $C_{6-7}$  o ciclobutilo) opcionalmente sustituido en un carbono del anillo con uno o dos sustituyentes, siendo independientemente (por ejemplo, siendo un sustituyente): oxo (=O); OH; metilo;  $-C(O)NHR^{24}$  en el que  $R^{24}$  es H; flúor o hidroximiino (=N-OH).

- 5 Todavía más preferentemente, cuando  $R^3$  es cicloalquilo  $C_{4-7}$  opcionalmente sustituido, entonces  $R^3$  es cicloalquilo  $C_{4-7}$  (por ejemplo, cicloalquilo  $C_{6-7}$  o ciclobutilo) opcionalmente sustituido en un carbono del anillo con uno o dos sustituyentes, siendo independientemente (por ejemplo, siendo un sustituyente): oxo (=O); OH;  $-C(O)NHR^{24}$  en el que  $R^{24}$  es H; flúor o hidroximiino (=N-OH).

En una realización opcional, en  $R^3$ , cicloalquilo  $C_{4-7}$  puede ser no sustituido.

- 10 Cuando  $R^3$  es cicloalquilo  $C_{4-7}$  opcionalmente sustituido o cicloalqueno  $C_{5-7}$  opcionalmente sustituido, por ejemplo opcionalmente, (cicloalquilo  $C_{6-7}$  o ciclobutilo o cicloalqueno  $C_{5-7}$ ) sustituido, tal como cicloalquilo  $C_6$  opcionalmente sustituido (ciclohexilo opcionalmente sustituido) o ciclohexeno opcionalmente sustituido, uno o dos sustituyentes en un carbono del anillo, si están presentes, pueden comprender de forma adecuada un sustituyente (por ejemplo es o son sustituyente(s)) en las posiciones 3, 4 y/o 5, por ejemplo, en las posiciones 3 y/o 4, del anillo cicloalquilo o cicloalqueno de  $R^3$ .

(En esta conexión y generalmente en la presente memoria descriptiva, la posición 1 del anillo  $R^3$ , por ejemplo, del anillo cicloalquilo o cicloalqueno de  $R^3$ , se considera que es el punto de conexión al -NH- en la fórmula (I) = conectando el átomo del anillo al -NH- en la fórmula (I)).

- 20 De forma adecuada, para  $R^3$ , y en particular cuando  $R^3$  es cicloalquilo  $C_{4-7}$  opcionalmente sustituido o cicloalqueno  $C_{5-7}$  opcionalmente sustituido,  $R^3$  no está sustituido (distinto a opcionalmente por alquilo o fluoroalquilo) en el átomo del anillo que conecta al -NH- en la fórmula (I), y  $R^3$  no está sustituido (distinto a opcionalmente por alquilo, fluoroalquilo o  $NHR^{21}$ ) en los dos átomos del anillo a cualquier lado del (unido al) átomo de conexión. Por ejemplo, de forma adecuada, para  $R^3$ , y en particular cuando  $R^3$  es cicloalquilo  $C_{4-7}$  opcionalmente sustituido o cicloalqueno  $C_{5-7}$  opcionalmente sustituido,  $R^3$  no está sustituido en el átomo del anillo que conecta al -NH- en la fórmula (I), y  $R^3$  no está sustituido en los dos átomos del anillo a cualquier lado del (unido al) átomo de conexión.

De forma adecuada, para  $R^3$ , y en particular cuando  $R^3$  es cicloalquilo  $C_{4-7}$  opcionalmente sustituido o cicloalqueno  $C_{5-7}$  opcionalmente sustituido, uno o dos sustituyentes opcionales de carbono del anillo de  $R^3$ , si están presentes, pueden comprender un sustituyente (por ejemplo es o son sustituyentes):

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

- 40 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 ciclobutilo de  $R^3$ ; o en la posición 3 ó 4 de un anillo ciclopentilo de  $R^3$ ; o en la posición 3, 4 ó 5 de un anillo ciclohexilo de  $R^3$  (tal como en la posición 3 ó 5 de un anillo ciclohexilo de  $R^3$  especialmente para cualquier sustituyente OH); o en la posición 3, 4, 5 ó 6 (por ejemplo, posición 4 ó 5) de un anillo cicloheptilo de  $R^3$ . De forma adecuada, 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 ciclopentilo de  $R^3$ ; o de forma más adecuada en la posición 3, 4 ó 5, tal como en la posición 3 ó 5, de un anillo ciclohexilo de  $R^3$ .

- 45 Cuando  $R^3$  es cicloalquilo  $C_{4-7}$  opcionalmente sustituido, entonces cualquier sustituyente  $-C(O)NHR^{24}$  o  $-C(O)R^{25}$  en un carbono del anillo está: en la posición 3 de un anillo ciclobutilo de  $R^3$ ; o en la posición 3 ó 4 de un anillo ciclopentilo de  $R^3$ ; o en la posición 4 de un anillo ciclohexilo de  $R^3$ ; o en la posición 3, 4, 5 ó 6 (por ejemplo, posición 4 ó 5) de un anillo cicloheptilo de  $R^3$ . Cuando  $R^3$  es cicloalquilo  $C_{4-7}$  opcionalmente sustituido, entonces cualquier sustituyente  $-C(O)NHR^{24}$  o  $-C(O)R^{25}$ , o cualquier sustituyente  $-C(O)NHR^{24}$ , en un carbono del anillo está de forma adecuada en la posición 3 de un anillo ciclobutilo de  $R^3$  o en la posición 4 de un anillo ciclohexilo de  $R^3$ . Cuando  $R^3$  es cicloalquilo  $C_{4-7}$  opcionalmente sustituido, es preferible que cualquier sustituyente  $-C(O)NHR^{24}$  esté en la posición

4 de un anillo ciclohexilo de R<sup>3</sup>.

5 Cuando R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido, cualquier sustituyente NH<sub>2</sub> en un carbono del anillo está en cualquier posición distinta a la posición 1 (conectando el átomo del anillo al -NH- en la fórmula (I)), por ejemplo, en la posición 2, 3, 4, 5, 6 ó 7. De forma adecuada, cualquier sustituyente NH<sub>2</sub> 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 ciclohexilo de R<sup>3</sup>.

10 Cuando R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido o cicloalqueno C<sub>5-7</sub> opcionalmente sustituido, cualquier sustituyente alquilo o fluoroalquilo 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, la posición 1, del anillo de R<sup>3</sup>. Preferentemente, cualquier sustituyente alquilo o fluoroalquilo como tal 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 ciclohexilo o ciclohexenilo de R<sup>3</sup>.

15 Cuando R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido o cicloalqueno C<sub>5-7</sub> opcionalmente sustituido, cualquier sustituyente flúor 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 2, 3, 4, 5 ó 6, tal como en la posición 3 ó 4, del anillo de R<sup>3</sup>. De forma adecuada, 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 ciclohexilo o ciclohexenilo de R<sup>3</sup>.

20 Cuando R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido, cualquier sustituyente oxo (=O), hidroxiimino (=N-OH); o (alcoxi C<sub>1-2</sub>)imino (=N-OR<sup>26</sup>) en un carbono del anillo puede estar por ejemplo en la posición 3, 4 ó 5, por ejemplo en la posición 4, del anillo cicloalquilo de R<sup>3</sup> (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>6-7</sub>, por ejemplo ciclohexilo, o ciclobutilo). Cualquier sustituyente como tal puede estar por ejemplo en la posición 3 de un anillo ciclobutilo de R<sup>3</sup> o en la posición 4 de un anillo ciclohexilo de R<sup>3</sup>. Preferentemente, cualquier sustituyente como tal está en la posición 4 de un anillo ciclohexilo de R<sup>3</sup>.

25 Cuando R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>6-7</sub> o ciclobutilo, opcionalmente sustituido), entonces R<sup>3</sup> es de forma adecuada ciclohexilo (es decir, no sustituido); o cicloheptilo (es decir, no sustituido); o ciclohexilo sustituido en un carbono del anillo por un sustituyente que es oxo (=O), OH, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-2</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub> tal como -CH<sub>2</sub>F o -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(Me)OH, -C(O)NHR<sup>24</sup> en el que R<sup>24</sup> es H o metilo (preferentemente H), -C(O)R<sup>25</sup>, flúor, hidroxiimino (=N-OH), o (alcoxi C<sub>1-2</sub>)imino (=N-OR<sup>26</sup> en el que R<sup>26</sup> es alquilo C<sub>1-2</sub>); o ciclohexilo sustituido por dos sustituyentes flúor; o ciclobutilo (es decir, no sustituido); o ciclobutilo sustituido en un carbono del anillo con un sustituyente que es oxo (=O), OH, metilo, -CH<sub>2</sub>F o -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -C(O)NHR<sup>24</sup> en el que R<sup>24</sup> es H o metilo (preferentemente H), flúor, hidroxiimino (=N-OH), o metoxiimino (=N-OR<sup>26</sup> en el que R<sup>26</sup> es metilo). Preferentemente, cuando R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>6-7</sub> o ciclobutilo, opcionalmente sustituido), entonces R<sup>3</sup> es ciclohexilo (es decir, no sustituido); o cicloheptilo (es decir, no sustituido); o ciclohexilo sustituido en un carbono del anillo por un sustituyente que es oxo (=O), OH, NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-2</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub> tal como -CH<sub>2</sub>F o -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -C(O)NHR<sup>24</sup> en el que R<sup>24</sup> es H, flúor, hidroxiimino (=N-OH), o (metoxi)imino (=N-OR<sup>26</sup> en el que R<sup>26</sup> es metilo); o ciclohexilo sustituido por dos sustituyentes flúor; o ciclobutilo (es decir, no sustituido); o ciclobutilo sustituido en un carbono del anillo con un sustituyente que es oxo (=O), OH, metilo, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -C(O)NHR<sup>24</sup> en el que R<sup>24</sup> es H, flúor, hidroxiimino (=N-OH), o metoxiimino (=N-OR<sup>26</sup> en el que R<sup>26</sup> es metilo). Más preferentemente, cuando R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>6-7</sub> o ciclobutilo, opcionalmente sustituido), entonces R<sup>3</sup> es ciclohexilo (es decir, no sustituido); o ciclohexilo sustituido en un carbono del anillo por un sustituyente oxo (=O), hidroxiimino (=N-OH), -C(O)NH<sub>2</sub>, metilo u OH; o ciclobutilo sustituido en un carbono del anillo por un sustituyente -C(O)NHR<sup>24</sup> en el que R<sup>24</sup> es H. El sustituyente opcional puede estar por ejemplo en la posición 3 ó 4 del anillo ciclohexilo de R<sup>3</sup>. Preferentemente, cuando R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>6-7</sub> o ciclobutilo, opcionalmente sustituido), entonces cualquier sustituyente OH en un carbono del anillo está preferentemente en la posición 3 de un anillo ciclohexilo de R<sup>3</sup>, y/o cualquier sustituyente oxo (=O), hidroxiimino (=N-OH), o (alcoxi C<sub>1-2</sub>)imino (=N-OR<sup>26</sup>) en un carbono del anillo está preferentemente en la posición 4 de un anillo ciclohexilo de R<sup>3</sup> o en las posiciones 3 de un anillo ciclobutilo de R<sup>3</sup>, y/o cualquier sustituyente alquilo o fluoroalquilo está preferentemente en la posición 1, 3 ó 5 de un anillo ciclohexilo de R<sup>3</sup>.

50 Cuando R<sup>3</sup> es ciclobutilo opcionalmente sustituido, entonces R<sup>3</sup> puede ser preferentemente ciclobutilo (es decir, no sustituido) o más preferentemente 3-(aminocarbonil)ciclobutilo (es decir, 3-(aminocarbonil)ciclobutan-1-ilo) (por ejemplo, en una configuración *cis* o *trans*, preferentemente *cis*).

Cuando R<sup>3</sup> es ciclopentilo opcionalmente sustituido, R<sup>3</sup> puede ser por ejemplo ciclopentilo (es decir, no sustituido) o de forma más adecuada 3-hidroxi-ciclopentilo.

55 Cuando R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>6-7</sub> o ciclobutilo opcionalmente sustituido), R<sup>3</sup> puede ser por ejemplo ciclobutilo (es decir, no sustituido), 4-hidroxi-ciclohexilo (es decir, 4-hidrociclohexan-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 R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>6-7</sub> o ciclobutilo opcionalmente sustituido), R<sup>3</sup> es más preferentemente ciclohexilo (es decir, no sustituido), cicloheptilo (es decir, no sustituido), 3-hidroxiciclohexilo (es decir, 3-hidroxiciclohexan-1-ilo) (por ejemplo, racémico o en una configuración *cis* o *trans*, preferentemente racémico o *cis*), 4-oxo-ciclohexilo (es decir, 4-oxociclohexan-1-ilo), 4-(hidroxiimino)ciclohexilo (es decir, 4-(hidroxiimino)ciclohexan-1-ilo), 4-(alcoxi C<sub>1-2</sub> 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*).

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

Cuando R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>6-7</sub> o ciclobutilo opcionalmente sustituido), R<sup>3</sup> es todavía más preferentemente ciclohexilo (es decir, no sustituido), 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-(hidroxiimino)ciclohexilo (es decir, 4-(hidroxiimino)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*).

Cuando R<sup>3</sup> es cicloalqueno C<sub>5-7</sub> mono-insaturado opcionalmente sustituido, de forma adecuada es cicloalqueno C<sub>5-6</sub> mono-insaturado opcionalmente sustituido, preferentemente cicloalqueno C<sub>6</sub> mono-insaturado opcionalmente sustituido (es decir, ciclohexenilo mono-insaturado opcionalmente sustituido = ciclohexenilo opcionalmente sustituido). Por ejemplo, el ciclohexenilo de R<sup>3</sup> puede ser ciclohex-3-en-1-ilo opcionalmente sustituido.

Cuando R<sup>3</sup> es cicloalqueno C<sub>5-7</sub> mono-insaturado opcionalmente sustituido, de forma adecuada el cicloalqueno de R<sup>3</sup> (por ejemplo, ciclohexenilo) está sustituido en un carbono del anillo con un sustituyente flúor o no está sustituido. Por ejemplo, el cicloalqueno de R<sup>3</sup> opcionalmente sustituido puede ser ciclohex-3-en-1-ilo (es decir, no sustituido) o 4-fluoro-ciclohex-3-en-1-ilo.

Para el cicloalqueno de R<sup>3</sup>, el (los) sustituyente(s) opcional(es) en un carbono del anillo puede(n) estar, por ejemplo, en las posiciones 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 del anillo cicloalqueno.

Cuando R<sup>3</sup> es el grupo heterocíclico de la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc), entonces Y es de forma adecuada O o NR<sup>10</sup>. Cuando R<sup>3</sup> es el grupo heterocíclico de la sub-fórmula (aa) o (bb), entonces Y es preferentemente O o N-C(O)-NH<sub>2</sub>.

R<sup>10</sup> puede ser por ejemplo un átomo de hidrógeno (H), metilo, etilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)-metilo o C(O)- fluoroalquilo C<sub>1</sub>.

De forma adecuada, R<sup>10</sup> no es metilo.

De forma adecuada, R<sup>10</sup> es un átomo de hidrógeno (H), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)-metilo o C(O)- fluoroalquilo C<sub>1</sub> (por ejemplo, C(O)-CF<sub>3</sub>). De forma más adecuada, R<sup>10</sup> es H, C(O)NH<sub>2</sub> o C(O)-metilo; en particular C(O)NH<sub>2</sub>.

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

En la sub-fórmula (bb), n<sup>1</sup> es preferentemente 1. En la sub-fórmula (cc), n<sup>2</sup> es preferentemente 1. Esto es, se prefieren anillos de seis elementos en el grupo heterocíclico de R<sup>3</sup>.

Cuando R<sup>3</sup> es el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido de la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc), entonces R<sup>3</sup> es el grupo heterocíclico de la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc) opcionalmente sustituido en un carbono del anillo con uno o dos sustituyentes siendo independientemente (por ejemplo, un sustituyente siendo) oxo (=O), OH o metilo; y en el que cualquier sustituyente OH no está sustituido en el carbono del anillo de R<sup>3</sup> unido (enlazado) al grupo -NH- de la fórmula (l) y no está sustituido en cualquier carbono del anillo de R<sup>3</sup> unido al grupo Y del grupo heterocíclico (aa), (bb) o (cc).

Preferentemente, el grupo heterocíclico de  $R^3$  de la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc) está opcionalmente en un carbono del anillo con uno o dos sustituyentes que es independientemente (por ejemplo, un sustituyente que es) oxo (=O) o metilo. Más preferentemente, el grupo heterocíclico de  $R^3$  de la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc) está opcionalmente sustituido en un carbono del anillo con uno o dos (por ejemplo, uno) sustituyentes siendo oxo (=O).

- 5 Por lo general, se prefiere que, en  $R^3$ , el grupo heterocíclico de la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc) no esté sustituido en un carbono del anillo. (En esta conexión, en la que Y es  $NR^{10}$ ,  $R^{10}$  no es un sustituyente en un carbono del anillo).

En el grupo heterocíclico de  $R^3$  de la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc), cualquier sustituyente oxo (=O) en un carbono del anillo está de forma adecuada 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 solamente cuando Y es O o  $NR^{10}$ .

En el grupo heterocíclico de  $R^3$  de la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc), cualquier sustituyente oxo (=O) en un carbono del anillo puede estar de forma adecuada en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6 del anillo heterocíclico de  $R^3$ . Por ejemplo, cualquier sustituyente oxo (=O) del carbono del anillo puede estar: en la posición 2, 4 ó 5 (por ejemplo, posición 2 ó posición 4, o dos sustituyentes oxo en las posiciones 2 y 4) de un grupo heterocíclico de  $R^3$  de la sub-fórmula (aa), en las posiciones 2, 4, 5 o 6 (por ejemplo, posición 4) de un grupo heterocíclico de  $R^3$  de seis elementos de la sub-fórmula (cc) en la que  $n^2$  es 1, en la posición 2, 3, 5, 6 ó 7 (por ejemplo, posición 5) de un grupo heterocíclico de  $R^3$  de siete elementos de la sub-fórmula (bb) en la que  $n^1$  es 2, o en la posición 2, 4, 5, 6 ó 7 (por ejemplo, posición 2) de un grupo heterocíclico de  $R^3$  de siete elementos de la sub-fórmula (cc) en la que  $n^2$  es 2.

(En esta conexión y por lo general en la presente memoria descriptiva, la posición 1 del anillo heterocíclico de  $R^3$  se considera que es el punto de conexión al -NH- en la fórmula (I) = el átomo del anillo que conecta al -NH- en la fórmula (I), y el resto de las posiciones del anillo se numeran después de tal forma que el heteroátomo del anillo toma el número más bajo posible).

En el grupo heterocíclico de  $R^3$  de la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc), cualquier sustituyente metilo en un carbono del anillo puede estar por ejemplo en la posición 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, por ejemplo, la posición 1, del anillo heterocíclico de  $R^3$ , en particular en la posición 1, 3 ó 5 de un anillo heterocíclico de  $R^3$  de seis elementos que es de la sub-fórmula (bb) en la que  $n^1$  es 1 o que es de la sub-fórmula (cc) en la que  $n^2$  es 1.

En el grupo heterocíclico de  $R^3$  de la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc), entonces cualquier sustituyente OH en un carbono del anillo está: en la posición 5 de un grupo heterocíclico de  $R^3$  de seis elementos de la sub-fórmula (cc) en la que  $n^2$  es 1; en la posición 5 ó 6 de un grupo heterocíclico de  $R^3$  de siete elementos de la sub-fórmula (cc) en la que  $n^2$  es 2; o en la posición 6 de un grupo heterocíclico de  $R^3$  de siete elementos de la sub-fórmula (bb) en la que  $n^1$  es 2.

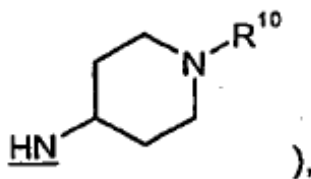
Por lo tanto, en el grupo heterocíclico de  $R^3$  de la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc), solamente está permitida la sustitución metilo u oxo (=O) o no sustitución en un carbono del anillo, independientemente en cada una de las posiciones 2 y la más alta del anillo heterocíclico de  $R^3$  (por ejemplo, en cada una de las posiciones 2 y 6 de un anillo heterocíclico de  $R^3$  de seis elementos); y solamente está permitida la sustitución metilo o no está permitida ninguna sustitución en la posición 1 del carbono del anillo del anillo heterocíclico de  $R^3$ .

Sin embargo, por lo general se prefiere que, en  $R^3$ , el grupo heterocíclico de la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc) no esté sustituido en un carbono del anillo. (En esta conexión, en la que Y es  $NR^{10}$ ,  $R^{10}$  no es un sustituyente en un carbono del anillo).

Cuando  $R^3$  es el grupo heterocíclico de la sub-fórmula (aa) e Y es  $NR^{10}$ , entonces  $R^{10}$  no es C(O)-metilo, o C(O)-fluoroalquilo  $C_1$ .

En una realización preferible, cuando  $R^3$  es el grupo heterocíclico de la sub-fórmula (aa), entonces Y es O, S,  $SO_2$ , NH o  $NC(O)NH_2$  (en particular Y puede ser O, S, NH o  $NC(O)NH_2$ , tal como  $NC(O)NH_2$ ).

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



45 Entonces  $R^{10}$  no es metilo.

Por lo tanto, cuando  $R^3$  es el grupo heterocíclico de la sub-fórmula (bb), entonces Y es O, S,  $SO_2$  o  $NR^{10}$  en el que  $R^{10}$  es H,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)$ -metilo o  $C(O)$ -fluoroalquilo  $C_1$  (por ejemplo,  $C(O)-CF_3$ ). Cuando  $R^3$  es el grupo heterocíclico de la sub-fórmula (bb), entonces  $R^{10}$  es preferentemente H,  $C(O)NH_2$  o  $C(O)$ -metilo, por ejemplo  $C(O)NH_2$  o  $C(O)$ -metilo, más preferentemente  $C(O)NH_2$ .

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

De forma adecuada, cuando  $R^3$  es el grupo heterocíclico de la sub-fórmula (cc), entonces:

cualquier Y es O, S,  $SO_2$  o  $NR^{10}$  en el que  $R^{10}$  es H,

o  $NHR^3$  es de la sub-fórmula (m4):



10

en la que el punto de conexión al -NH- del grupo  $NHR^3$  a la posición 4 de la pirazolopiridina de la fórmula (I) está subrayado.

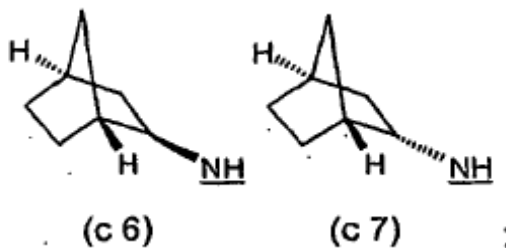
De forma adecuada, cuando  $R^3$  es el grupo heterocíclico de la sub-fórmula (cc), entonces Y es O, S,  $SO_2$  o  $NR^{10}$  en el que  $R^{10}$  es H, o Y es O o  $NR^{10}$  en el que  $R^{10}$  es H.

- 15 De forma opcional, para la sub-fórmula (bb) y/o para la sub-fórmula (cc), Y es O o  $NR^{10}$ .

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 la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc), entonces un sustituyente en el carbono del anillo puede ser racémico o estar en la configuración *cis* o *trans* con respecto al grupo -NH- de la fórmula (I) al que

- 20  $R^3$  está unido (enlazado). Una configuración *cis* o *trans* incluye mezclas de configuraciones en las que la configuración establecida es el componente principal. En este contexto, "racémico" se refiere a una mezcla de isómeros que contienen cantidades sustancialmente iguales de las configuraciones *cis* y *trans* con respecto a un sustituyente y el grupo -NH- en el anillo  $R^3$ , y en este contexto "racémico" no se refiere a isomería en átomos distintos a los átomos de carbono del anillo  $R^3$ . Por ejemplo, un sustituyente OH o  $-C(O)NHR^{24}$  en cicloalquilo  $C_{6-7}$  o
- 25 ciclobutilo puede por ejemplo estar en configuración *cis* y/o un sustituyente  $NH_2$  en cicloalquilo  $C_{6-7}$  puede, por ejemplo, ser racémico o en configuración *cis* o *trans*, con respecto al grupo -NH- de la fórmula (I) al que  $R^3$  está unido (enlazado), incluyendo mezclas de configuraciones en las que la configuración establecida es el componente principal.

Cuando  $R^3$  es un grupo bicíclico de la sub-fórmula (ee), entonces  $NHR^3$  puede ser de la sub-fórmula (c6) o (c7):

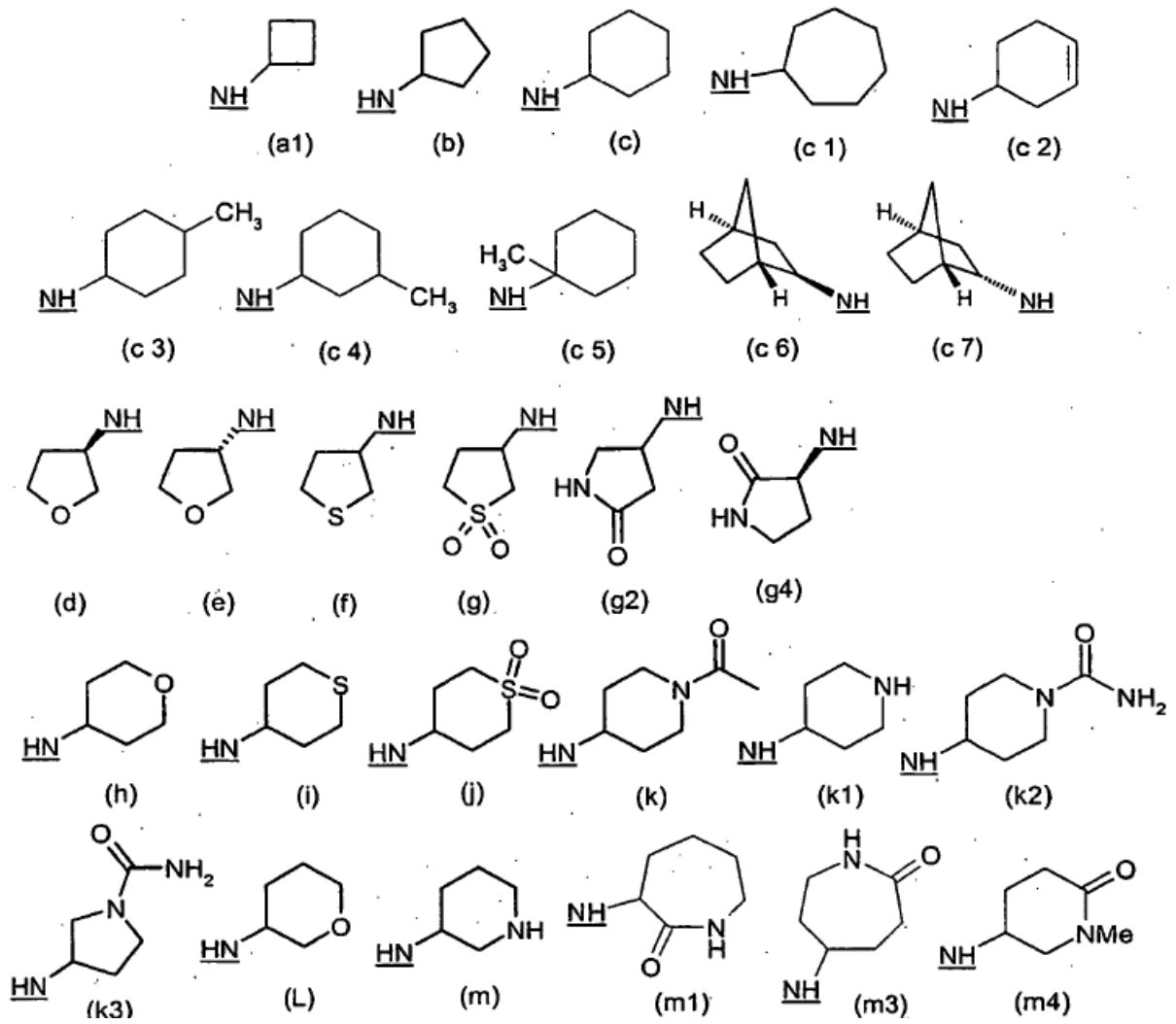


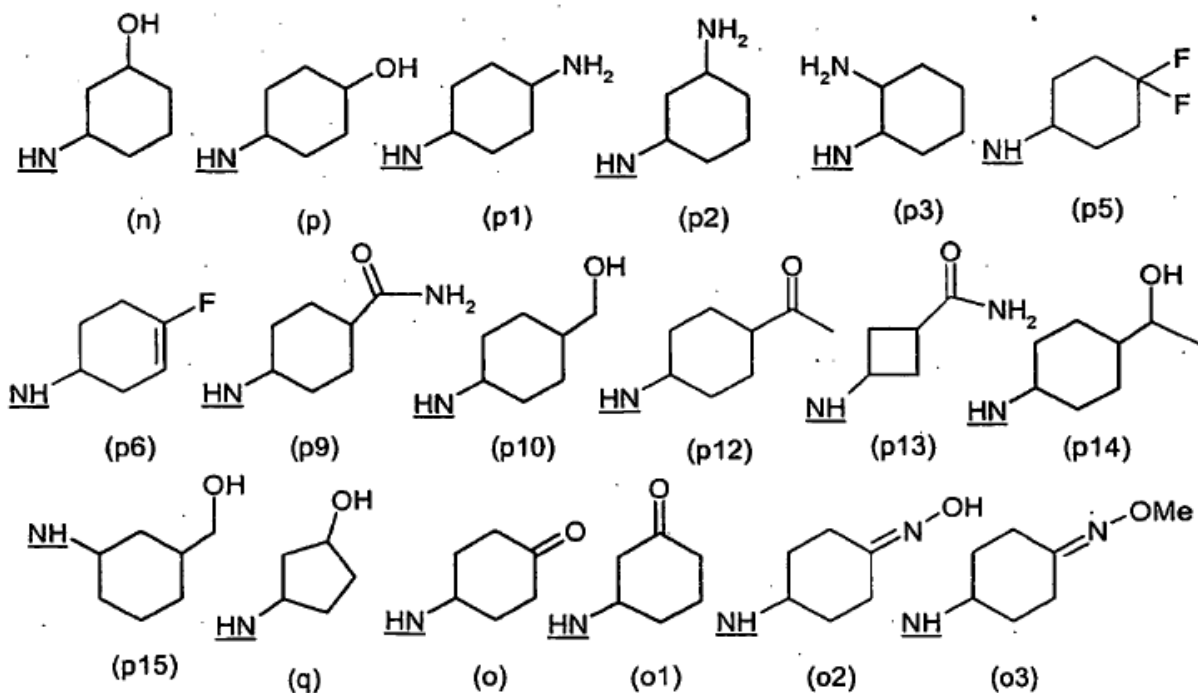
30

en las que el punto de conexión al -NH- del grupo  $NHR^3$  a la posición 4 de la pirazolopiridina de la fórmula (I) está subrayado.

Preferentemente,  $NHR^3$  es de la sub-fórmula (a1), (b), (c), (c 1), (c 2), (c 3), (c 4), (c 5), (c 6), (c 7), (d), (e), (f), (g), (g2), (g4), (h), (i), G, (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 conexión al -NH- del grupo  $\text{NHR}^3$  a la posición 4 de la pirazolopiridina de la fórmula (I) está subrayado.

Preferentemente,  $\text{NHR}^3$  es de la 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  $\text{NHR}^3$  es de la 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).

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

$\text{NHR}^3$  es más preferentemente de la sub-fórmula (c), (h), (k), (k2), (k3), (n), (o), (o2), (p9) o (p13); todavía más preferentemente  $\text{NHR}^3$  es (c), (h), (k2), (k3), (n), (o), (o2), (p9) o (p13).

Más preferentemente,  $\text{R}^3$  es tetrahidro-2H-piran-4-ilo o 1-(aminocarbonil)-4-piperidinilo; es decir,  $\text{NHR}^3$  es más preferentemente de la sub-fórmula (h) o (k2), como se muestra anteriormente, en particular de la sub-fórmula (h).

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

20 Cuando  $\text{NHR}^3$  es de la sub-fórmula (p9), entonces puede estar en configuración *trans*. Pero preferentemente está en 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.

Cuando  $\text{NHR}^3$  es de la sub-fórmula (p12), entonces puede estar en configuración *trans*. Pero preferentemente está en configuración *cis*, es decir, preferentemente  $\text{NHR}^3$  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  $\text{NHR}^3$  es de la sub-fórmula (p13), entonces puede estar en configuración *trans*. Pero preferentemente está en configuración *cis*, es decir, preferentemente  $\text{NHR}^3$  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  $\text{NHR}^3$  de la sub-fórmula (p10), (p14) o (p15), independientemente, puede ser por ejemplo racémico; o puede estar en configuración *cis* con respecto al anillo (incluyendo mezclas de configuraciones en las que la configuración *cis* es el componente principal).



Preferentemente,  $R^b$  es un átomo de hidrógeno (H).

Más preferentemente,  $R^a$  es un átomo de hidrógeno (H) y  $R^b$  es un átomo de hidrógeno (H).

$R^4$  puede ser de forma adecuada un átomo de hidrógeno (H), metilo (Me) o etilo.

Preferentemente,  $R^4$  es un átomo de hidrógeno (H).

5 Cuando  $R^4$  es -C(O)-fluoroalquilo  $C_1$  entonces puede ser por ejemplo -C(O)CF<sub>3</sub>.

La invención que implica  $R^5$ , y opcionalmente  $R^4$ , puede tener dos realizaciones separables.

En una primera realización separable,  $R^5$  es:

- C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, -C(O)-Het, -C(O)-alquilo  $C_{1-6}$ ; -C(O)-fluoroalquilo  $C_1$ ,

- C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(O)-NR<sup>15b</sup>NR<sup>15b</sup>, -C(O)-CH<sub>2</sub>-C(O)-NR<sup>15b</sup>NR<sup>15b</sup>,

10 - C(O)-NR<sup>15b</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub><sup>1</sup>-Ar, -C(O)-NR<sup>15b</sup>-Het, -C(O)-NR<sup>15b</sup>-alquilo  $C_{1-6}$ , -C(O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>,

- S(O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub><sup>2</sup>-Ar, -S(O)<sub>2</sub>-Het, o -S(O)<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ ;

o  $R^4$  y  $R^5$  tomados en conjunto son -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub><sup>2</sup>- o -C(O)-N(R<sup>15</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub><sup>3</sup>-, en el que:

$p^2$  es 3, 4 ó 5 (por ejemplo, 3 ó 4), y  $p^3$  es 2 ó 3 (por ejemplo, 2);

o NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> es de la sub-fórmula (y), (y1), (y2) o (y3) como se describe en la presente memoria descriptiva, en la que  $p^4$  es 1 ó 2 (por ejemplo, 1).

En una segunda realización separable,  $R^5$  es -CH<sub>2</sub>-Ar;

o  $R^4$  y  $R^5$  tomados en conjunto son -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub><sup>1</sup>- (opcionalmente sustituido), o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X<sup>5</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, en el que: X<sup>5</sup> es NR<sup>17</sup> y  $p^1$  es 4, 5 ó 6 (por ejemplo, 4 ó 5).

En una realización de la invención,  $R^5$  es:

20 - C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, -C(O)-Het, -C(O)-alquilo  $C_{1-6}$ ; -C(O)-fluoroalquilo  $C_1$ ,

- C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(O)-NR<sup>15b</sup>NR<sup>15b</sup>, -C(O)-NR<sup>15b</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub><sup>1</sup>-Ar, -C(O)-NR<sup>15b</sup>-Het,

- C(O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, - S(O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub><sup>2</sup>-Ar, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ , o -CH<sub>2</sub>-Ar;

y opcionalmente  $R^4$  es un átomo de hidrógeno (H);

o  $R^4$  y  $R^5$  tomados en conjunto son -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub><sup>1</sup>- (opcionalmente sustituido), o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X<sup>5</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, o -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub><sup>2</sup>-, o -

25 C(O)-N(R<sup>15</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub><sup>3</sup>-;

o NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> es de la sub-fórmula (y), (y1), (y2) o (y3).

En una realización particular,  $R^5$  es:

-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, -C(O)-Het, -C(O)-alquilo  $C_{1-6}$ , -C(O)-fluoroalquilo  $C_1$ ,

-C(O)-NR<sup>15b</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub><sup>1</sup>-Ar, -C(O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>,

30 o -S(O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub><sup>2</sup>-Ar;

y opcionalmente  $R^4$  es un átomo de hidrógeno (H);

o  $R^4$  y  $R^5$  tomados en conjunto son -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub><sup>1</sup>- (opcionalmente sustituido), o

-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X<sup>5</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, o -C(OP)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub><sup>2</sup>-, o -C(O)-N(R<sup>15</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub><sup>3</sup>-;

ó NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> es de la sub-fórmula (y), (y1), (y2) o (y3).

35 De forma adecuada,  $R^5$  es:

-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, -C(O)-Het, -C(O)-alquilo  $C_{1-6}$ , -C(O)-fluoroalquilo  $C_1$ ,

$-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{15\text{b}}-(\text{CH}_2)_m^1-\text{Ar}$  o  $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{5\text{a}}\text{R}^{5\text{b}}$ ;

(en una realización preferible de la que,  $\text{R}^4$  es un átomo de hidrógeno (H));

o  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  tomados en conjunto son  $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{15})-(\text{CH}_2)_p^3$ ;

o  $\text{NR}^4\text{R}^5$  es de la sub-fórmula (y), (y1), (y2) o (y3).

5 Preferentemente,  $\text{R}^5$  es:

$-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{Ar}$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{Het}$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{15\text{b}}-(\text{CH}_2)_m^1-\text{Ar}$  o  $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{5\text{a}}\text{R}^{5\text{b}}$ ;

(en una realización preferible de la que,  $\text{R}^4$  es un átomo de hidrógeno (H));

o  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  tomados en conjunto son  $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{15})-(\text{CH}_2)_p^3$ ;

o  $\text{NR}^4\text{R}^5$  es de la sub-fórmula (y), (y1), (y2) o (y3).

10 Más preferentemente,  $\text{R}^5$  es  $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{Ar}$  (en una realización preferible de la que,  $\text{R}^4$  es un átomo de hidrógeno (H)); o  $\text{NR}^4\text{R}^5$  es de la sub-fórmula (y), (y1) o (y2).

En particular,  $\text{R}^5$  puede ser preferentemente  $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{Ar}$ . En una realización preferible de ésta,  $\text{R}^4$  es un átomo de hidrógeno (H).

n puede ser, por ejemplo, 0 ó 1. n es preferentemente 0.

15  $m^1$  puede ser, por ejemplo, 0 ó 1.  $m^1$  es preferentemente 0.

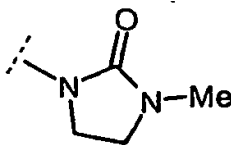
$m^2$  puede ser, por ejemplo, 0 ó 1, tal como  $m^2$  siendo 0.

Cuando  $\text{R}^5$  es  $-\text{C}(\text{O})-$  fluoroalquilo  $\text{C}_1$ , entonces puede ser, por ejemplo,  $-\text{C}(\text{O})-\text{CF}_3$ .

$p^1$  puede ser, por ejemplo, 4 ó 5. De forma adecuada,  $p^1$  es 5.

$p^2$  puede ser, por ejemplo, 3 ó 4.

20 Cuando  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  tomados en conjunto son  $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{15})-(\text{CH}_2)_p^3$ , entonces  $p^3$  puede ser, por ejemplo, 2. En este caso,  $\text{NR}^4\text{R}^5$  puede ser, por ejemplo,



$p^4$  puede ser, por ejemplo, 1.

25 Cuando  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  tomados en conjunto son  $-(\text{CH}_2)_p^1$  (opcionalmente sustituido), entonces el anillo  $\text{NR}^4\text{R}^5$  está preferentemente opcionalmente sustituido en el átomo de carbono del anillo de la posición 4 (en el que el nitrógeno del anillo de  $\text{NR}^4\text{R}^5$  es la posición 1) por uno o dos sustituyentes independientes (por ejemplo un sustituyente) como se define en la presente memoria descriptiva.

30 Preferentemente, cuando  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  tomados en conjunto son  $-(\text{CH}_2)_p^1$  (opcionalmente sustituido), entonces el anillo  $\text{NR}^4\text{R}^5$  está opcionalmente sustituido en el átomo de carbono del anillo de la posición 3 y/o (preferentemente) en el átomo de carbono del anillo de la posición 4 (en el que el nitrógeno del anillo de  $\text{NR}^4\text{R}^5$  es la posición 1) por un sustituyente siendo:

fenilo; fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente siendo (por ejemplo siendo un sustituyente) metilo o flúor o cloro o metoxi; fenil- $\text{C}(\text{O})-$ ;

35 benciloxi; feniloxi; feniloxi cuyo anillo fenilo está sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente siendo (por ejemplo siendo un sustituyente) metilo o flúor o cloro o metoxi;

un anillo heteroaromático de 5 elementos que es oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo, en el que el anillo heteroaromático de 5 elementos está opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por un sustituyente siendo metilo o etilo o isopropilo o fenilo o piridinilo y/o está opcionalmente sustituido en un nitrógeno del anillo por un sustituyente siendo

metilo o t-butilo; o

un anillo heteroaromático de 6 elementos siendo piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en el que el anillo heteroaromático de 6 elementos no está sustituido en un carbono del anillo;

o de forma alternativa, cuando R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tomados en conjunto son -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub><sup>1</sup>-, entonces el anillo NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo de la posición 3 y posición 4 por dos sustituyentes que cuando se toman en conjunto son =CH-CH=CH-CH=;

Cuando R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tomados en conjunto son -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X<sup>5</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, entonces X<sup>5</sup> es NR<sup>17</sup>.

De forma adecuada, R<sup>17</sup>, independiente de otro R<sup>17</sup>, es:

-C(O)-ciclopropilo; -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, -S(O)<sub>2</sub>Me o -S(O)<sub>2</sub>Et);

10 -C(O)-Ar<sup>176</sup>; -C(O)-Ar<sup>175</sup>; -S(O)<sub>2</sub>-Ar<sup>176</sup>; -S(O)<sub>2</sub>-Ar<sup>175</sup>; Ar<sup>176</sup>; Ar<sup>175</sup>;

-C(O)-fenilo o -S(O)<sub>2</sub>-fenilo, en el que, independientemente, el anillo de fenilo no está sustituido o está sustituido por uno o dos (por ejemplo, uno) sustituyentes siendo independientemente metilo o etilo o CF<sub>3</sub> o flúor o cloro o metoxi o difluorometoxi o ciano (-CN) o -C(O)NH<sub>2</sub> o -C(O)-Me;

fenilo; fenilo sustituido por uno o dos (por ejemplo, uno) sustituyentes independientemente siendo metilo o etilo o CF<sub>3</sub> o flúor o cloro o metoxi o difluorometoxi o ciano (-CN) o -C(O)NR<sup>7a</sup>R<sup>8a</sup> (por ejemplo, -C(O)NH<sub>2</sub>) o -C(O)-Me;

15

o bencilo.

De forma adecuada, Ar<sup>175</sup> es un anillo heteroaromático de 5 elementos siendo oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo,

en el que el anillo heteroaromático de 5 elementos Ar<sup>175</sup> está opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por un sustituyente siendo metilo y/o está opcionalmente sustituido en un nitrógeno del anillo por un sustituyente siendo metilo;

20

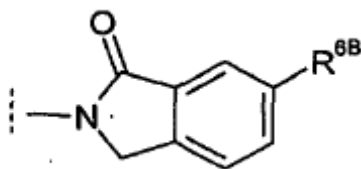
o en el que el anillo heteroaromático de 5 elementos Ar<sup>175</sup> está opcionalmente condensado a un anillo de fenilo en el que el punto de conexión al resto de la molécula está dentro del anillo de cinco elementos.

De forma adecuada, Ar<sup>176</sup> es un anillo heteroaromático de 6 elementos siendo 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, pirazinilo o 5-piridazinilo, en el que el anillo heteroaromático de 6 elementos está opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por un sustituyente metilo o por un sustituyente OH que está sustituido en un carbono del anillo unido a un nitrógeno del anillo (incluyendo en tautómero ceto del mismo).

25

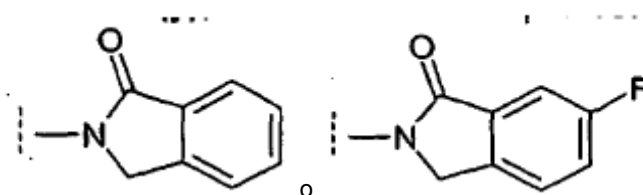
Cuando NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> es de la sub-fórmula (y), (y1), (y2) o (y3), entonces p<sup>4</sup> puede ser por ejemplo 1.

De forma adecuada, cuando NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> es de la sub-fórmula (y), entonces puede ser por ejemplo:

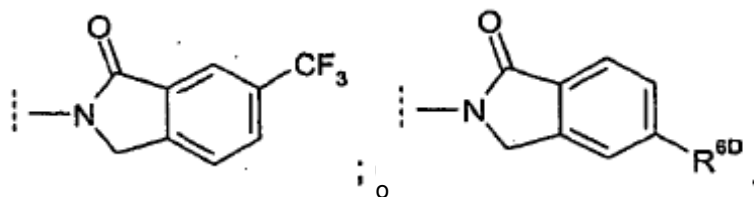


30

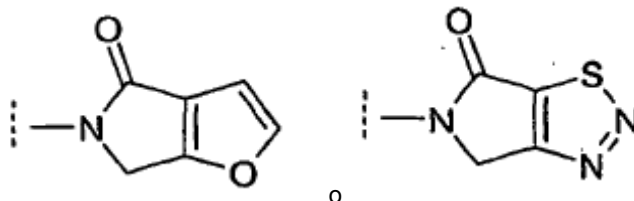
tal como



o



De forma adecuada, cuando  $NR^4R^5$  es de la sub-fórmula (y1), (y2) o (y3), entonces puede ser por ejemplo:



5 (ejemplos de (y1) y (y2) respectivamente).

En una realización, Ar tiene la sub-fórmula (x).

En la sub-fórmula (x), dos o más (de forma adecuada tres o más) de A, B, D, E y F pueden ser de forma independiente C-H (carbono-hidrógeno), C-F (carbono-flúor) o nitrógeno (N).

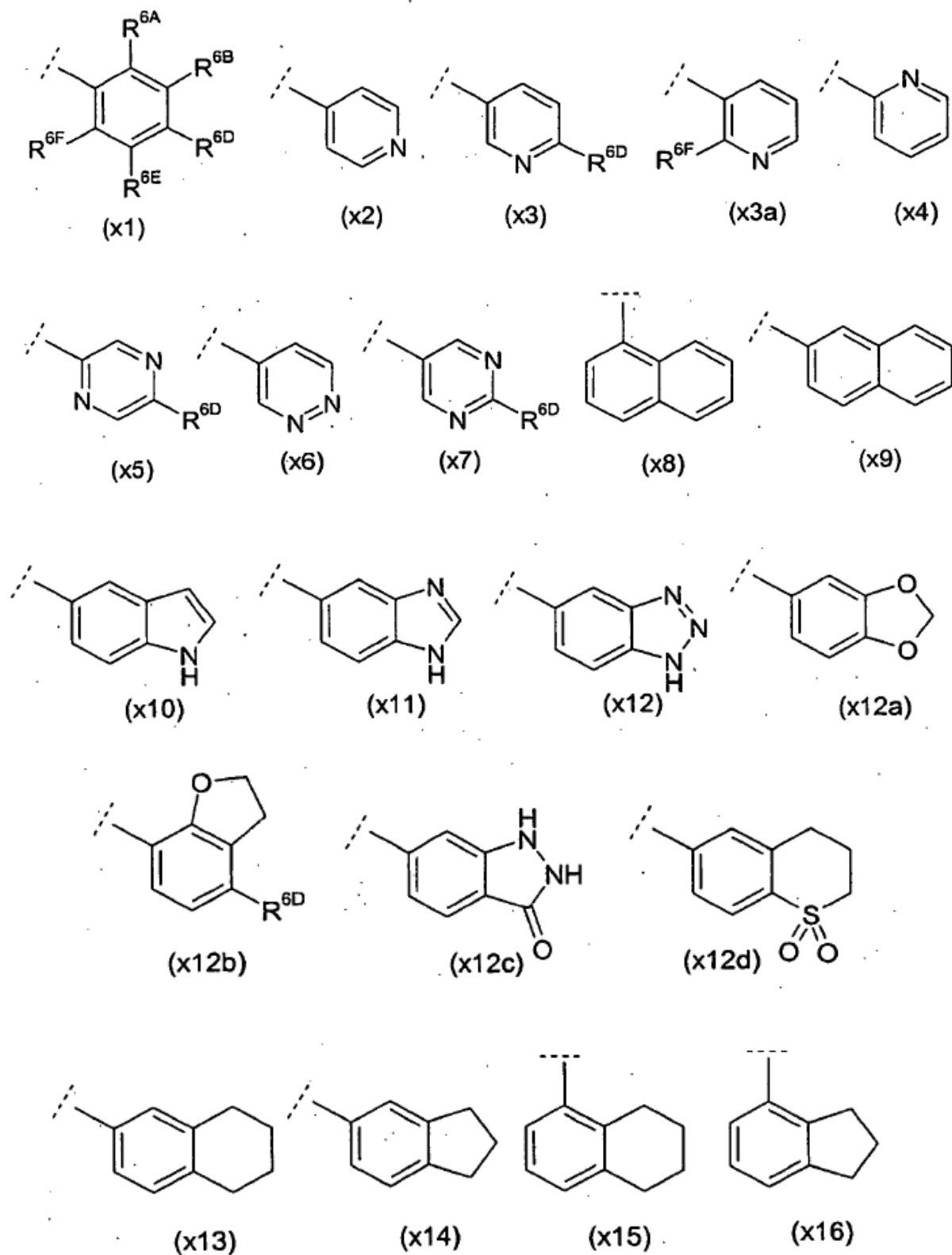
De forma adecuada, en la sub-fórmula (x), tres o más de A, B, D, E y F son de forma independiente C-H (carbono-hidrógeno), C-F (carbono-flúor) o nitrógeno (N).

Preferentemente, en la sub-fórmula (x), dos o más (por ejemplo, tres o más) de A, B, D, E y F son de forma independiente C-H (carbono-hidrógeno), C-F (carbono-flúor) o nitrógeno (N); y uno u otros más (por ejemplo, dos o más) de A, B, D, E y F son de forma independiente C-H (carbono-hidrógeno), C-F (carbono-flúor), C-Cl (carbono-cloro), C-Me, C-OMe, o nitrógeno (N).  
 15 Más preferentemente, en la sub-fórmula (x), dos o más (por ejemplo, tres o más) de A, B, D, E y F son C-H (carbono-hidrógeno); y uno u otros más (por ejemplo, dos o más) de A, B, D, E y F son de forma independiente C-H (carbono-hidrógeno), C-F (carbono-flúor), C-Cl (carbono-cloro), C-Me, C-OMe, o nitrógeno (N).

Preferentemente, en la sub-fórmula (x), dos o más (por ejemplo, tres o más, por ejemplo, cuatro o más) de A, B, D, E y F son C-H.

20 En una realización, en la sub-fórmula (x), no más de uno (por ejemplo, ninguno) de A, B, D, E y F son nitrógeno.

De forma adecuada, la sub-fórmula (x) es la sub-fórmula (x1), (x2), (x3), (x3a), (x4), (x5), (x6), (x7), (x8), (x9), (x10), (x11), (x12), (x12a), (x12b), (x12c), (x12d), (x13), (x14), (x15) o (x16):



En una realización adecuada, la sub-fórmula (x) es la sub-fórmula (x1), (x3), (x3a), (x5), (x6), (x7), (x8), (x9), (x12b),  
 5 (x12c), (x12d), (x13) o (x14).

Preferentemente, la sub-fórmula (x) es la sub-fórmula (x1), (x3), (x3a), (x5), (x6), (x7), (x12b) o (x12c). Más preferentemente, la sub-fórmula (x) es la sub-fórmula (x1), (x3), (x5), (x7) o (x12b). Todavía más preferentemente, la sub-fórmula (x) es la sub-fórmula (x1), (x3), (x5) o (x7), tal como (x3), (x5) o (x7).

En la sub-fórmula (x), [y/o independientemente en las sub-fórmulas (y)], preferentemente,  $R^{6A}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6D}$ ,  $R^{6E}$  y/o  $R^{6F}$ , independientemente los unos de los otros, (en particular  $R^{6B}$ ,  $R^{6D}$  y/o  $R^{6E}$ , independientemente los unos de los otros, por ejemplo,  $R^{6D}$ ) es o son: un átomo de hidrógeno (H), un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, alquilo  $C_4$  tal como t-butilo, fluoroalquilo  $C_1$  tal como trifluorometilo, ciclohexilo, ciclopentilo, 5 ciclopropilo,  $-CH_2OH$ , metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, fluoroalcoxi  $C_1$  (por ejemplo, trifluorometoxi o difluorometoxi), ciclohexiloxi; ciclopentiloxi; nitro ( $-NO_2$ ), OH, alquilo  $C_{1-3}$   $S(O)_2$ - tal como  $MeS(O)_2$ -,  $Pus(O)_2$ -, alquilo  $C_{1-3}$   $S(O)-NH$ - tal como  $Me-S(O)_2-NH$ -, ((ciclopropil)metil)NH-S ( $O)_2$ -,  $Et_2N-S(O)_2$ -,  $Me_2N-S(O)_2$ -,  $H_2N-S(O)_2$ -,  $-C(O)NH_2$ -,  $-C(O)NHMe$ -,  $-C(O)NHEt$ -,  $-C(O)Me_2$ -,  $-C(O)NEt_2$ -,  $-NHC(O)$  alquilo  $C_{1-3}$  (tal como  $-NHC(O)Me$ -,  $-NHC(O)Et$  o  $-NHC(O)-Pr$ ),  $-NHC(O)CF_3$ -,  $-C(O)OH$ , ciano ( $-CN$ ),  $NMe_2$ , 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, N-morfolino (4-morfolinilo), o alquilo  $C_{1-2}$ - $S(O)_2-CH_2$ - tal como  $Me-S(O)_2-CH_2$ -;

siempre que  $R^{6A}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6D}$ ,  $R^{6E}$  y  $R^{6F}$  independientemente no puedan ser un átomo de cloro, bromo o yodo (y opcionalmente no puedan ser un átomo de flúor) cuando estén sustituidos en un carbono del anillo que está unido a un nitrógeno del anillo.

Más preferentemente,  $R^{6A}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6D}$ ,  $R^{6E}$  y/o  $R^{6F}$ , independientemente los unos de los otros, (en particular  $R^{6B}$ ,  $R^{6D}$  y/o  $R^{6E}$ , independientemente los unos de los otros, por ejemplo,  $R^{6D}$ ) es o son: un átomo de hidrógeno (H), un átomo de flúor, cloro o bromo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, alquilo  $C_4$  tal como t-butilo, trifluorometilo, ciclopentilo,  $-CH_2OH$ , metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, fluoroalcoxi  $C_1$  (por ejemplo, trifluorometoxi o difluorometoxi), nitro ( $-NO_2$ ), OH, alquilo  $C_{1-3}$   $S(O)_2$ - tal como  $MeS(O)_2$ -,  $Me-S(O)_2-NH$ -,  $-C(O)NH_2$ -,  $-C(O)NHMe$ -,  $-NHC(O)Me$ , ciano ( $-CN$ ),  $NMe_2$ , 1-piperidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, o N-morfolino (4-morfolinilo);

20 siempre que  $R^{6A}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6D}$ ,  $R^{6E}$  y  $R^{6F}$  independientemente no puedan ser un átomo de cloro o bromo (y opcionalmente no puedan ser un átomo de flúor) cuando estén sustituidos en un carbono del anillo que está unido a un nitrógeno del anillo.

Todavía más preferentemente,  $R^{6A}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6D}$ ,  $R^{6E}$  y/o  $R^{6F}$ , independientemente los unos de los otros, (en particular  $R^{6B}$ ,  $R^{6D}$  y/o  $R^{6E}$ , independientemente los unos de los otros, por ejemplo,  $R^{6D}$ ) es o son: un átomo de hidrógeno (H), un átomo de flúor o cloro, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, trifluorometilo, ciclopentilo metoxi, etoxi, n-propoxi, difluorometoxi, OH,  $MeS(O)_2$ -,  $-C(O)NH_2$ -,  $-C(O)NHMe$ -,  $-NHC(O)Me$ , ciano ( $-CN$ ),  $NMe_2$ , 1-piperidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, o N-morfolino (4-morfolinilo);

30 siempre que  $R^{6A}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6D}$ ,  $R^{6E}$  y  $R^{6F}$  independientemente no puedan ser un átomo de cloro ((y opcionalmente no puedan ser un átomo de flúor) cuando estén sustituidos en un carbono del anillo que está unido a un nitrógeno del anillo.

Cuando (x) es la sub-fórmula (x3), (x5) o (x7), entonces  $R^{6D}$  puede ser por ejemplo H, un átomo de flúor, alquilo  $C_{1-4}$  tal como metilo o t-butilo, trifluorometilo, ciano ( $-CN$ ), o  $-NHC(O)Me$ ; en particular H, metilo, t-butilo, trifluorometilo, o ciano ( $-CN$ ). Cuando (x) es la sub-fórmula (x12b), entonces  $R^{6D}$  puede ser por ejemplo H, metilo o  $-NHC(O)Me$ .

35 Cuando dos grupos adyacentes seleccionados de  $R^{6A}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6D}$ ,  $R^{6E}$  y  $R^{6F}$  se toman en conjunto entonces, preferentemente, cuando se toman en conjunto son:  $-CH=CH-CH=CH-$ ,  $-(CH_2)_n^{14a}$ - donde  $n^{14a}$  es 3, 4 ó 5,  $-O-(CH_2)_n^{14c}$ - o  $-S(O)_2-(CH_2)_n^{14d}$  donde  $n^{14c}$  y  $n^{14d}$  independientemente son 2 ó 3, o  $-NH-NH-C(O)-$ . De forma adecuada, en esta realización, dos grupos adyacentes seleccionados de  $R^{6A}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6D}$ ,  $R^{6E}$  y  $R^{6F}$  se pueden tomar en conjunto y pueden ser  $-O-(CH_2)_n^{14c}$ - o  $-S(O)_2-(CH_2)_n^{14d}$ - donde  $n^{14c}$  y  $n^{14d}$  independientemente son 2 ó 3, o  $-NH-NH-C(O)-$ . En la invención,  $n^{14a}$  puede ser, por ejemplo, 3 ó 4; y/o  $n^{14c}$  puede ser, por ejemplo, 2, y/o  $n^{14d}$  puede ser, por ejemplo, 3.

40 En la sub-fórmula (x), por ejemplo, en la sub-fórmula (x1), [y/o independientemente en las sub-fórmulas (y)], de forma adecuada, uno, dos o tres de  $R^{6B}$ ,  $R^{6D}$  y  $R^{6E}$  son distintos a un átomo de hidrógeno (H).

En la sub-fórmula (x), por ejemplo, en la sub-fórmula (x1), de forma adecuada, uno o ambos de  $R^{6A}$  y  $R^{6F}$  son independientemente un átomo de hidrógeno (H), un átomo de flúor (F), o metilo; y/o uno de  $R^{6A}$  y  $R^{6F}$  es OH, metoxi o etoxi o un átomo de flúor (F). Por ejemplo, uno o ambos de  $R^{6A}$  y  $R^{6F}$  pueden ser un átomo de hidrógeno (H), y/o 45 uno de  $R^{6A}$  y  $R^{6F}$  puede ser OH o metoxi o un átomo de flúor (F).

En la sub-fórmula (x) por ejemplo en la sub-fórmula (x1), de forma adecuada el anillo o sistema de anillo no está sustituido, está monosustituido, disustituido o trisustituido; o de forma adecuada el anillo o sistema de anillo no está sustituido, está monosustituido o disustituido; por ejemplo monosustituido o disustituido. En la sub-fórmula (x), por ejemplo, en la sub-fórmula (x1), para la monosustitución del anillo o sistema de anillo, entonces el sustituyente 50 seleccionado de  $R^{6A}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6D}$ ,  $R^{6E}$  y  $R^{6F}$  está de forma adecuada presente en la posición 3 ó 4 posición con respecto al punto de conexión (es decir, para un sustituyente de la posición 4, D es  $CR^{6D}$  donde  $R^{6D}$  es distinto a H), o es un sustituyente 2-metilo, 2-metoxi, 2-OH, o 2-fluoro. En la sub-fórmula (x), por ejemplo, en la sub-fórmula (x1), para la disustitución del anillo o sistema de anillo, entonces 3,4-disustitución, 2,4-disustitución, 2,3-disustitución o 3,5-disustitución es una posibilidad. En la sub-fórmula (x), 2,5-disustitución es también una posibilidad.

En una realización adecuada, Ar tiene la sub-fórmula (x1) y es: fenilo, monoalquil-fenilo-, mono(fluoroalquil)-fenilo-, monohalo-fenilo-, monoalcoxi-fenilo-, mono(fluoroalcoxi)-fenilo-, mono(N,N-dimetilamino)-fenilo-, mono(metil-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>)-fenilo-, mono(metil-SO<sub>2</sub>-)-fenilo-, dialquil-fenilo-, monoalquil-monohalo-fenilo-, mono(fluoroalquil)-monohalo-fenilo-, dihalo-fenilo-, dihalo-monoalquil-fenilo-, dihalo-mono(hidroximetil)-fenilo- (por ejemplo, 2,3-dicloro-6-(hidroximetil)-fenilo-), o dialcoxi-fenilo- tal como 3,4-dimetoxi-fenilo-. Los sustituyentes pueden estar preferentemente definidos adicionalmente, como se define en las realizaciones preferibles de la presente memoria descriptiva.

En una realización adecuada Ar es de la sub-fórmula (x1) y es: monoalquil-fenilo-, mono(fluoroalquil)-fenilo-, monohalo-fenilo-, monoalcoxi-fenilo-, mono(fluoroalcoxi)-fenilo-, dialquil-fenilo-, monoalquil-monohalo-fenilo-, dihalo-fenilo- o dihalo-monoalquil-fenilo-.

10 De forma adecuada, en esta realización, Ar es:

- mono alquil C<sub>1-4</sub>-fenilo- o mono alquil C<sub>1-3</sub>-fenilo- tal como 4-alkil C<sub>1-4</sub>-fenilo- (por ejemplo, 4-alkil C<sub>1-3</sub>-fenilo-) o 2-alkil C<sub>1-2</sub> fenilo-;

- mono fluoroalquil C<sub>1</sub>-fenilo- tal como 4-fluoroalquil C<sub>1</sub>-fenilo-;

- mono alcoxi C<sub>1-3</sub>-fenilo- tal como 4- alcoxi C<sub>1-3</sub>-fenilo- o 3- alcoxi C<sub>1-3</sub>-fenilo-;

15 - mono(fluoroalcoxi C<sub>1</sub>)-fenilo- tal como 4- fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-fenilo-;

- di alquil C<sub>1-3</sub>-fenilo- o di alquil C<sub>1-2</sub>-fenilo- o dimetil-fenilo- tal como 3,4-dimetil-fenilo-, 2,4-dimetil-fenilo-, 3,5-dimetil-fenilo-, 2,3-dimetil-fenilo- o 2,5-dimetil-fenilo-; por ejemplo 3,4-dimetil-fenilo-, 2,4-dimetilfenilo-, 2,3-dimetil-fenilo- o 3,5-dimetil-fenilo-;

20 - mono alquil C<sub>1-3</sub>-monohalo-fenilo-, tal como mono alquil C<sub>1-2</sub>-monohalo-fenilo- y/o mono alquil C<sub>1-3</sub>-monoclorofenilo- o mono alquil C<sub>1-3</sub>-monofluoro-fenilo-, por ejemplo 4-metil-3-cloro-fenilo-, 3-metil-4-cloro-fenilo-, o 2-metil-4-cloro-fenilo-;

- dihalo-fenilo- tal como 2-cloro-4-fluorofenilo- o 2,4-difluoro-fenilo- o 4-bromo-2-fluorofenilo- o preferentemente 4-cloro-2-fluorofenilo-; por ejemplo dicloro-fenilo- tal como 3,4-dicloro-fenilo- o 2,4-dicloro-fenilo- o 2,6-dicloro-fenilo- o preferentemente 2,3-dicloro-fenilo-; o

25 - dihalo-mono alquil C<sub>1-2</sub>-fenilo- por ejemplo, 2,4-dicloro-6-metil-fenilo-.

En una realización alternativa, Ar tiene la sub-fórmula (x1) y es tri alquil C<sub>1-2</sub>-fenilo-tal como trimetilfenilo-, por ejemplo, 2,4,6-trimetilfenilo-.

En una realización alternativa adecuada, Ar tiene la sub-fórmula (z). (z) está conectado a un carbono del anillo.

30 Preferentemente, en la sub-fórmula (z), tres o más (por ejemplo todos) de J, L, M y Q son independientemente C-H, C-F, C-alkilo C<sub>1-2</sub> (por ejemplo, C-Me), C-fluoroalquilo C<sub>1</sub> (por ejemplo, C-CF<sub>3</sub>), C-[punto de conexión a la fórmula (I)], o nitrógeno (N).

Preferentemente, en la sub-fórmula (z), no más de dos (por ejemplo no más de uno) de J, L, M y Q son nitrógeno (N).

De forma adecuada, Q o M es C-[ punto de conexión a la fórmula (I)].

35 De forma adecuada, R<sup>9</sup> es un átomo de hidrógeno (H) o metilo.

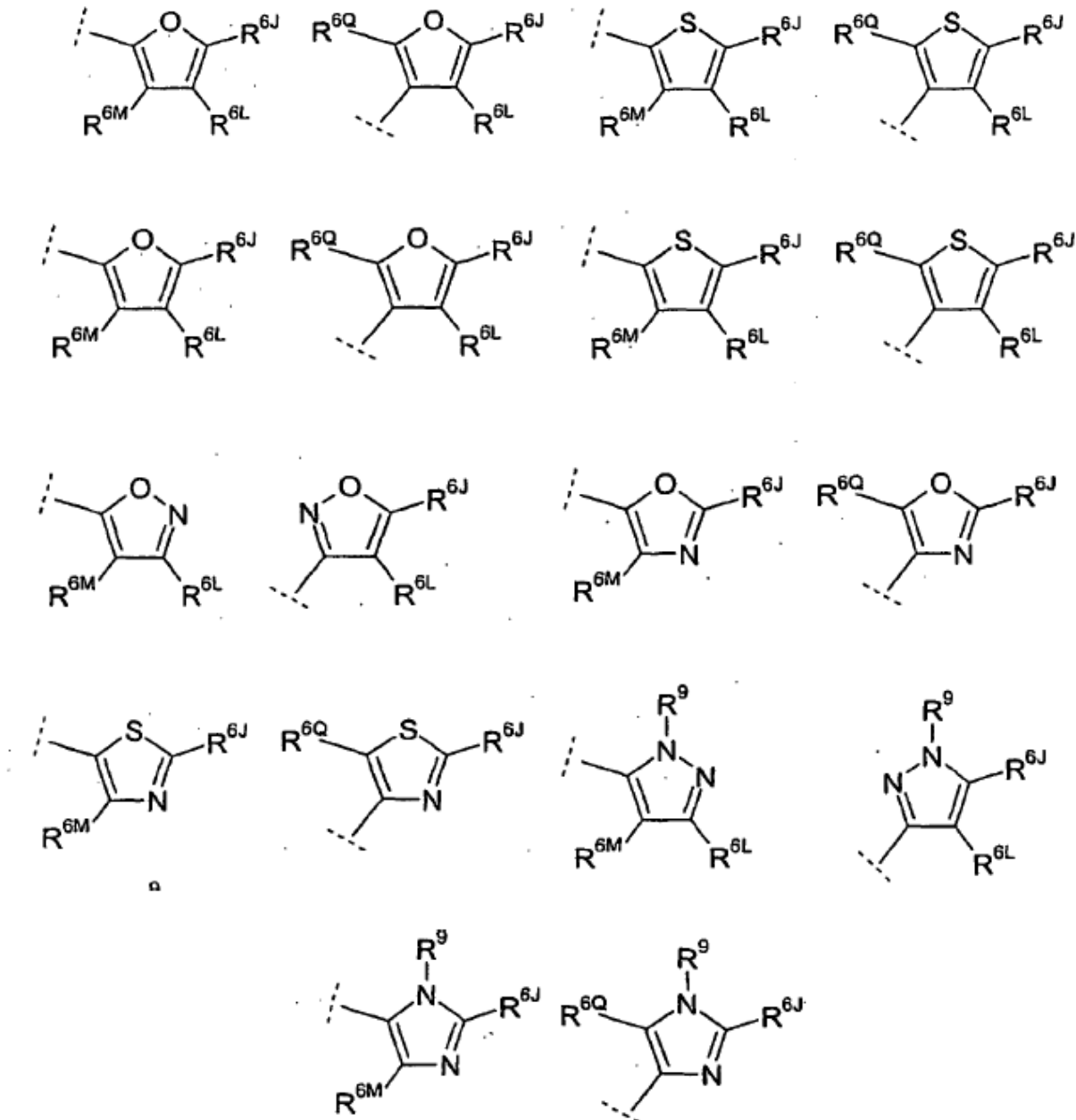
40 De acuerdo con una realización opcional, R<sup>6J</sup>, R<sup>6L</sup>, R<sup>6M</sup> y/o R<sup>6Q</sup> independientemente es o son: un átomo de hidrógeno (H), un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor o cloro); alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, alquilo C<sub>1-2</sub>); fluoroalquilo C<sub>1-2</sub> (por ejemplo, CF<sub>3</sub>); cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; alcoxi C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, alcoxi C<sub>1-2</sub>); fluoroalcoxi C<sub>1-2</sub> (por ejemplo, CF<sub>2</sub>HO-); cicloalquiloxi C<sub>3-6</sub>; OH (incluyendo cualquier tautómero del mismo); o fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos (por ejemplo, uno) sustituyentes independientemente siendo flúor, cloro, alquilo C<sub>1-2</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub> o fluoroalcoxi C<sub>1</sub>.

45 De forma adecuada, R<sup>6J</sup>, R<sup>6L</sup>, R<sup>6M</sup> y/o R<sup>6Q</sup> independientemente es o son: un átomo de hidrógeno (H); flúor; cloro; alquilo C<sub>1-2</sub> (por ejemplo, metilo); fluoroalquilo C<sub>1</sub> (por ejemplo, CF<sub>3</sub>); alcoxi C<sub>1-2</sub> (por ejemplo, metoxi); fluoroalcoxi C<sub>1</sub> (por ejemplo, CF<sub>2</sub>HO-); OH (incluyendo cualquier tautómero del mismo); o fenilo opcionalmente sustituido por un sustituyente siendo flúor, metilo, fluoroalquilo C<sub>1</sub> (por ejemplo, CF<sub>3</sub>), metoxi o fluoroalcoxi C<sub>1</sub> (por ejemplo, CF<sub>2</sub>HO-).

Preferentemente, R<sup>6J</sup>, R<sup>6L</sup>, R<sup>6M</sup> y/o R<sup>6Q</sup> independientemente es o son: OH (incluyendo cualquier tautómero ceto del mismo); o más preferentemente un átomo de hidrógeno (H), alquilo C<sub>1-2</sub> (por ejemplo, metilo) o fluoroalquilo C<sub>1</sub> (por

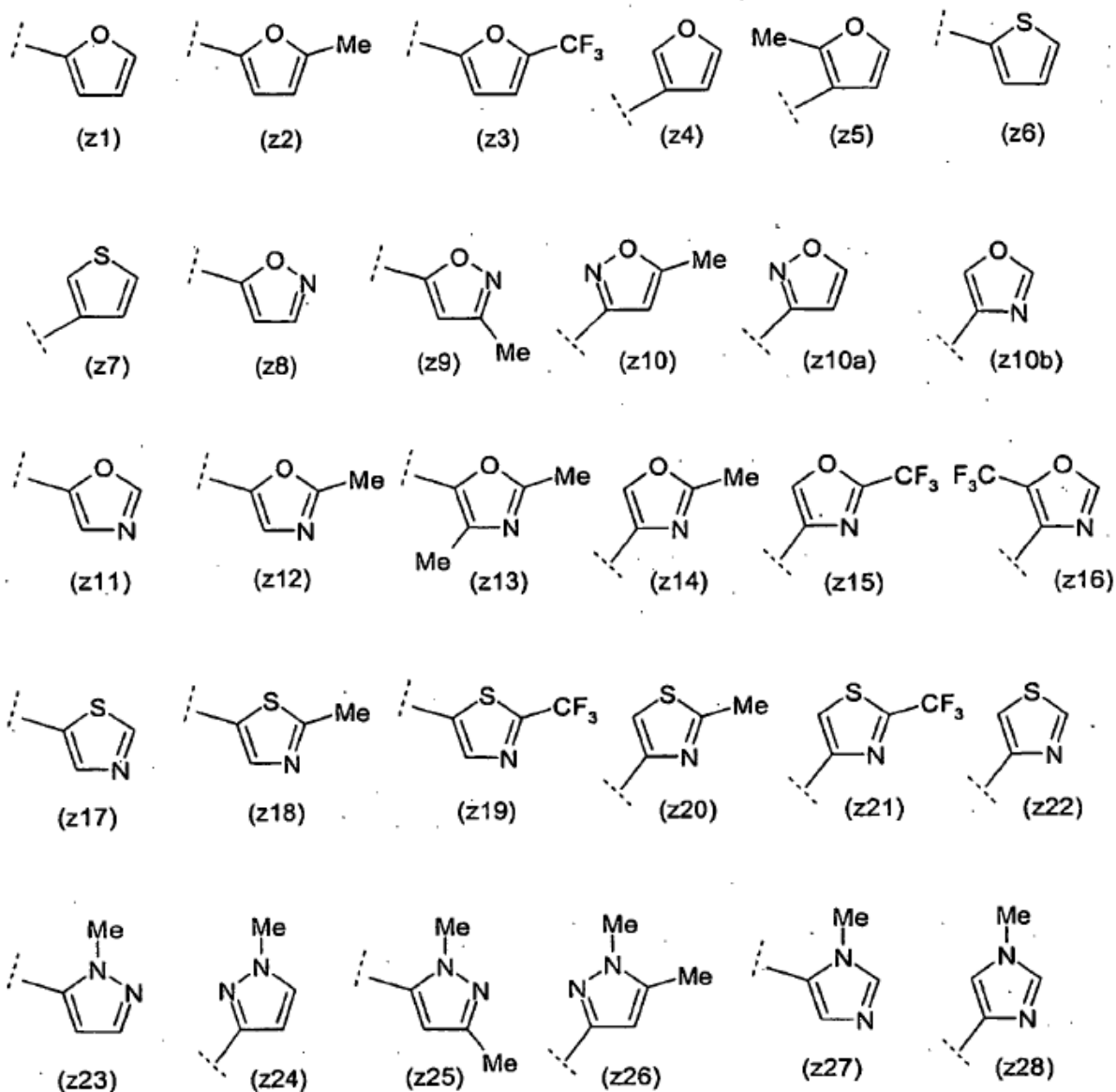
ejemplo, C-F<sub>3</sub>).

La sub-fórmula (z) puede ser de forma adecuada una de las siguientes sub-fórmulas:



- 5 Preferentemente, la sub-fórmula (z) es la sub-fórmula (z1), (z2), (z3), (z4), (z5), (z6), (z7), (z8), (z9), (z10), (z10a), (z10b), (z11), (z12), (z13), (z14), (z15), (z16), (z17), (z18), (z19), (z20), (z21), (z22), (z23), (z24), (z25), (z26), (z27) o (z28):





La sub-fórmula (z) puede ser de forma adecuada la sub-fórmula (z1), (z3), (z4), (z5), (z6), (z7), (z8), (z9), (z10), (z11), (z12), (z13), (z14), (z16), (z17), (z18), (z20), (z21), (z23), (z24) o (z25).

5 Preferentemente, la sub-fórmula (z) es la sub-fórmula (z9), (z14), (z18) o (z24).

En una realización preferible,  $\text{NR}^4\text{R}^5$  es  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{Ar}$  (es decir,  $\text{R}^4$  es H y  $\text{R}^5$  es  $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{Ar}$  en el que n es 0); Ar tiene la sub-fórmula (z); y Ar es: sub-fórmula (z1), (z2), (z3), (z4), (z5), (z6), (z7), (z8), (z9), (z10), (z10a), (z10b), (z11), (z12), (z13), (z14), (z15), (z16), (z17), (z18), (z19), (z20), (z21), (z22), (z23), (z24), (z25), o (z26); por ejemplo, sub-fórmula (z1), (z3), (z4), (z5), (z6), (z7), (z8), (z9), (z10), (z11), (z12), (z13), (z14), (z16), (z17), (z18), (z20), (z21),

10 (z23), (z24) o (z25); más preferentemente sub-fórmula (z9), (z14), (z18) o (z24).

De forma adecuada,  $\text{R}^7$  y/o  $\text{R}^8$  son independientemente un átomo de hidrógeno (H); alquilo  $\text{C}_{1-3}$  (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_{1-2}$  tal como metilo); cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ; o fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos (por ejemplo, uno) sustituyentes siendo independientemente: fluoro, cloro, alquilo  $\text{C}_{1-2}$ , fluoroalquilo  $\text{C}_1$ , alcoxi  $\text{C}_{1-2}$  o fluoroalcoxi  $\text{C}_1$  o  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  juntos son  $-(\text{CH}_2)_n^-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n^-$  o  $-(\text{CH}_2)_2-\text{X}^7-(\text{CH}_2)_2-$  en el que  $\text{X}^7$  es  $\text{NR}^{14}$  o de forma adecuada O.

15 Cuando  $\text{R}^7$  es cicloalquilo o (cicloalquil)metilo- o fenilo opcionalmente sustituido, entonces preferentemente  $\text{R}^8$  no es cicloalquilo ni (cicloalquil)metilo- ni fenilo opcionalmente sustituido. En este caso,  $\text{R}^8$  puede ser, por ejemplo, H:

Preferentemente,  $\text{R}^7$  y/o  $\text{R}^8$  son independientemente un átomo de hidrógeno (H) o alquilo  $\text{C}_{1-2}$  (por ejemplo, H o

metilo); o  $\text{NR}^7\text{R}^8$  es 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo, 2-oxo-1-piperidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, o N-morfolino (4-morfolinilo).

Es preferible que  $\text{R}^8$  sea un átomo de hidrógeno (H).

De forma adecuada,  $n^6$  es 4 ó 5. De forma adecuada,  $n^7$  es 3 ó 4. De forma adecuada,  $n^{10}$  es 2.

- 5 De forma adecuada,  $\text{R}^{12}$  y/o  $\text{R}^{13}$  independientemente son H; alquilo  $\text{C}_{1-3}$  (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_{1-2}$  tal como metilo); cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ; (ciclopropil)metilo-; o fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos (por ejemplo, uno) sustituyentes, siendo independientemente: fluoro, cloro, alquilo  $\text{C}_{1-2}$ , fluoroalquilo  $\text{C}_1$ , alcoxi  $\text{C}_{1-2}$  o fluoroalcoxi  $\text{C}_1$ ; o  $\text{R}^{12}$  y  $\text{R}^{13}$  juntos son  $-(\text{CH}_2)n^{6a}-$  o  $-(\text{CH}_2)_2-\text{X}^{12}-(\text{CH}_2)_2-$  en el que  $\text{X}^{12}$  es  $\text{NR}^{14}$  o de forma adecuada O.

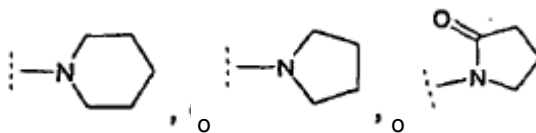
- 10 Cuando  $\text{R}^{12}$  es cicloalquilo o (cicloalquil)metilo- o fenilo opcionalmente sustituido, entonces preferentemente  $\text{R}^{13}$  no es ni cicloalquilo ni (cicloalquil)metilo- ni fenilo opcionalmente sustituido. En este caso,  $\text{R}^{13}$  puede ser por ejemplo, H.

Preferentemente,  $\text{R}^{12}$  y/o  $\text{R}^{13}$  independientemente son un átomo de hidrógeno (H) o alquilo  $\text{C}_{1-2}$  (por ejemplo, H o metilo); o  $\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$  es 1-piperidinilo, 1-pirrolidinilo, o N-morfolino (4-morfolinilo).

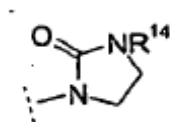
Es preferible que  $\text{R}^{13}$  sea un átomo de hidrógeno (H).

De forma adecuada,  $n^{6a}$  es 4 ó 5.

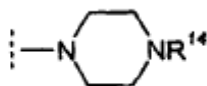
- 15 En una realización de la invención,  $\text{NR}^7\text{R}^8$  y/o  $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$  pueden ser, por ejemplo, independientemente:



(para  $\text{NR}^7\text{R}^8$  solamente), o

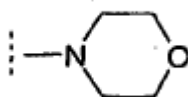


(para  $\text{NR}^7\text{R}^8$  solamente), o



20

(es decir,  $\text{R}^{12}$  y  $\text{R}^{13}$  juntos o  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  juntos son  $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{R}^{14})-(\text{CH}_2)_2-$ ), o



(es decir,  $\text{R}^{12}$  y  $\text{R}^{13}$  juntos o  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  juntos son  $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ ), o  $\text{NMe}_2$ .

- 25 De forma adecuada,  $\text{R}^{14}$ , independiente de otro  $\text{R}^{14}$ , es: un átomo de hidrógeno (H); alquilo  $\text{C}_{1-2}$ ; fluoroalquilo  $\text{C}_1$  (por ejemplo,  $\text{CF}_3$ );  $-\text{C}(\text{O})\text{Me}$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ; o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$ . De forma más adecuada,  $\text{R}^{14}$ , independiente de otro  $\text{R}^{14}$ , es H, alquilo  $\text{C}_{1-2}$ , o  $-\text{C}(\text{O})\text{Me}$ ; o por ejemplo H o alquilo  $\text{C}_{1-2}$ .

De forma adecuada,  $\text{R}^{7a}$  es H o alquilo  $\text{C}_{1-2}$ , de forma más adecuada, H o metilo. De forma adecuada,  $\text{R}^{8a}$  es H.

$\text{R}^{15}$ , independiente de otro  $\text{R}^{15}$ , puede ser por ejemplo H,  $^t\text{Bu}$  o alquilo  $\text{C}_{1-2}$  tal como metilo. De forma adecuada,  $\text{R}^{15}$ , independiente de otro  $\text{R}^{15}$ , es H o alquilo  $\text{C}_{1-2}$  (por ejemplo, H o metilo), más preferentemente H.

$R^{15b}$ , independiente de otro  $R^{15b}$ , puede ser por ejemplo H o metilo. Preferentemente,  $R^{15b}$ , independiente de otro  $R^{15b}$ , es H.

De forma adecuada,  $R^{16}$ , independiente de otro  $R^{16}$ , es:

alquilo  $C_{1-4}$  (por ejemplo, alquilo  $C_{1-2}$ );

5 cicloalquilo  $C_{3-6}$  (por ejemplo, cicloalquilo  $C_{5-6}$ );

cicloalquil  $C_{3-6}-CH_2-$  (por ejemplo, cicloalquil  $C_{5-6}-CH_2-$ );

piridinilo (por ejemplo, piridin-2-ilo) opcionalmente sustituido en un átomo del anillo de carbono por uno de: un átomo de halógeno, alquilo  $C_{1-2}$ , fluoroalquilo  $C_1$ , alcoxi  $C_{1-2}$  o fluoroalcoxi  $C_1$ ;

$Ar^{16}$ ;

10 fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes siendo independientemente: un átomo de halógeno, alquilo  $C_{1-2}$ , fluoroalquilo  $C_1$ , alcoxi  $C_{1-2}$  o fluoroalcoxi  $C_1$ ;

bencilo opcionalmente sustituido en su anillo por uno o dos sustituyentes siendo independientemente: un átomo de halógeno, alquilo  $C_{1-2}$ , fluoroalquilo  $C_1$ , alcoxi  $C_{1-2}$  o fluoroalcoxi  $C_1$ ; o

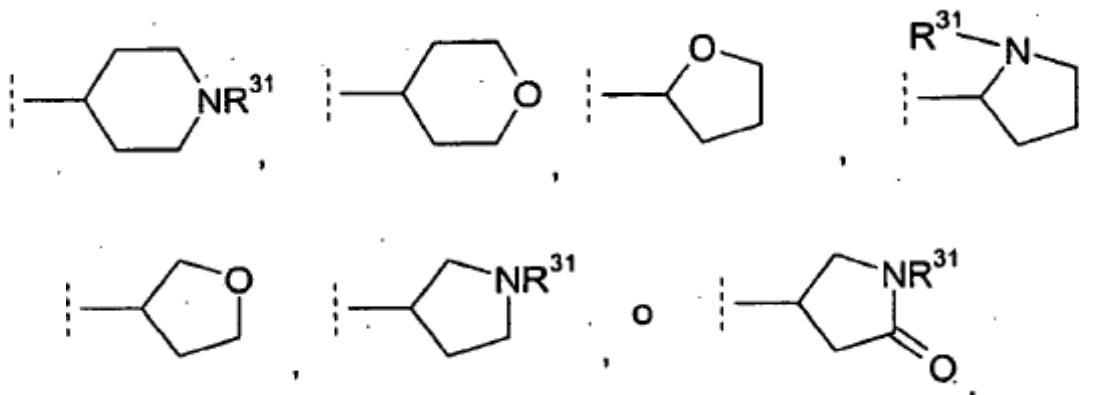
15 un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 elementos conectado en un carbono del anillo y que contiene uno o dos heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de O, S, y N; en el que cualquier nitrógeno del anillo que está presente, está presente como  $NR^{27}$  donde  $R^{27}$  es H, alquilo  $C_{1-2}$  o  $-C(O)Me$  (preferentemente H o alquilo  $C_{1-2}$ ); y en el que el anillo no está sustituido en carbono.

Preferentemente,  $R^{16}$ , independiente de otro  $R^{16}$ , es: alquilo  $C_{1-4}$  (por ejemplo, alquilo  $C_{1-2}$ ); cicloalquilo  $C_{3-6}$  (por ejemplo, cicloalquilo  $C_{5-6}$ ); fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes siendo independientemente: un átomo de halógeno, alquilo  $C_{1-2}$ , fluoroalquilo  $C_1$ , alcoxi  $C_{1-2}$  o fluoroalcoxi  $C_1$ ; o bencilo opcionalmente sustituido en su anillo por uno o dos sustituyentes siendo independientemente: un átomo de halógeno, alquilo  $C_{1-2}$ , fluoroalquilo  $C_1$ , alcoxi  $C_{1-2}$  o fluoroalcoxi  $C_1$ .

Preferentemente,  $R^{16}$ , independiente de otro  $R^{16}$ , es: alquilo  $C_{1-4}$  (por ejemplo, alquilo  $C_{1-2}$ ) o fenilo.

De forma adecuada,  $R^{30}$ , independiente de otro  $R^{30}$ , es un átomo de hidrogeno (H) o alquilo  $C_{1-4}$ , por ejemplo H, t-butilo o alquilo  $C_{1-2}$ .

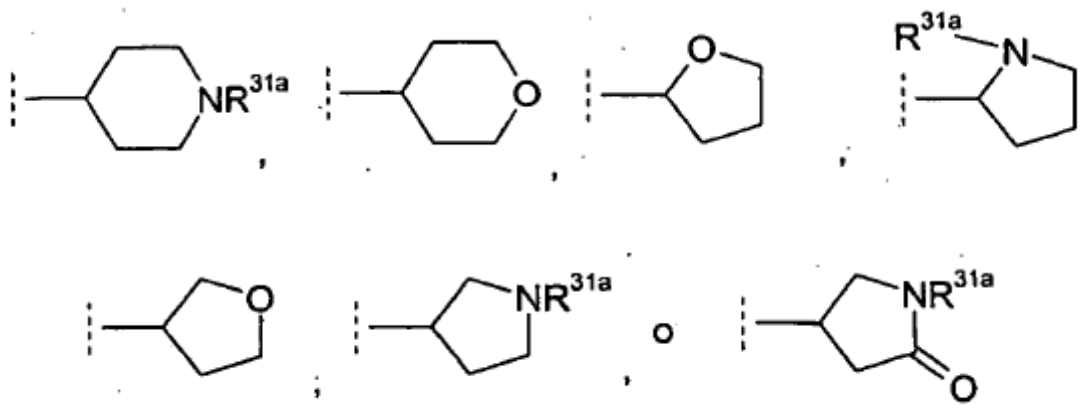
De forma adecuada, Het, independiente de otro Het, es un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 elementos. De forma adecuada, el anillo heterocíclico Het contiene un átomo heterogéneo del anillo seleccionado de O, S y N. De forma adecuada, el anillo Het no está sustituido en un carbono del anillo, o el anillo Het está sustituido por un sustituyente oxo ( $=O$ ) en un átomo de carbono del anillo que está unido a un nitrógeno del anillo en el que  $R^{31}$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ . Het puede ser por ejemplo:



$R^{31}$  puede ser, por ejemplo, H, alquilo  $C_{1-3}$  (por ejemplo metilo o isopropilo),  $-C(O)-$  alquilo  $C_{1-3}$  (por ejemplo  $-C(O)Me$ ), o  $-S(O)_2-$  alquilo  $C_{1-3}$  (por ejemplo  $-S(O)_2Me$ ).

35 De forma adecuada,  $Het^1$ , independiente de otro  $Het^1$ , es un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 elementos. De forma adecuada, el anillo heterocíclico  $Het^1$  contiene un átomo heterogéneo del anillo seleccionado de O, S y N. De forma adecuada, el anillo  $Het^1$  no está sustituido en un carbono del anillo, o el anillo  $Het^1$  está sustituido por un

sustituyente oxo (=O) en un átomo de carbono del anillo que está unido a un nitrógeno del anillo en el que  $R^{31a}$  es H o alquilo  $C_{1-2}$ . Het<sup>1</sup> puede ser por ejemplo:



5  $R^{31a}$  puede ser, por ejemplo, H, metilo o  $-C(O)Me$ .

De forma adecuada,  $Ar^6$  y/o  $Ar^{16}$  pueden ser de forma independiente un anillo heterocíclico aromático de 5 ó 6 elementos conectado en un carbono del anillo y que contiene uno de O, S o  $NR^{15}$  en el anillo de 5 elementos, en el que el anillo de 5 elementos puede contener opcionalmente además uno o dos átomos N (por ejemplo un átomo N), y en el que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido en un átomo de carbono del anillo por uno de: alquilo  $C_{1-2}$  (por ejemplo metilo) u OH (incluyendo cualquier tautómero ceto del mismo).

El compuesto de la fórmula (I) o sal del mismo puede ser de forma adecuada:

1-etil-6-metil-5-([4-[3-(3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-piperidinil]metil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,

1-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-fenil-4-piperidincarbonitrilo,

15 1-etil-6-metil-5-([4-(fenilmetil)-1-piperazinil]metil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,

5-[(3,3-dimetil-1-piperidinil)metil]-1-etil-6-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,

1-etil-6-metil-5-([4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]metil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,

1-etil-6-metil-5-([4-(3-metilfenil)-1-piperazinil]metil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,

1-etil-6-metil-5-([4-(tetrahidro-2-furanilcarbonil)-1-piperazinil]metil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,

20 1-etil-6-metil-5-([4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-piperidinil]metil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,

1-etil-6-metil-5-([4-(2-piridinilcarbonil)-1-piperazinil]metil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,

1-etil-5-([4-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-piperidinil]metil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,

1-etil-5-([4-(fenilsulfonil)-1-piperazinil]metil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,

1-etil-5-([4-(etilsulfonil)-1-piperazinil]metil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,

1-etil-6-metil-5-([4-([fenilmetil]oxi)-1-piperidinil]metil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,

1-etil-5-([4-(2-pirazinil)-1-piperazinil]metil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,

30 1-etil-5-([4-(3-metilfenil)-1-piperazinil]metil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,

5-(3,4-dihidro-2(1H)-isoquinoliniimetil)-1-etil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,

1-etil-5-([4-(2-piridinilcarbonil)-1-piperazinil]metil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,

- 1-etil-5-({4-[3-(3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-piperidinil}metil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,
- 3-(1-{{1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-3-piperidinil)-1-(4-hidroxifenil)-1-propanona,
- 5 1-etil-6-metil-5-{{4-(fenilsulfonil)-1-piperazinil}metil}-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
1-etil-5-{{4-{{1-[3-(metiloxi)fenil]etil}-1-piperazinil}metil}-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
1-[4-(4-{{1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-1-piperazinil)fenil]etanona,  
1-{{1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-4-fenil-4-piperidincarbonitrilo,  
1-etil-5-{{4-(fenilmetil)-1-piperazinil}metil}-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,
- 10 5-{{3,3-dimetil-1-piperidinil}metil}-1-etil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
1-etil-6-metil-5-{{4-(4-piridinil)-1-piperazinil}metil}-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
1-etil-5-{{4-(tetrahidro-2-furanilcarbonil)-1-piperazinil}metil}-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
5-{{4-{{3-clorofenil}oxi}-1-piperidinil}metil}-1-etil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,
- 15 1-etil-5-{{4-{{fenilmetil}oxi}-1-piperidinil}metil}-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
3-(1-{{1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-3-piperidinil)-1-(4-hidroxifenil)-1-propanona,  
1-etil-5-{{4-(etil sulfonil)-1-piperazinil}metil}-6-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
5-{{4-{{2-(1,1-dimetiletil)-2H-tetrazol-5-il}-1-piperidinil}metil}-1-etil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,
- 20 4-(4-{{1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-1-piperazinil)benzonitrilo,  
1-etil-5-{{4-(4-piridazinil)-1-piperazinil}metil}-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
4-(4-{{1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-1-piperazinil)benzamida,  
5-{{4-(1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperazinil}metil}-1-etil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,
- 25 5-{{4-cidopentil-1-piperazinil}metil}-1-etil-6-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
1-[4-(4-{{1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-1-piperazinil)fenil]etanona,  
1-etil-6-metil-5-{{4-(2-piridinil)-1-piperazinil}metil}-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
5-{{4-{{1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-1-piperazinil}carbonil}-2(1H)-piridinona,
- 30 5-{{4-(ciclopropilcarbonil)-1-piperazinil}metil}-1-etil-6-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
1-etil-6-metil-5-{{4-(4-piridazinil)-1-piperazinil}metil}-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
5-{{4-(1,2-bencisoxazol-3-il)-1-piperazinil}metil}-1-etil-6-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,
- 35 1-etil-6-metil-5-{{4-(2-metilfenil)-1-piperazinil}metil}-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
1-etil-5-{{metil(3-piridinilmetil)amino}metil}-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
1-etil-5-{{4-(2-furanilcarbonil)-1-piperazinil}metil}-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
8-{{1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-3-(fenilmetil)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4,5]decan-2-ona,

- 1-etil-5-[(4-fenil-1-piperidinil)metil]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
 (1-[[1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-piperidinil)(fenil)metanona,  
 1-etil-5-[(4-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1-piperazinil)metil]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
 1-etil-5-[[3-(1H-pirrol-1-ilmetil)-1-piperidinil]metil]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
 5 1-etil-6-metil-5-[[metil(3-piridinilmetil)amino]metil]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
 1-etil-5-[[4-(2-furanilcarbonil)-1-piperazinil]metil]-6-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
 8-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-3-(fenilmetil)-1-oxa-3,8-diazaspiro[4,5]decan-2-ona,  
 1-etil-6-metil-5-[(4-fenil-1-piperidinil)metil]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
 10 1-etil-6-metil-5-[[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]metil]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
 1-etil-5-[[[(5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)metil]amino]metil]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
 5-[[[(4-(dimetilamino)fenil)metil]amino]metil]-1-etil-6-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
 (1-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-piperidinil)(fenil)metanona,  
 15 1,6-dietil-5-[[[(fenilmetil)amino]metil]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
 5-[[[(4-(dimetilamino)fenil)metil]amino]metil]-1,6-dietil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
 5-[[[(4-(dimetilamino)fenil)metil]amino]metil]-1-etil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
 1-etil-5-[[[(fenilmetil)amino]metil]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
 1-etil-6-metil-5-[[[(fenilmetil)amino]metil]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
 20 N-[[1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida,  
 4-(dimetilamino)-N-[[1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida,  
 N-[[1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]bencenosulfonamida,  
 N-[[1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-5-isoxazolcarboxamida,  
 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-5-isoxazolcarboxamida,  
 25 N-[[1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-piridincarboxamida,  
 4-(acetilamino)-N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida,  
 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-5-isoxazolcarboxamida,  
 N-[[4-[[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]amino]sulfonil]fenil]acetamida,  
 30 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]etanosulfonamida,  
 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-(4-fluorofenil)etanosulfonamida,  
 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-1-fenilmetanosulfonamida,  
 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-1-butanosulfonamida,  
 35 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-propanosulfonamida,  
 N-[[1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-1-(4-piridinil)metanosulfonamida,  
 N-[[1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-(4-fluorofenil)etanosulfonamida,

- N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-1-(4-piridinil)metanosulfonamida,  
 N-{4-[[[1-etil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]amino)sulfonil]fenil}acetamida,  
 N-[[1-etil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-1-fenilmetanosulfonamida,  
 N-[[1-etil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]etanosulfonamida,  
 5 N-[[1-etil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-tiofensulfonamida,  
 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-tiofensulfonamida,  
 N-[[1-etil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-5-(2-piridinil)-2-tiofensulfonamida,  
 N-[[1-etil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-3-piridincarboxamida,  
 N-[[1-etil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-fenilacetamida,  
 10 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-fenilacetamida,  
 3-(dimetilamino)-N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida,  
 1-acetil-N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-piperidincarboxamida,  
 N'-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-N,N-dimetilbutanodiamida,  
 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-(1-piperidinil)benzamida,  
 15 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]propanamida,  
 4-(acetilamino)-N-[[1-etil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida,  
 N-[[1-etil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-3,3-dimetilbutanamida,  
 3-(dimetilamino)-N-[[1-etil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida,  
 1-acetil-N-[[1-etil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-piperidincarboxamida,  
 20 N'-[[1-etil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-N,N-dimetilbutanodiamida,  
 N-[[1-etil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]propanamida,  
 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-(metilsulfonil)benzamida,  
 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-3-piridinacarboxamida,  
 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-3,3-dimetilbutanamida,  
 25 N-[[1-etil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-(metilsulfonil)benzamida,  
 N-[[1-etil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2,2,2-trifluoroacetamida,  
 N-[[1-etil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2,2,2-trifluoro-N-(fenilmetil)acetamida,  
 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-N-(fenilmetil)acetamida,  
 1-etil-5-{1-[[fenilmetil]amino]propil}-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
 30 5-[[[3-(dimetilamino)fenil]metil]amino]metil]-1-etil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
 1-etil-6-metil-5-[[[5-[(metiloxi)metil]-2-furanil]metil]amino]metil]-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
 N-4-[[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]amino]metil]fenil}acetamida,  
 N-3-[[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]amino]metil]fenil}acetamida,  
 35 5-[[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]amino]metil]-N-metil-3-piridincarboxamida,

- 1-etil-6-metil-5-[[[3-piridinilmetil]amino]metil]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
5-[[[1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il]metil]amino]metil]-1-etil-6-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina,  
N-[[1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-N-metil-5-isoxazolcarboxamida,  
5 N-etil-N-[[1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-5-isoxazolcarboxamida,  
N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-pirazincarboxamida,  
3-(acetilamino)-N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida,  
N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-6-(1H-pirrol-1-il)-3-piridincarboxamida,  
10 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida,  
N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-piridaziecarboxamida,  
N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-5-pirimidincarboxamida,  
1-acetil-N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-piperidincarboxamida,  
N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-furancarboxamida,  
15 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-3-furancarboxamida,  
N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida,  
N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]tetrahidro-2-furancarboxamida,  
4-(acetilamino)-N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-  
20 (metiloxi)benzamida,  
N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,  
N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-(etiloxi)-3-piridincarboxamida,  
N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-(etiloxi)benzamida,  
N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-  
25 carboxamida,  
N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-(3-piridinil)acetamida,  
2-[3-(acetilamino)fenil]-N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]acetamida,  
N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-[2-(metiloxi)fenioacetamida,  
N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-(2-furanil)acetamida,  
30 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-(3-isoxazolil)acetamida,  
N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]propanamida,  
N-4-[[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]amino]sulfonil]fenil]acetamida,  
N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-1-fenilmetanosulfonamida,  
N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-5-(2-piridinil)-2-tiofensulfonamida,  
35 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-1-butanosulfonamida,  
N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-3,4-bis(metiloxi)bencenosulfonamida,  
N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-propanosulfonamida,



- 6-cloro-N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-3-(metiloxi)-2-quinoxalincarboxamida,
- N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-(1-piperidinil)benzamida,
- 5 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2,3-dihidro-1H-indene-5-carboxamida,
- N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalencarboxamida,
- N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida,
- 10 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-(metiloxi)-5-(fenilsulfonyl)benzamida,
- N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-(4-morfolinil)benzamida,
- N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-6-(metiloxi)benzamida,
- 15 N~3~-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-N~1~-metil-4-(metiloxi)-N~1~-fenil-1,3-bencenodicarboxamida,
- 5-[[ciclopropilmetil]amino]sulfonyl]-N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-(metiloxi)benzamida,
- 4-ciclopentil-N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida,
- 20 5-[(dietilamino)sulfonyl]-N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-(metiloxi)benzamida,
- 5-[(ciclobutilamino)sulfonyl]-N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-(metiloxi)benzamida,
- N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-(hexahidro-1(2H)-azocinil)benzamida,
- 25 5-ciano-N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-(1-metiletil)-2-(metiloxi)benzamida,
- N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2,3-dihidro-1H-indene-4-carboxamida,
- N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-3-(4-morfolinil)benzamida,
- 30 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-naftalencarboxamida,
- N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-1-naftalencarboxamida,
- N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-(1-metiletil)benzamida,
- 4-(acetilamino)-N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida,
- N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-metil-3-furancarboxamida,
- 35 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida,
- N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-metil-3-furancarboxamida,
- 5-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-5,6-dihidro-4H-furo[2,3-c]pirrol-4-ona,
- 2-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona,
- 40 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-N'-(fenilmetil)urea,
- N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-N'-(tetrahydro-2H-piran-4-il)urea,

- N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-N'-(2-feniletil)urea,  
 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-N'-fenilurea,  
 4-({1,6-dietil-5-[[4-(1-piperidinil)fenil]carbonil]amino)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino)-1-piperidincarboxamida,  
 5 4-[[5-[[2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ilcarbonil]amino]metil]-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino]-1-piperidincarboxamida,  
 4-[[5-[[2,3-dihidro-1H-inden-5-ilcarbonil]amino]metil]-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino]-1-piperidincarboxamida,  
 10 4-({1,6-dietil-5-[[4-(4-morfolinil)fenil]carbonil]amino)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino)-1-piperidincarboxamida,  
 4-({1,6-dietil-5-[[4-(1-metiletil)fenil]carbonil]amino)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino)-1-piperidincarboxamida,  
 4-({1,6-dietil-5-[[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]carbonil]amino)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino)-1-piperidincarboxamida,  
 15 4-[[5-[[4-ciclopentilfenil]carbonil]amino]metil]-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino]-1-piperidincarboxamida,  
 4-[[1,6-dietil-5-[[2-hidroifenil]carbonil]amino]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino]-1-piperidincarboxamida,  
 4-({1,6-dietil-5-[[1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino)-1-piperidincarboxamida,  
 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida,  
 20 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-6-(1H-pirrol-1-il)-3-piridincarboxamida,  
 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,  
 25 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida,  
 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-3-furancarboxamida,  
 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-furancarboxamida,  
 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-(etiloxi)benzamida,  
 30 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-darboxamida,  
 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-pirazinacarboxamida,  
 4-(acetilamino)-N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-(metiloxi)benzamida,  
 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-(etiloxi)-3-piridincarboxamida,  
 35 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-3-fluoro-4-piridincarboxamida,  
 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida,  
 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida,  
 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-3-tiofencarboxamida,  
 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-5-metil-2-pirazincarboxamida,  
 40 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,

- N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-1,3-oxazol-5-carboxamida,  
 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-3-fluoro-4-piridincarboxamida,  
 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-fluorobenzamida,  
 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida,  
 5 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-1,3-tiazol-5-carboxamida,  
 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-3-tiofencarboxamida,  
 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-5-metil-2-pirazincarboxamida,  
 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-3-metil-5-isoxazolcarboxamida,  
 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,  
 10 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-1,3-oxazol-5-carboxamida,  
 4-[[1,6-dietil-5-[[[2-furanilcarbonil]amino]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino]-1-piperidincarboxamida,  
 4-[[5-[[[4-(acetilamino)-2-hidroxi-fenil]carbonil]amino]metil]-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino]-1-piperidincarboxamida,  
 4-[[5-[[[4-(acetilamino)fenil]carbonil]amino]metil]-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino]-1-piperidincarboxamida,  
 15 4-[[5-[[[4-(1,1-dimetiletiletil)fenil]carbonil]amino]metil]-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino]-1-piperidincarboxamida,  
 4-[[5-[[[3-(acetilamino)fenil]carbonil]amino]metil]-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino]-1-piperidincarboxamida,  
 20 4-[[1,6-dietil-5-[[[2-hidroxi-4-metilfenil]carbonil]amino]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino]-1-piperidincarboxamida,  
 4-[[1,6-dietil-5-[[[2-fluorofenil]carbonil]amino]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino]-1-piperidincarboxamida,  
 4-[[1,6-dietil-5-[[[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]carbonil]amino]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino]-1-piperidincarboxamida,  
 25 N-[[4-[[1-(aminocarbonil)-4-piperidinil]amino]-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-carboxamida,  
 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-(metilsulfonyl)benzamida,  
 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-hidroxi-benzamida,  
 4-(acetilamino)-N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-hidroxi-benzamida,  
 30 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-(1,1-dimetiletiletil)benzamida,  
 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-1,4-bencenodicarboxamida,  
 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-hidroxi-4-metilbenzamida,  
 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-N'-metil-1,4-bencenodicarboxamida,  
 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-(1,1-dimetiletiletil)-2-hidroxi-benzamida,  
 35 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-carboxamida,  
 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-3,4-dihidro-2H-1-benzotiopiran-6-carboxamida 1,1-dióxido,  
 40 4-[[1-etil-6-metil-5-[[[4-(metilsulfonyl)fenil]carbonil]amino]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino]-1-

- piperidincarboxamida,
- 4-[[1-etil-5-(((2-hidroxifenil)carbonil)amino)metil]-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino]-1-piperidincarboxamida,
- 4-([5-[[[4-(acetilamino)-2-hidroxifenil]carbonil]amino)metil]-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino)-1-piperidincarboxamida,
- 5 4-([5-[[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]carbonil]amino)metil]-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino)-1-piperidincarboxamida,
- 4-([1-etil-6-metil-5-[[[4-(1-metiletil)fenil]carbonil]amino)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino)-1-piperidincarboxamida,
- 10 4-([5-[[[3-(acetilamino)fenil]carbonil]amino)metil]-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino)-1-piperidincarboxamida,
- 4-[[1-etil-5-(((2-hidroxifenil)carbonil)amino)metil]-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino]-1-piperidincarboxamida,
- 4-[[1-etil-5-(((2-fluorofenil)carbonil)amino)metil]-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino]-1-piperidincarboxamida,
- 15 4-([1-etil-6-metil-5-[[[3-(2-oxo-1-pirrolidiriil)fenil]carbonil]amino)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino)-1-piperidincarboxamida,
- N-[[4-[[1-(aminocarbonil)-4-piperidinil]amino]-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-N'-metil-1,4-bencenodicarboxamida,
- 4-([1-etil-6-metil-5-[[[4-(1-piperidinil)fenil]carbonil]amino)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino)-1-piperidincarboxamida,
- 20 4-([5-[[[2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ilcarbonil]amino)metil]-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino)-1-piperidincarboxamida,
- 4-([5-[[[2,3-dihidro-1H-inden-5-ilcarbonil]amino)metil]-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino)-1-piperidincarboxamida,
- 25 4-([5-[[[4-(1,1-dimetiletil)-2-hidroxifenil]carbonil]amino)metil]-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino)-1-piperidincarboxamida,
- 4-([5-[[[4-(1,1-dimetiletil)-2-hidroxifenil]carbonil]amino)metil]-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino)-1-piperidincarboxamida,
- 4-[[1-etil-6-metil-5-[[[4-(4-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)carbonil]amino)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino]-1-piperidincarboxamida,
- 30 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-hidroxibenzamida,
- 4-(acetilamino)-N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-hidroxibenzamida,
- 4-(1,1-dimetiletil)-N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida,
- N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-(1-metiletil)benzamida,
- 35 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-1,4-bencenodicarboxamida,
- 3-(acetilamino)-N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida,
- N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-hidroxifenilbenzamida,
- N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-fluorobenzamida,
- N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-N'-metil-1,4-bencenodicarboxamida,
- 40 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxamida,

4-(1,1-dimetiletíl)-N-{{1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-2-hidroxibenzamida,

N-{{1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-3-oxo-2,3-dihidro1H-indazol-6-carboxamida,

- 5 1,1-dióxido de N-{{1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-3,4-dihidro-2H-1-benzotiopiran-6-carboxamida,

N-{{1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzamida,

N-{{1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-1-pirrolidincarboxamida,

- 10 N-{{1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-1-piperidincarboxamida,

N-{{1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-4-morfolincarboxamida,

N-{{1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-1-pirrolidincarboxamida,

N-{{1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-4-morfolincarboxamida,

N-{{1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-N'-(tetrahidro-2Hpiran-4-il)urea,

- 15 1-{{1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-3-metil-2-imidazolidinona,

1-{{1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-3-metil-2-imidazolidinona,

1-{{1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-2-piperidinona,

1-{{1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-2-pirrolidinona,

1-{{1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-2-piperidinona,

- 20 2-{{1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona;

5-{{1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-5,6-dihidro-4Hfuro[2,3-c]pirrol-4-ona,

4-{{5-[[{4-(1,1-dimetiletíl)-2-hidroxifenil]carbonil}amino]metil}-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il}amino)-1-piperidincarboxamida,

- 25 4-{{1-etil-6-metil-5-[[{4-(4-morfolinil)fenil]carbonil}amino]metil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il}amino)-1-piperidincarboxamida,

4-{{5-[[{4-(acetilamino)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il}carbonil}amino]metil]-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il}amino)-1-piperidincarboxamida,

- 30 4-{{5-[[{4-(acetilamino)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il}carbonil}amino]metil]-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il}amino)-1-piperidincarboxamida,

4-(acetilamino)-N-{{1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxamida,

N-{{1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-4-fluorobenzamida,

N-{{1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-2,4-difluorobenzamida,

- 35 N-{{1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida,

N-{{1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida, o

N-{{1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1N-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}metil}-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida;

o una sal de los mismos tal como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 40 Las estructuras de los compuestos específicos enumerados anteriormente, o realizaciones de los mismos, se proporcionan en los Ejemplos 1 a 345 a continuación en la presente memoria descriptiva.

En una realización alternativa, el compuesto de la fórmula (I) o la sal del mismo es por ejemplo:

*N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-2-(1-metiletil)-5-pirimidincarboxamida,

5 *N*-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-2-(1-metiletil)-5-pirimidincarboxamida,

*N*-[[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-5-metil-2-pirazincarboxamida, o

*N*-[[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-6-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida;

10 o una sal de los mismos tal como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Las estructuras de los compuestos específicos enumerados anteriormente, o realizaciones de los mismos, se proporcionan en los Ejemplos 346 a 349 a continuación en la presente memoria descriptiva.

15 En una realización particular de la invención, el compuesto de la fórmula (I) o la sal del mismo puede ser uno de los siguientes Ejemplos, en forma de un compuesto o de (cualquier) sal del mismo, por ejemplo, en forma de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Ejemplo 77, 88, 93, 108, 120, 124, 125, 138, 146, 150, 151, 154, 155, 156, 158, 169, 173, 177, 187, 189, 191, 192, 195, 196, 198, 200, 202, 203, 206, 214, 216, 218, 219, 225, 226, 227, 228, 229, 231, 234, 237, 238, 239, 249, 259, 266, 279, 282, 283, 284, 286, 287, 289, 290, 300, 301, 307, 308, 309, 310, 312, 313, 314, 318, 319, 322, 324, 325, 326, 331, 334, 335, 336, 337, 341, 343, o 344.

20 Las estructuras de los compuestos específicos enumerados anteriormente, o realizaciones de los mismos, se proporcionan en el apartado Ejemplos a continuación en la presente memoria descriptiva. Algunos de los nombres químicos de estos compuestos se proporcionan en el apartado Ejemplos a continuación en la presente memoria descriptiva, y los nombres están entre la lista de nombres de compuestos o sales descritos en la presente memoria descriptiva.

25 De forma alternativa, en otra realización particular de la invención, el compuesto de la fórmula (I) o la sal del mismo puede ser uno de los siguientes Ejemplos, en forma de un compuesto o de (cualquier) sal del mismo, por ejemplo, en forma de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

30 Ejemplo 116, 147, 148, 149, 153, 157, 159, 160, 161, 174, 175, 176, 178, 179, 180, 182, 183, 184, 185, 186, 188, 190, 193, 194, 199, 204, 205, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 220, 232, 233, 235, 236, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 280, 281, 285, 288, 302, 303, 304, 305, 306, 311, 315, 316, 317, 323, o 339.

35 Las estructuras de los compuestos específicos enumerados anteriormente, o realizaciones de los mismos, se proporcionan en el apartado Ejemplos a continuación en la presente memoria descriptiva. Algunos de los nombres químicos de estos compuestos se proporcionan en el apartado Ejemplos a continuación en la presente memoria descriptiva, y los nombres están entre la lista de nombres de compuestos o sales descritos en la presente memoria descriptiva.

40 En una realización preferida, el compuesto de la fórmula (I) o la sal del mismo es un compuesto del Ejemplo 311, 318 ó 331, como se define por las estructuras y/o nombres descritos en la presente memoria descriptiva, o una sal (cualquiera) del mismo, por ejemplo, el compuesto o sal puede ser un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las estructuras y nombres de estos Ejemplos se describen en el apartado Ejemplos y/o en la lista de compuestos en la presente memoria descriptiva. El compuesto del Ejemplo 311, 318 ó 331 o la sal del mismo pueden ser de forma adecuada para administración por vía oral, por ejemplo, a un mamífero tal como un ser humano. El compuesto del Ejemplo 311, 318 ó 331, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede estar contenido / comprendido de forma adecuada en una composición farmacéutica adecuada y/o adaptado para 45 administración por vía oral, por ejemplo para administración por vía oral a un mamífero tal como un ser humano, mono o roedor (por ejemplo, rata).

50 En una realización preferida, el compuesto de la fórmula (I) o la sal del mismo es un compuesto del Ejemplo 236, 237 ó 238 (en particular un compuesto del Ejemplo 236 ó 238), como se define por las estructuras y/o nombres descritos en la presente memoria descriptiva, o una sal (cualquiera) del mismo, por ejemplo, el compuesto o sal puede ser un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las estructuras y nombres de estos Ejemplos se describen en el apartado Ejemplos y/o en la lista de compuestos en la presente memoria descriptiva. El

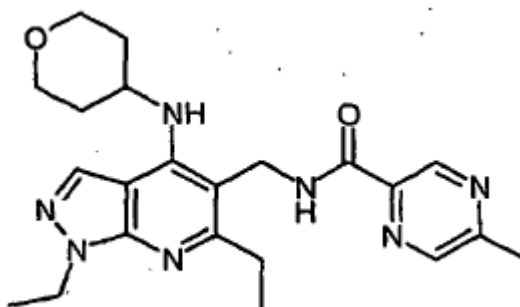
compuesto del Ejemplo 236, 237 ó 238 (por ejemplo un compuesto del Ejemplo 236 ó 238) o la sal del mismo puede ser de forma adecuada para administración externa tópica (por ejemplo a un mamífero tal como un ser humano o cerdo), en particular para administración tópica a la piel. El compuesto del Ejemplo 236, 237 ó 238 (por ejemplo un compuesto del Ejemplo 236 ó 238) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede estar contenido /  
 5 comprendido de forma adecuada en una composición farmacéutica adecuada y/o adaptado para administración externa tópica (por ejemplo a un mamífero tal como un ser humano o cerdo), en particular en una composición farmacéutica adecuada y/o adaptada para administración tópica a la piel (por ejemplo a un mamífero tal como un ser humano o cerdo).

Por lo tanto, en una realización de interés particular, el compuesto de la fórmula (I) o la sal del mismo (o el compuesto o sal de la invención en una composición farmacéutica externa tópica) por ejemplo el compuesto de la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede comprender por ejemplo (por ejemplo ser):

*N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-5-metil-2-pirazincarboxamida (por ejemplo véase el Ejemplo 236) o una sal (por ejemplo sal farmacéuticamente aceptable) del mismo,

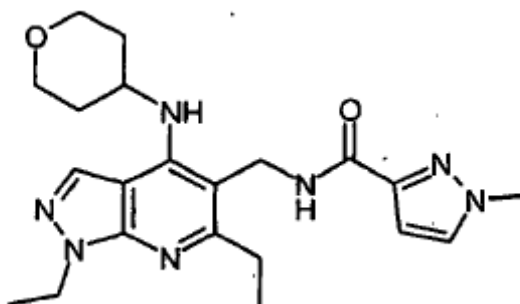
o *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida  
 15 (por ejemplo véase el Ejemplo 238) o una sal (por ejemplo sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

Por lo tanto, un aspecto particular 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]-5-metil-2-pirazincarboxamida



o una sal (por ejemplo sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

20 Otro aspecto particular 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]-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida



o una sal (por ejemplo sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

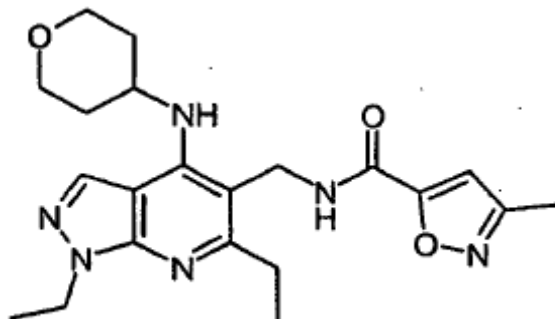
En particular, el compuesto de la fórmula (I) o la sal del mismo (o el compuesto o sal de la invención en una composición farmacéutica externa tópica) puede comprender por ejemplo (por ejemplo ser):

*N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-5-metil-2-pirazincarboxamida (por ejemplo, véase el Ejemplo 236),

o *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida (por ejemplo, véase el Ejemplo 238), (es decir, como el compuesto, es decir como la forma de "base libre").

En una realización particular, el compuesto de la invención o la sal del mismo no incluye, y/o no es,

*N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-3-metil-5-isoxazolcarboxamida



o una sal del mismo.

#### 5 Sales, solvatos, isómeros, formas tautoméricas, pesos moleculares, etc.

Debido a su uso potencial en medicina, las sales de los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales de adición de ácidos o bases.

- En una realización, una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable está opcionalmente formada por medio de la mezcla (por ejemplo mezclando íntimamente) de un compuesto de la fórmula (I) con un ácido orgánico o inorgánico adecuado farmacéuticamente aceptable (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, fórmico, acético, propionico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico, salicílico, glutamaico, aspártico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico tal como 2-naftalenosulfónico, o hexanoico), opcionalmente en (por ejemplo disuelto en) un disolvente adecuado, y/o
- 10 opcionalmente en (por ejemplo disuelto en) un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetonitrilo y/o diclorometano, para dar la sal que normalmente se aísla por ejemplo por cristalización y filtración. En una realización, el compuesto de la fórmula (I) está por ejemplo disuelto en un disolvente adecuado y/o en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetonitrilo y/o diclorometano, y el ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable (por ejemplo en solución o en forma aislada) se añade
- 15 después, para preparar la sal farmacéuticamente aceptable, que normalmente se aísla por ejemplo por cristalización y filtración. Para la preparación de una sal de clorhidrato, una solución anhidro (por ejemplo 1-5 M, por ejemplo 2 M) de HCl en dioxano o éter dietílico, o ácido clorhídrico acuoso, o gas HCl, se usa opcionalmente en forma de ácido. Para la preparación de una sal de sulfato o nitrato, en una realización se añade opcionalmente una solución metanólica o etanólica acuosa de ácido sulfúrico o ácido nítrico respectivamente a una solución del compuesto de la
- 20 fórmula (I) en un disolvente orgánico miscible en agua.

Un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable adecuado puede ser, por ejemplo, ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, o naftalenosulfónico tal como 2-naftalenosulfónico.

- Una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) puede comprender o
- 30 ser, por ejemplo, un sal bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, formiato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato (por ejemplo, 2-naftalenosulfonato) o hexanoato de un compuesto de la fórmula (I).

- En una realización, una sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable está formada opcionalmente por la
- 35 reacción de un compuesto de la fórmula (I) con una base orgánica o inorgánica 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 normalmente se aísla por ejemplo por cristalización y filtración.

- Otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de metales farmacéuticamente aceptables, por
- 40 ejemplo sales de metales alcalinos o 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 ácidos carboxílicos que pueden estar presentes en el compuesto de la fórmula (I).



Otras sales farmacéuticamente no aceptables, por ejemplo, oxalatos o trifluoroacetatos, se pueden usar, por ejemplo, en el aislamiento de compuestos de la invención, y están incluidos dentro del alcance de esta invención.

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

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

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

- 10 En los compuestos o sales, agentes farmacéuticos, composiciones, usos, procedimientos de tratamiento / profilaxis, procedimientos para preparar, etc. de acuerdo con la presente invención, en la 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 que no está/están en la configuración descrita o reivindicada. Preferentemente, en una mezcla como tal, el componente principal del compuesto o sal que
- 15 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, todavía más preferentemente el 98% o más, de la cantidad total del compuesto o sal presente en la mezcla en una base de molaridad.
- 20 El porcentaje de un componente isomérico / estereoquímico en una mezcla de diferentes componentes isoméricos / estereoquímicos, y en caso apropiado los excesos enantioméricos y/o diastereoméricos, se pueden medir usando técnicas conocidas en la técnica. Tales procedimientos incluyen los siguientes:

- (1) Medición usando espectroscopia de RMN (por ejemplo, RMN de  $^1\text{H}$ ) en presencia de un agente quiral. Se puede medir un espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) (preferentemente un espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , y/o un
- 25 espectro de RMN en fase de solución por ejemplo, en disolvente  $\text{CDCl}_3$  o  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ) de la mezcla compuesto/sal en presencia de un agente quiral adecuado que "divide" 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, especie diastereomérica) con el compuesto/sal, o iv) un reactivo de
- 30 desplazamiento quiral. Véase, por ejemplo, J. March, "Advanced Organic Chemistry", 4ª edición, 1992, páginas 125 - 126 y referencias 138 - 146 citadas en éste. Un reactivo de desplazamiento quiral puede ser un reactivo de desplazamiento 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. Cualquiera que sea el agente quiral que se usa, normalmente, las integrales relativas (intensidades) para los picos de RMN de un átomo o
- 35 grupo dado en diferentes isómeros pueden proporcionar una medición de las cantidades relativas de cada isómero presente.

- (2) Medición usando cromatografía quiral, especialmente en una escala analítica. Una columna quiral adecuada que separa los diferentes componentes isoméricos se puede usar para efectuar la separación, por ejemplo, usando cromatografía líquida o gaseosa tal como HPLC, y/o, por ejemplo, en una escala analítica. Los picos para cada
- 40 isómero pueden estar integrados (área bajo cada pico); y una comparación o relación de las integrales para los diferentes isómeros presentes puede proporcionar 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 & Sons, Ltd., Chichester, RU, 1998, Libro electrónico ISBN: 0585352690, Libro ISBN: 0471974277.

- (3) La separación de mezclas diastereoméricas pre-existentes que son compuestos/sales de la invención se puede conseguir (normalmente directamente, sin derivación) usando técnicas de separación tales como cromatografía
- 45 líquida o gaseosa. Las relaciones y/o excesos diastereoméricos se pueden derivar de esa forma por ejemplo, a partir de las áreas de pico relativas o masas separadas relativas.

- (4) Conversión con un agente ópticamente activo / quiral y separación subsiguiente de los isómeros resultantes, por ejemplo, diastereómeros. La conversión se puede realizar a través de la derivación de un grupo derivable (por
- 50 ejemplo, -OH, -NHR) en el compuesto/sal con un grupo de derivación ópticamente activo (por ejemplo, cloruro del ácido o anhídrido del ácido ópticamente activo); o se puede realizar a través de la formación de una sal de adición de ácidos o de bases del compuesto por medio del tratamiento del compuesto con una base o ácido ópticamente activo, tal como ácido + o - di-para-toluoil tartárico. Después de la derivación, se puede realizar la separación de los isómeros resultantes por ejemplo, diastereómeros, usando cromatografía líquida o gaseosa (normalmente no quiral);
- 55 o (en especial con sales isoméricas) por medio de cristalización selectiva de una sola sal isomérica, por ejemplo,

diastereoisomérica. La determinación de relaciones y/o excesos isoméricos se puede realizar usando áreas de picos de cromatografía o medición de masa de cada isómero separado.

Véase por ejemplo, J. March, "Advanced Organic Chemistry", 4ª Edición, 1992, páginas 120 - 121 y 126, y referencias 105 - 115 y 147 - 149 citadas en éste.

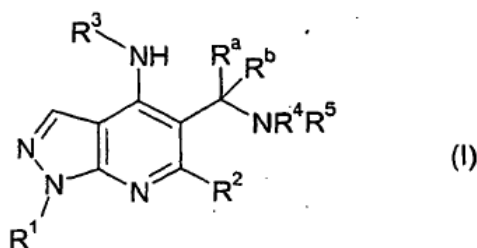
- 5 (5) Medición de actividad óptica [alfa] de la mezcla y comparación con actividad óptica del isómero puro [alfa]<sub>máx</sub> si está disponible (por ejemplo, véase J. March, "Advanced Organic Chemistry", 4ª Edición, 1992, página 125 y referencias 138 - 139 citadas en éste). Esto supone una relación sustancialmente lineal entre [alfa] y concentración.

Algunos de los grupos, por ejemplo, sistemas de anillo heteroaromático o resto(s) amida, incluidos en los compuestos de la fórmula (I) o sus sales pueden existir en una o más formas tautoméricas. La presente invención incluye dentro de su alcance todas tales formas tautoméricas, incluyendo mezclas.

Especialmente cuando está pensado para uso medicinal oral, el compuesto de la fórmula (I) puede tener opcionalmente un peso molecular de 1000 o menos, por ejemplo, 800 o menos, en particular 650 o menos o 600 o menos. Aquí, el peso molecular se refiere al del compuesto de "base libre" no solvatado; que excluye cualquier peso molecular contribuido por cualquier sal de adición, disolvente (por ejemplo, agua) moléculas, etc.

### 15 Vías de procedimiento de síntesis

Los siguientes procedimientos no limitantes se pueden usar por lo general para preparar los compuestos de la invención:



- 20 Algunos de los siguientes procedimientos de síntesis se pueden ilustrar para los compuestos de la fórmula (I) en la que Ra y Rb son ambos un átomo de hidrógeno (H). Sin embargo, al menos algunos de estos procedimientos se pueden usar con modificación apropiada, por ejemplo, de materiales de partida y reactivos, para hacer compuestos de Fórmula (I) en la que Ra es metilo o etilo.

#### Procedimiento A

- 25 Para preparar un compuesto de la fórmula (I), en el que Ra es H o alquilo y R5 es -C(O)-R' en el que R' es cualquier grupo cubierto por la invención, (en particular en el que R5 es -C(O)-(CH2)n-Ar, -C(O)-Het, -C(O)-alquilo C1-6, -C(O)-fluoroalquilo C1, -C(O)-(CH2)2-C(O)-NR15bNR15b, o -C(O)-CH2-C(O)-NR15bNR15b), una amina de la fórmula (II) o una sal de la misma se pueden hacer reaccionar con un compuesto R'-C(O)-X1, en el que X1 es un grupo saliente sustituible por el resto amina NHR4 del compuesto de la fórmula (II):

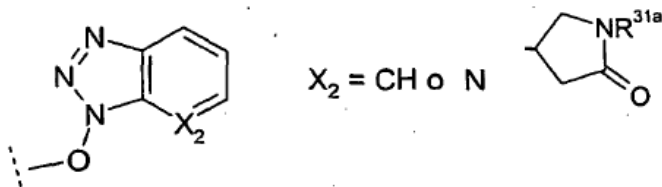


- 30 R'-C(O)-X1 es típicamente un derivado activado del ácido carboxílico R'-C(O)-OH. En la reacción de (II) a (I), un compuesto R'-C(O)-X1 puede ser por ejemplo el ácido clorhídrico R'-C(O)Cl (X1 = Cl). Para el uso de R'-C(O)Cl, la reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de una base tal como diisopropiletilamina (Pr2NEt = DIPEA) y/o en un disolvente orgánico no alcohol no acuoso adecuado tal como acetonitrilo (por ejemplo, anhidro), por ejemplo a temperatura ambiente (por ejemplo, aproximadamente de 18°C a aproximadamente 25°C).

- 35 El ácido clorhídrico R'-C(O)Cl se puede formar típicamente a partir del ácido carboxílico por medio de la reacción con

cloruro de tionilo, en un disolvente orgánico tal como cloroformo o sin disolvente.

De forma alternativa, el compuesto  $R'-C(O)-X^1$  puede ser un derivado activado del ácido carboxílico  $R'-C(O)-OH$  en el que el grupo saliente  $X^1$  es



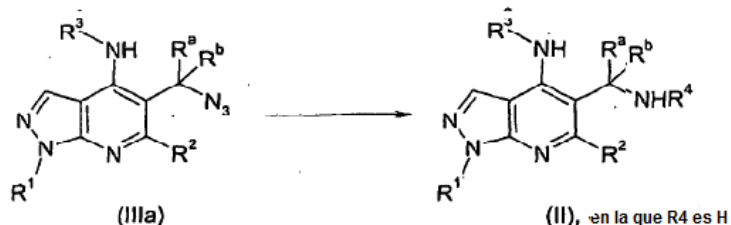
5 El último compuesto activado  $R'-C(O)-X^1$  se forma típicamente a partir del ácido carboxílico  $R'-C(O)-OH$  o bien:

- (a) por medio de la reacción del ácido carboxílico con una carbodiimida tal como EDC, que es 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida y es también 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, o una sal de la misma, por ejemplo sal hidrocioruro, normalmente seguido por la reacción del producto resultante con 1-hidroxibenzotriazol (HOBT); llevándose a cabo normalmente la reacción (a) en presencia de un disolvente (por ejemplo, anhidro) tal como dimetilformamida (DMF) o acetonitrilo y/o normalmente bajo condiciones anhidras y/o, por ejemplo, a temperatura ambiente; o:
- (b) por medio de la reacción con 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), o benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidirofosfonio hexafluorofosfato (PyBOP);

15 llevándose a cabo normalmente la reacción (b) en presencia de una base tal como diisopropiletilamina ( $iPr_2NEt = DIPEA$ ), y/o usualmente en presencia de un disolvente tal como dimetilformamida (DMF) o acetonitrilo y/o, por ejemplo, bajo condiciones anhidras y/o, por ejemplo, a temperatura ambiente

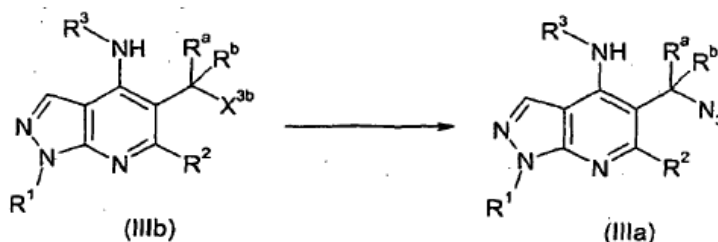
De forma alternativa, por ejemplo, cuando  $R' = CF_3$ , en el compuesto  $R'-C(O)-X^1$  el grupo saliente  $X^1$  puede ser algunas veces O-alquilo  $C_{1-4}$  tal como OEt.

20 Los compuestos amina de la fórmula (II) en la que  $R^4$  es H (y en particular en la que  $R^a$  y  $R^b$  son H) se pueden preparar por lo general por medio de la hidrogenación de un compuesto azida de la fórmula (IIIa):



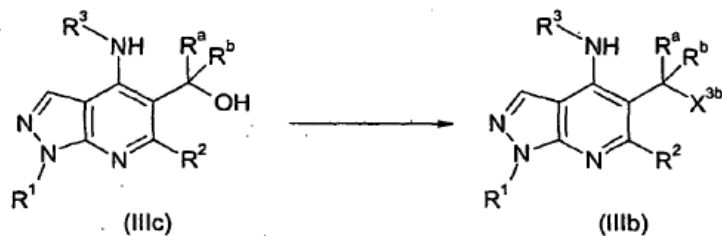
Las condiciones típicas de hidrogenación pueden incluir  $H_2$  / paladio sobre carbono.

25 Los compuestos azida de la fórmula (IIIa), en particular en la que  $R^a$  y  $R^b$  son H, se pueden preparar generalmente o algunas veces por medio de la reacción de un compuesto de la fórmula (IIIb), en la que  $X^{3b}$  es un grupo saliente desplazable por azida, con una azida metálica tal como azida de litio:

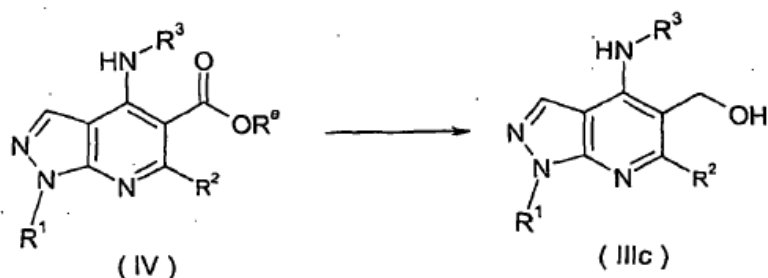


30 Las condiciones típicas para la reacción de (IIIb) a (IIIa), por ejemplo con azida de litio, pueden incluir por ejemplo disolvente DMSO a temperatura ambiente. Véanse, por ejemplo, los intermedios 11, 12 y 13. En una realización,  $X^{3b}$  es un átomo de cloro (Cl) o un sulfonato orgánico tal como trifluorometanosulfonato  $CF_3SO_2-$  o p-toluenosulfonato.

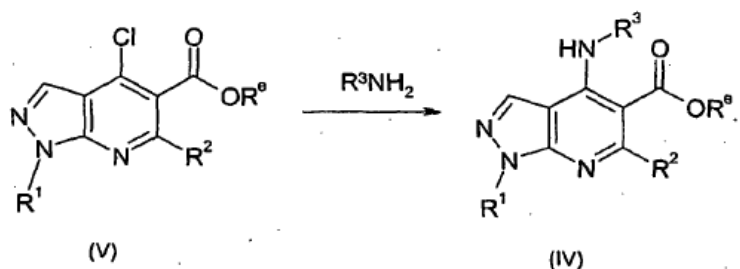
Los compuestos de la fórmula (IIIb), en particular en la que  $X^{3b}$  es Cl, y en particular en la que  $R^a$  y  $R^b$  son H, se pueden preparar generalmente o algunas veces por medio de la conversión (por ejemplo cloración) de un compuesto alcohol de la fórmula (IIIc), por ejemplo con  $\text{SOCl}_2$  para cloración:



- 5 Los compuestos de la fórmula (IIIc), en la que  $R^a$  y  $R^b$  son H, se pueden preparar generalmente por medio de la reacción de un compuesto de la fórmula (IV), un éster, por ejemplo en presencia de hidruro de diisobutilaluminio por ejemplo en disolvente de diclorometano:



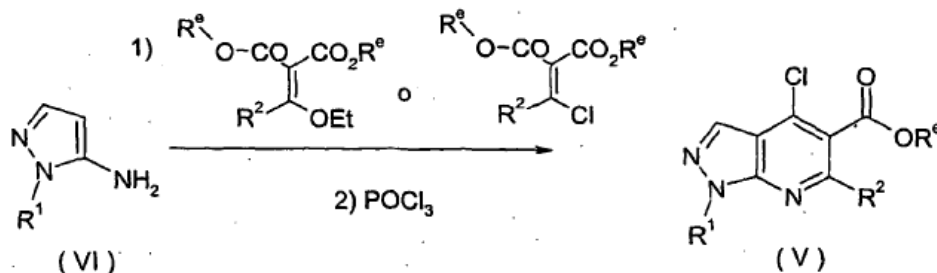
- Los compuestos de la fórmula (IV) se pueden preparar generalmente de acuerdo con un procedimiento, por ejemplo como describen Yu y col. en J. Med Chem., 2001, 44, 1025 - 1027, por medio de la reacción de un compuesto de la fórmula (V) con una amina de la fórmula  $R^3\text{NH}_2$ . La reacción se lleva a cabo de forma típica en presencia de una base tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, y/o en un disolvente orgánico tal como etanol, dioxano o acetonitrilo. La reacción puede requerir el calentamiento a aproximadamente  $60^\circ\text{C}$  -  $100^\circ\text{C}$ , por ejemplo aproximadamente  $80^\circ\text{C}$  -  $90^\circ\text{C}$ :



15

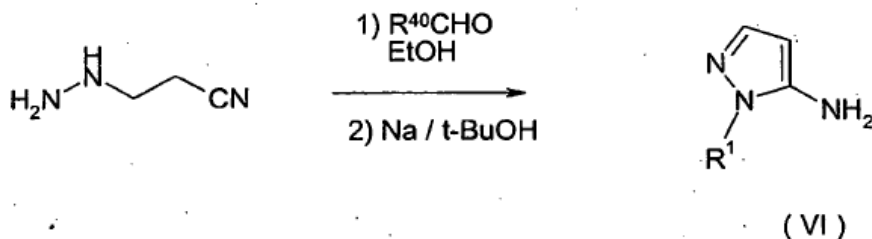
- Los compuestos de la fórmula (V) también se describen en la referencia anterior. Se pueden preparar de forma típica por medio de la reacción de un compuesto de la fórmula (VI) con  $(R^2)(\text{OEt})\text{C}=\text{C}(\text{CO}_2R^e)_2$  o  $(R^2)(\text{Cl})\text{C}=\text{C}(\text{CO}_2R^e)_2$ , que puede ser por ejemplo (etoximetileno)malonato de dietilo (en el que  $R^2$  es H y  $R^e$  es Et) o 2-(1-etoxietilideno)malonato de dietilo (en el que  $R^2$  es Me y  $R^e$  es Et) o (1-cloropropilideno)propandioato de dietilo (en el que  $R^2$  es Et y  $R^e$  es Et), con calentamiento, seguido de la reacción con oxicluro de fósforo, otra vez con calentamiento:

20



Para ejemplos de procedimientos del compuesto (VI) al compuesto (V), véanse por ejemplo: (i) síntesis del Intermedio 51 y por ejemplo G. Yu y col., J. Med Chem., 2001, 44, 1025 - 1027 a continuación en la presente memoria descriptiva, en el que  $R^2 = H$  y  $R^1 = \text{etilo}$ ; y véase por ejemplo (ii) síntesis del Intermedio 60 a continuación en la presente memoria descriptiva, en el que  $R^2 = \text{metilo}$  y  $R^1 = \text{etilo}$ ; y véase por ejemplo (iii) síntesis del Intermedio 182 a continuación en la presente memoria descriptiva, en el que  $R^2 = H$  y  $R^1 = \text{metilo}$  (es decir, reacción de 5-amino-1-metil pirazol con etoximetilen malonato de dietilo); y véase por ejemplo (iv) síntesis del Intermedio 1 a continuación en la presente memoria descriptiva, en el que  $R^2 = \text{etilo}$  y  $R^1 = \text{etilo}$ .

Quando el amino pirazol deseado de la fórmula (VI) no está disponible en el mercado, algunas veces se puede conseguir la preparación de amino pirazol (VI), por ejemplo, usando procedimientos descritos por Dorgan y col. en J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (4), 938 - 42; 1980, por medio de la reacción de cianoetil hidrazina con un aldehído adecuado de la fórmula  $R^{40}\text{CHO}$  en un disolvente tal como etanol, con calentamiento, seguido de la reducción, por ejemplo con sodio en un disolvente tal como t-butanol.  $R^{40}$  debería escogerse de tal forma que contenga un átomo de carbono menos que  $R^1$ , por ejemplo  $R^{40} = \text{metilo}$  proporcionará  $R^1 = \text{etilo}$ .



15

De forma alternativa, por ejemplo, cuando el amino pirazol deseado de la fórmula (VI) no está disponible en el mercado, se puede conseguir la preparación de compuestos 4-amino 5-éster de la Fórmula (IV) a partir de un compuesto 4-cloro 5-éster ( $R^1$  diferente) de la Fórmula (V) (por ejemplo, el Intermedio 51, en el que  $R^1 = \text{etilo}$  y  $R^2 = H$ ), usando una versión generalizada del esquema de reacción mostrado en el Intermedio 170 y mostrado a continuación. En este procedimiento:

20

-4-cloro 5-éster pirazolopiridina de la Fórmula (V) (por ejemplo Intermedio 51) se convierte opcionalmente a 4-alcoxi (por ejemplo alcoxi  $C_{1-4}$  tal como etoxi) pirazolopiridina;

- el grupo  $R^1$  se elimina (por ejemplo usando N-bromosuccinimida (NBS) y preferentemente una base, por ejemplo  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) (por ejemplo para proporcionar el intermedio 51A, una síntesis alternativa por la que se proporciona bajo "Intermedio 51A" a continuación en la presente memoria descriptiva);

25

- el grupo 4-amino  $\text{NHR}^3$  se inserta desplazando el grupo 4-cloro o 4-alcoxi por medio de la reacción con  $\text{R}^3\text{NH}_2$ ;

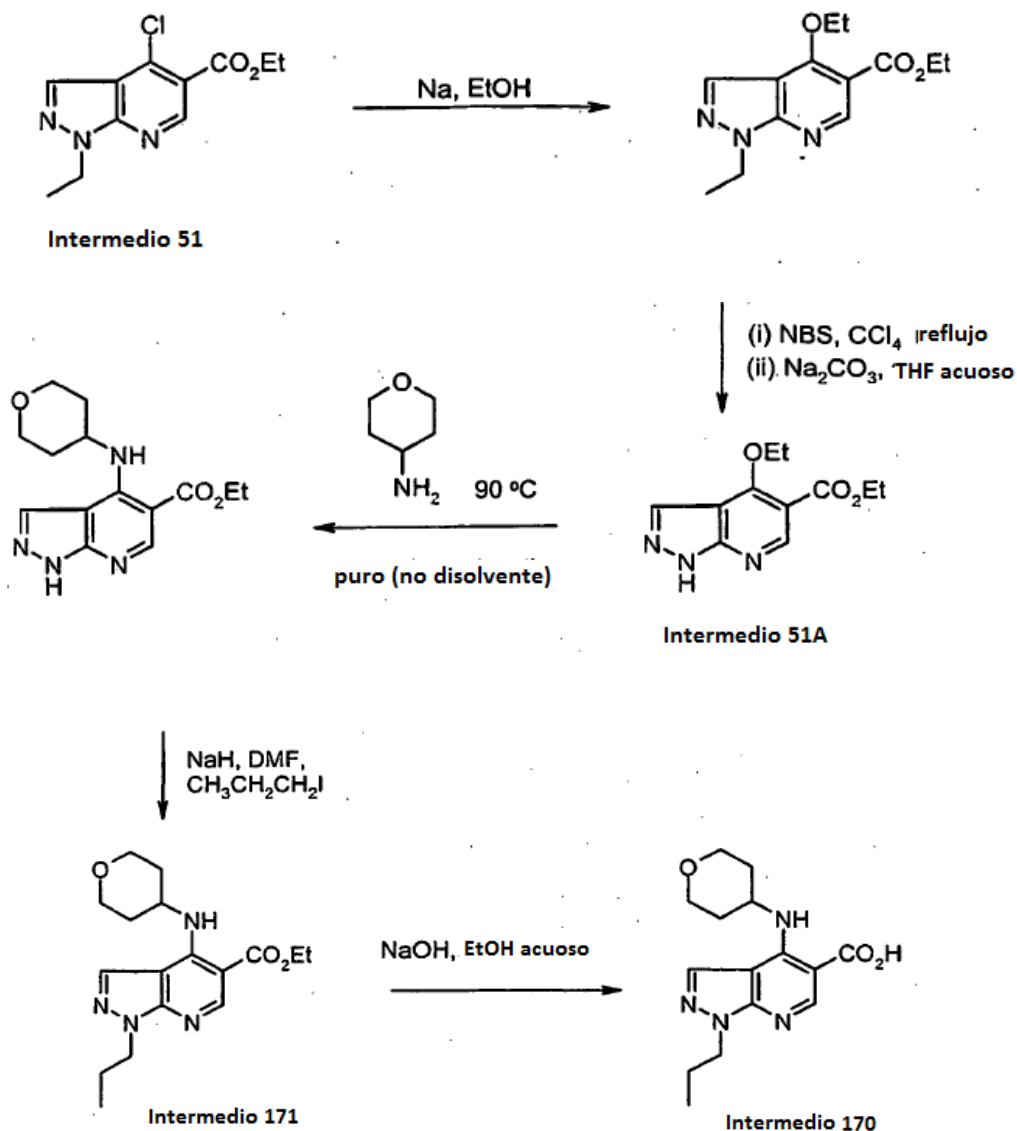
- y la pirazolopiridina resultante se alquila en N-1 haciéndola reaccionar con  $\text{R}^1\text{-X}^{41}$ , en el que  $\text{X}^{41}$  es un grupo desplazable por el nitrógeno N-1 nitrogen de la pirazolopiridina, con el fin de reinsertar el grupo  $R^1$  deseado [es decir, para preparar el compuesto 4-amino 5-éster de la Fórmula (IV)].  $\text{X}^{41}$  puede ser ejemplo un halógeno, por ejemplo Cl, Br o I; o  $\text{X}^{41}$  puede ser  $-\text{O-S(O)}_2\text{-R}^{41}$  en el que  $R^{41}$  es alquilo  $C_{1-4}$ , fluoroalquilo  $C_{1-2}$ , o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo  $C_{1-2}$ .

30

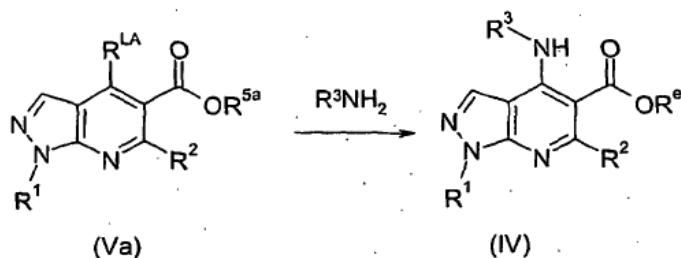
La reacción de alquilación de N-1 con  $\text{R}^1\text{-X}^{41}$  se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base, véase la reacción (IX) a (IV) a continuación en la presente memoria descriptiva para ejemplos de bases adecuadas.

El esquema a continuación (esquema para los Intermedios 170 y 171) muestra una vía ilustrativa y condiciones adecuadas para la eliminación de este  $R^1$  y vía de re-inserción, para la inserción de  $R^1 = \text{n-propilo}$  y  $R^3 = \text{tetrahidro-2H-piran-4-ilo}$ , en el que  $R^2 = \text{un átomo de hidrógeno (H)}$ :

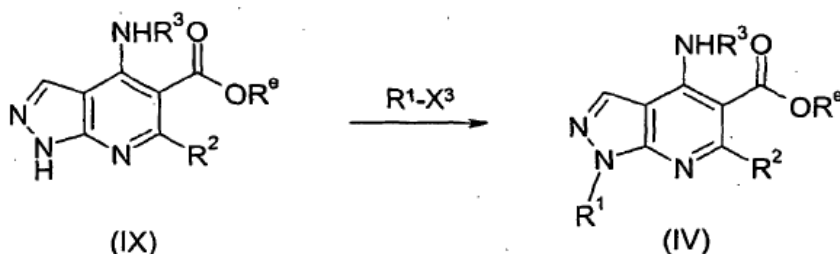
35



- 5 En una realización alternativa del Procedimiento A, el sustituyente 4-cloro en el compuesto de la fórmula (V) puede ser reemplazado por otro átomo de halógeno, tal como un átomo de bromo, o por otro grupo saliente adecuado que es desplazable por una amina de la fórmula  $\text{R}^3\text{NH}_2$ . El grupo saliente desplazable por la amina puede, por ejemplo, ser  $\text{R}^{\text{LA}}$ , en un compuesto de la fórmula (Va), en la que  $\text{R}^{\text{LA}}$  es un grupo alcoxi  $\text{OR}^{\text{35}}$  tal como O alquilo  $\text{C}_{1-4}$  (en particular OEt) o un grupo  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{\text{37}}$ . Aquí,  $\text{R}^{\text{37}}$  es alquilo  $\text{C}_{1-8}$  (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  o alquilo  $\text{C}_{1-2}$  tal como metilo), fluoroalquilo  $\text{C}_{1-6}$  (por ejemplo, fluoroalquilo  $\text{C}_{1-4}$  o fluoroalquilo  $\text{C}_{1-2}$  tal como  $\text{CF}_3$  o  $\text{C}_4\text{F}_9$ ), o fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o dos de alquilo  $\text{C}_{1-2}$ , halógeno o alcoxi  $\text{C}_{1-2}$  de forma independiente (tal como fenilo o 4-metil-fenilo). La reacción del compuesto de la fórmula (Va) con la amina de la fórmula  $\text{R}^3\text{NH}_2$  se puede llevar a cabo con o sin disolvente y puede requerir calentamiento:
- 10

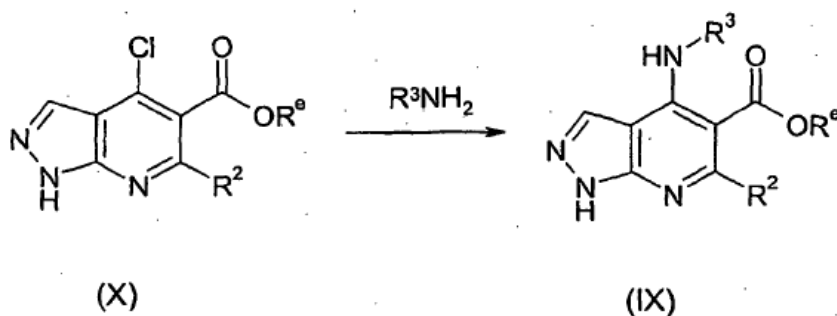


En otra realización alternativa del Procedimiento A, el compuesto de la fórmula (IV), descrito en la presente memoria descriptiva, se puede preparar por medio de la reacción de un compuesto de la fórmula (IX) con un agente alquilante de la fórmula  $R^1-X^3$ , en la que  $X^3$  es grupo saliente desplazable por el átomo de nitrógeno de pirazolopiridina de la posición 1 del compuesto de la fórmula (IX):



Se puede usar un agente alquilante adecuado de la fórmula  $R^1-X^3$ . Por ejemplo,  $X^3$  puede ser un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o más preferentemente un átomo de bromo o yodo, o  $X^3$  puede ser  $-O-S(O)_2-R^{36}$  en el que  $R^{36}$  es alquilo  $C_{1-8}$  (por ejemplo, alquilo  $C_{1-4}$  o alquilo  $C_{1-2}$  tal como metilo), fluoroalquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, fluoroalquilo  $C_{1-4}$  o fluoroalquilo  $C_{1-2}$  tal como  $CF_3$  o  $C_2F_5$ ), o fenilo en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o dos de alquilo  $C_{1-2}$ , halógeno o alcoxi  $C_{1-2}$  de forma independiente (tal como fenilo o 4-metil-fenilo). La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base; la base puede comprender o ser, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, o una resina básica o polímero tal como 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina unida al polímero. La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un disolvente, por ejemplo, un disolvente orgánico tal como DMF; el disolvente es preferentemente anhidro.

Los compuestos de la fórmula (IX) se pueden preparar usando un procedimiento análogo al usado para la preparación de compuestos de la fórmula (IV) a partir de compuestos de la fórmula (V), por medio de la reacción de un compuesto de la fórmula (X) (que es el mismo que el compuesto de la fórmula (V) pero en el que  $R^1 = H$ ) con una amina de la fórmula  $R^3NH_2$ . La reacción se lleva a cabo adecuadamente presencia de una base tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, y/o en un disolvente orgánico tal como etanol, dioxano o acetonitrilo. La reacción puede requerir calentamiento, por ejemplo, a aproximadamente  $60^\circ C - 100^\circ C$ , por ejemplo, aproximadamente  $80^\circ C - 90^\circ C$ :

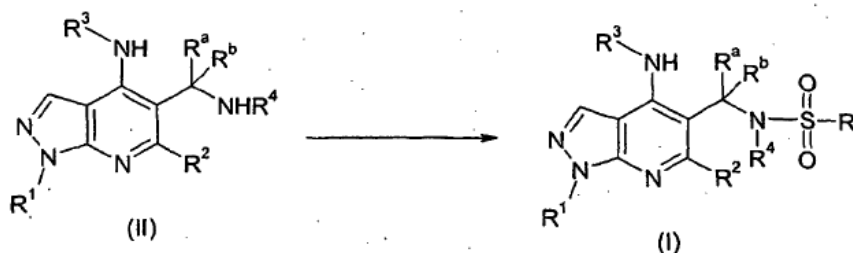


De forma alternativa, en la fórmula (X), el 4-cloro se puede reemplazar por 4-alcoxi  $C_{1-4}$  tal como 4-etoxi; estos compuestos modificados, de la fórmula (Xa), se pueden realizar opcionalmente como se describe anteriormente, por

ejemplo, véase el esquema del intermedio 170 mostrado y descrito anteriormente o intermedio 51A a continuación.

### Procedimiento B

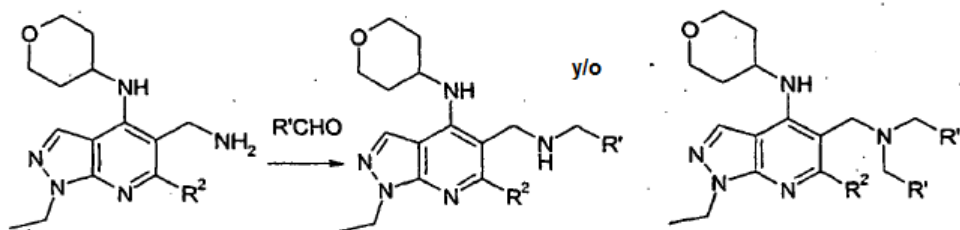
Para preparar un compuesto de la fórmula (I), en la que  $R^4$  es H o alquilo y  $R^5$  es  $-S(O)_2-R''$  en el que  $R''$  es cualquier grupo cubierto por la invención, (en particular en el que  $R^5$  es  $-S(O)_2-(CH_2)_m-2-Ar$ ,  $-S(O)_2-Het$ , o  $-S(O)_2-$  alquilo  $C_{1-6}$ ), una amina de la fórmula (II) o una sal de la misma se puede hacer reaccionar con un compuesto  $R''-S(O)_2-X^s$ , en el que  $X^s$  es un grupo saliente sustituible por el resto amina  $NHR^4$  del compuesto de la fórmula (II):



$R''-S(O)_2-X^s$  es de forma típica un derivado activado de ácido sulfónico  $R''-S(O)_2OH$ . En la reacción de (II) a (I), un compuesto  $R''-S(O)_2-X^s$  puede ser por ejemplo el cloruro de sulfonilo  $R''-S(O)_2Cl$  ( $X^s = Cl$ ). Para usar  $R''-S(O)_2Cl$ , la reacción se lleva a cabo de forma típica en presencia de una base tal como diisopropiletilamina ( $iPr_2NEt = DIPEA$ ) y/o en un disolvente orgánico no alcohol no acuoso adecuado tal como acetonitrilo, por ejemplo a temperatura ambiente. Véase, por ejemplo, los Ejemplos 95 a 109 o Ejemplos 168 a 173.

### Procedimiento C

El procedimiento C para realizar compuestos de la fórmula (I), por ejemplo, en la que  $R^5$  es  $-CH_2-Ar$ , implica la reacción de una amina de la fórmula (II) o una sal de la misma, como se describe en la presente memoria descriptiva, con  $R'CHO$  (en este caso,  $Ar-CHO$ ) como sigue. Este puede ser, por ejemplo, como se muestra a continuación para el ejemplo en el que  $NHR^3$  es de la sub-fórmula (h),  $R^1 = Et$ , y  $R^a = R^b = H$ :



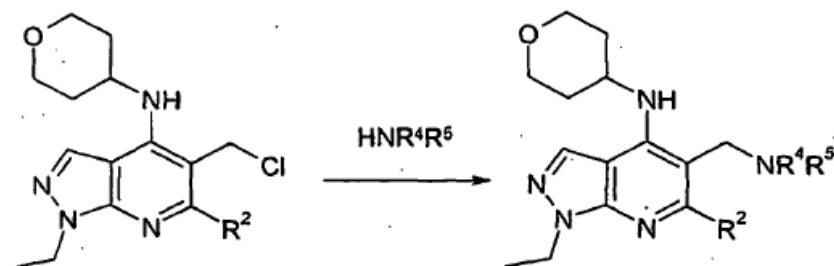
Las condiciones posibles para el Procedimiento C incluyen  $NaBH(OAc)_3 / AcOH / THF$ . Véase, por ejemplo, los Ejemplos 135 y 137 a 143.

### Procedimiento D

El Procedimiento D para realizar compuestos de la fórmula (I) [por ejemplo, en la que  $R^5$  es  $-CH_2-Ar$  o en la que  $R^4$  y  $R^5$  tomados en conjunto son  $-(CH_2)_p-$  (opcionalmente sustituido), o quizás  $-(CH_2)_2-X^5-(CH_2)_2-$ ], implica la reacción de un compuesto de la fórmula (IIIb) o una sal del mismo, como se describe en la presente memoria descriptiva, con  $HNR^4R^5$ . El grupo saliente  $X^{3b}$  es de forma adecuada un átomo de cloro (Cl) u opcionalmente un sulfonato orgánico tal como trifluorometanosulfonato  $CF_3SO_2-$  o p-toluenosulfonato.

El Procedimiento D puede ser, por ejemplo, como se muestra a continuación para el ejemplo en el que  $NHR^3$  es de la sub-fórmula (h),  $R^1 = Et$ , y  $R^a = R^b = H$ , y  $X^{3b}$  es un átomo de cloro (Cl):



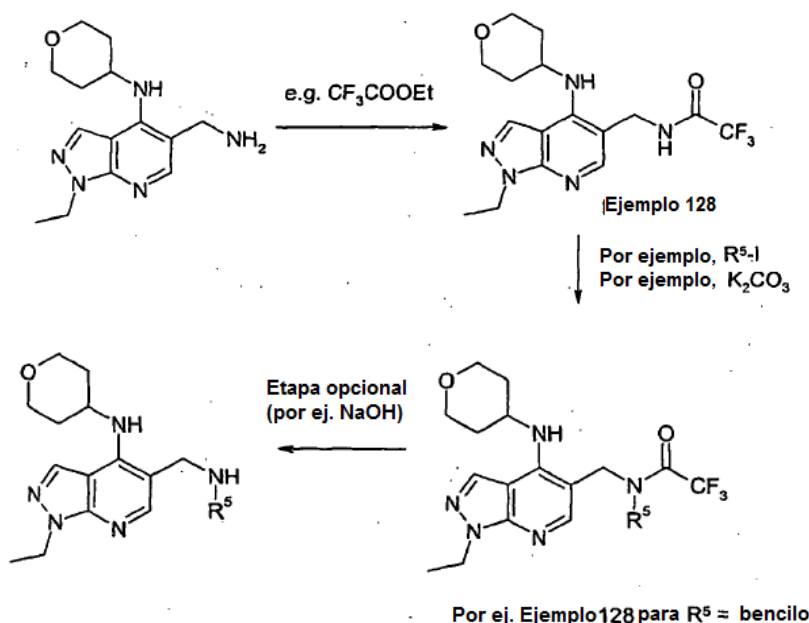


La reacción del Procedimiento D se lleva a cabo de forma típica en presencia de DIPEA y DMF, por ejemplo, a 70°C. Véanse, por ejemplo, los Ejemplos 1 a 83. NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> puede contener opcionalmente un grupo protector que se puede desproteger de forma opcional después de la reacción del Procedimiento D (por ejemplo, COO<sup>t</sup>Bu a COOH).

5

**Procedimiento E**

El Procedimiento E comprende, de forma opcional, la reacción de una amina de la fórmula (II) o una sal de la misma (pero en la que  $R^5 = H$ ), como se describe en la presente memoria descriptiva, con un reactivo adecuado para añadir  $CF_3C(O)-$  o  $MeC(O)-$  al nitrógeno de  $NR^4$  (por ejemplo,  $CF_3C(O)OEt$ ); y después la alquilación del nitrógeno de  $NR^4$  con  $R^5$  (por ejemplo, usando  $R^5$ -[grupo saliente] tal como  $R^5$ -yoduro); seguido de la eliminación opcional del grupo  $CF_3C(O)-$  del nitrógeno de  $NR^4$  por ejemplo, usando NaOH. El Procedimiento E puede ser, por ejemplo, como se muestra a continuación para un ejemplo en el que  $NHR^3$  es de la sub-fórmula (h),  $R^1 = Et, R^2 = H$ , y  $R^a = R^b = H$ ; y en el que  $CF_3C(O)-$  se añade al nitrógeno  $NR^4$ :



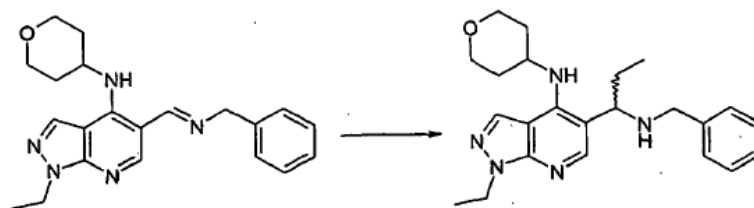
10

**Procedimiento F**

Para realizar los compuestos de la fórmula (I) en la que  $R_a$  es metilo o etilo, el grupo  $R_a$  se puede insertar haciendo reaccionar el derivado 5-imina de un compuesto de la fórmula (I) en la que  $R_a$  es H, con reactivo capaz de añadir  $R_a$  a la imina (tal como reactivo Grignard, por ejemplo,  $R_aMgBr$ , por ejemplo,  $EtMgBr$  o  $MeMgBr$ , por ejemplo en disolvente THF, por ejemplo, a menos de  $0^\circ C$  tal como a aproximadamente  $-10^\circ C$  hasta aproximadamente  $-5^\circ C$ ).

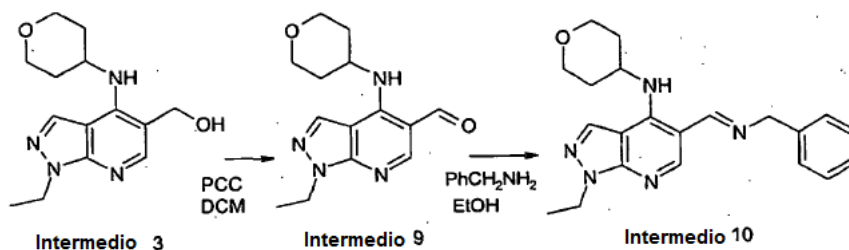
15

Esta reacción está ilustrada en una forma no limitante a continuación para un ejemplo en el que  $NHR^3$  es de la sub-fórmula (h),  $R^1 = Et, R^2 = H$ , y  $R^a = R^b = H$ :



Véase, por ejemplo, el Ejemplo 134. La imina ilustrativa anteriormente ilustrada se prepara opcionalmente como sigue:

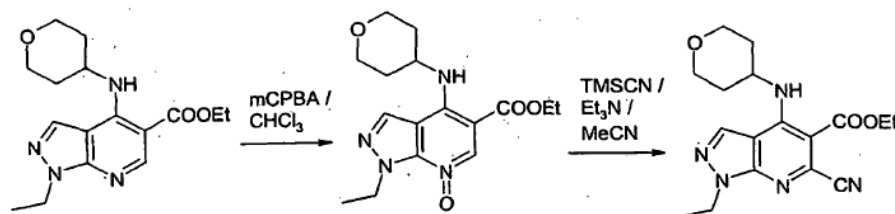
20



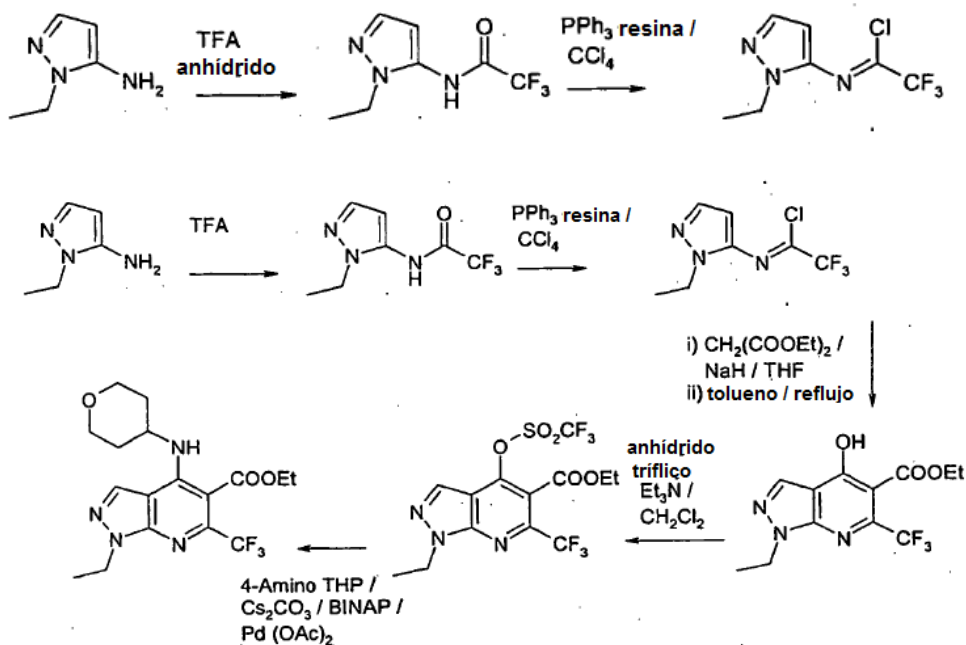
### Procedimiento G

Los procedimientos alternativos posibles G1, G2, G3, G4, y/o G5 para realizar compuestos de la fórmula (I) en la que  $R^2$  es un fluoroalquilo C1 (por ejemplo,  $CF_3$  o  $CHF_2$ , o  $CH_2F$ ), ciano (-CN), o  $-CH_2OH$  son como sigue, generalmente 5 ilustrados con ejemplos no limitantes en los que  $NHR^3$  es de la sub-fórmula (h),  $R^1 = Et$ , y  $R^a = R^b = H$ :

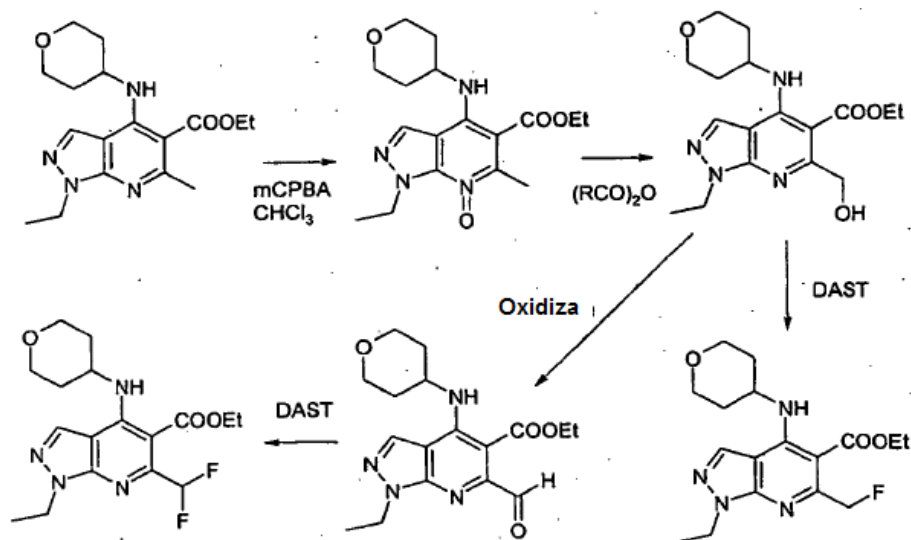
G1. Para preparar los compuestos en los que  $R^2$  es ciano (-CN), los siguientes intermedios se realizan por ejemplo:



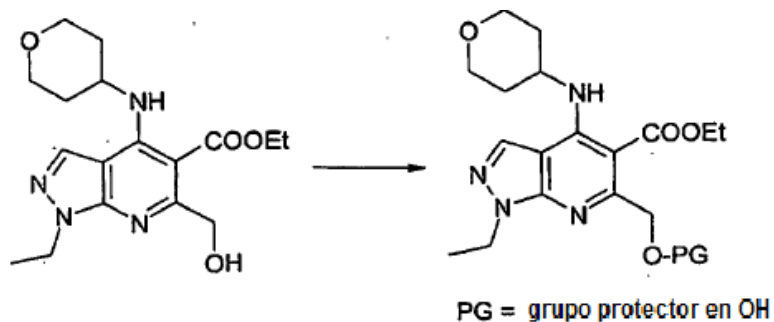
G2. Para preparar los compuestos en los que  $R^2$  es  $CF_3$ , los siguientes intermedios se realizan por ejemplo:



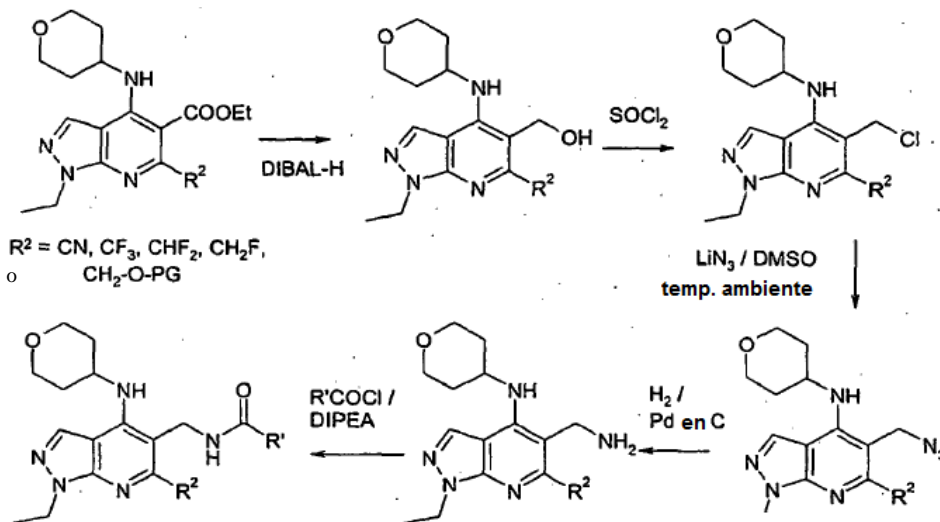
G3. Para preparar los compuestos en los que  $R^2$  es  $CHF_2$  o  $CH_2F$ , los siguientes intermedios se realizan por ejemplo:



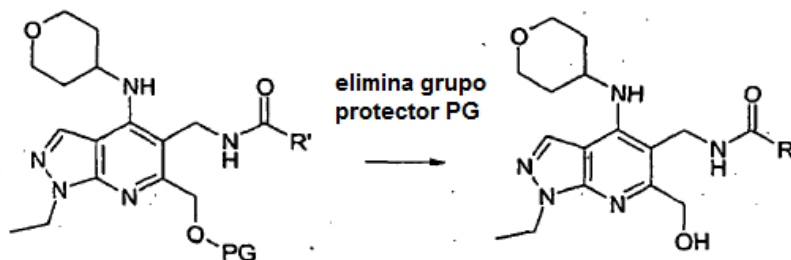
G4. Para proteger en OH compuestos en los que R<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>OH, los siguientes intermedios se realizan por ejemplo:



Después de los procedimientos G1, G2, G3 y/o G4, se pueden realizar las siguientes etapas, por lo general como se describe anteriormente, por ejemplo para formar los compuestos en los que R<sup>5</sup> es -C(O)-R' tal como -C(O)-Ar:

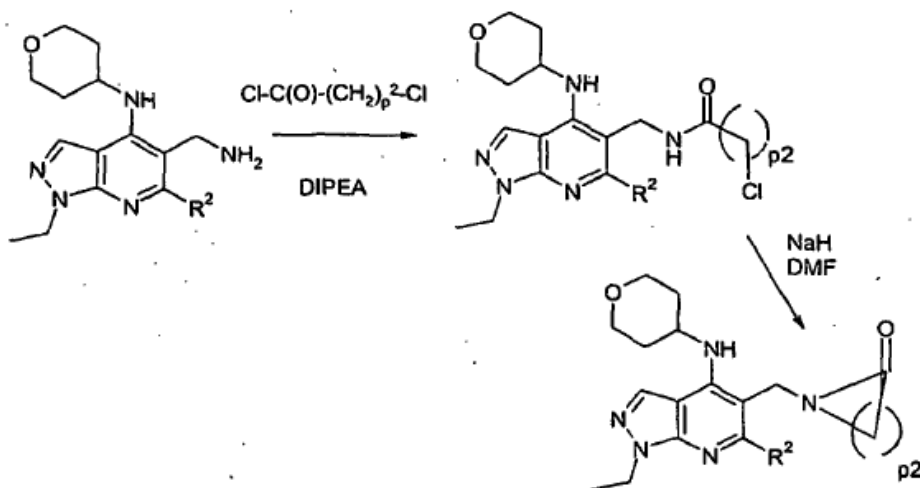


Para obtener el grupo protector OH, R<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>OH, entonces PG se puede eliminar para preparar el compuesto de la fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> es CH<sub>2</sub>OH, y por ejemplo, R<sup>5</sup> es -C(O)-R' tal como -C(O)-Ar, por ejemplo, como sigue:



**Procedimiento H**

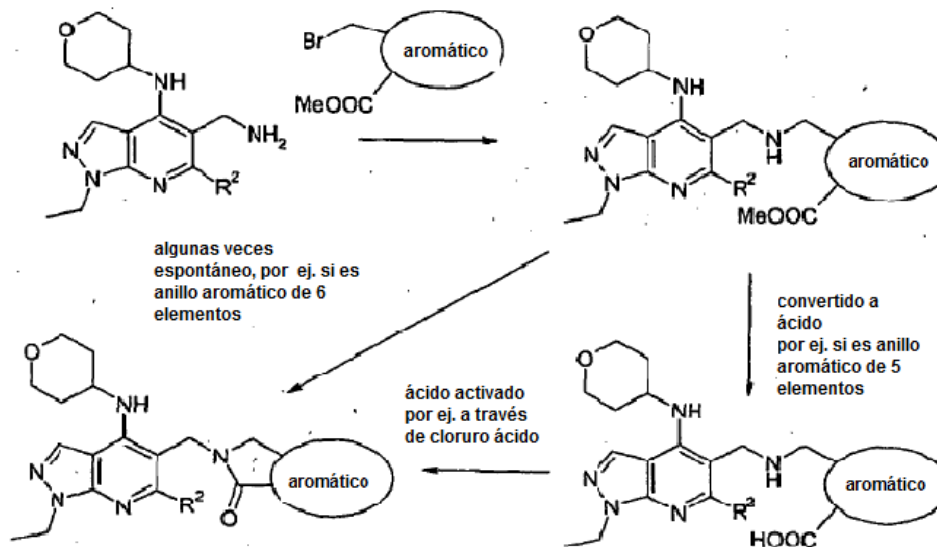
En el que  $R^4$  y  $R^5$  cuando se toman en conjunto son  $-C(O)-(CH_2)_{p2}-$ , se usan el siguiente procedimiento por ejemplo, ilustrado por un Ejemplo no limitante en el que  $NHR^3$  es de la sub-fórmula (h),  $R^1 = Et$ , y  $R^a = R^b = H$ :



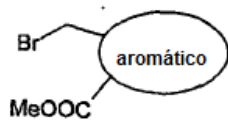
5

**Procedimiento I**

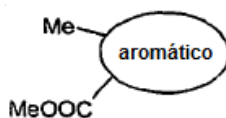
Cuando  $NR^4R^5$  es de la sub-fórmula (y), ( $y_1$ ), ( $y_2$ ) o ( $y_3$ ), se usa, por ejemplo, el siguiente Procedimiento I, ilustrado por un Ejemplo no limitante en el que  $NHR^3$  es de la sub-fórmula (h),  $R^1 = Et$ , y  $R^a = R^b = H$ :



10 El material de partida de la reacción anterior,



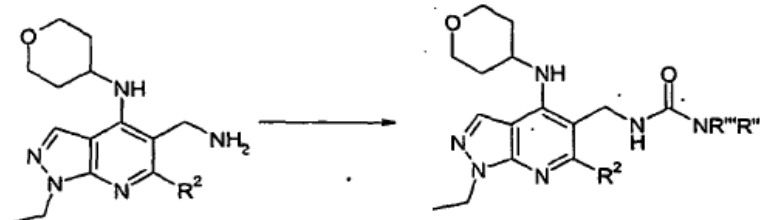
Se puede obtener por medio de la reacción de



con N-bromosuccinimida (NBS).

### 5 Procedimiento J

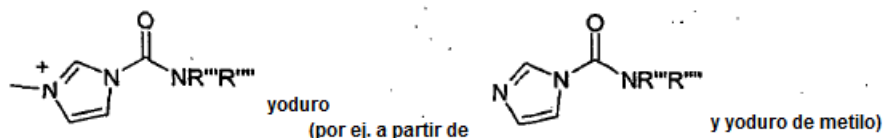
Los compuestos de la fórmula (I) en la que  $R^5$  es  $-C(O)-NR''R'''$ , por ejemplo  $-C(O)-NR^{15b}-(CH_2)_m^1-Ar$ ,  $-C(O)-NR^{15b}-Het$ ,  $-C(O)-NR^{15b}$ -alquilo  $C_{1-6}$ , o  $-C(O)-NR^{5a}R^{5b}$ , se realizan, por ejemplo, como sigue, ilustrados por un ejemplo no limitante en el que  $NHR^3$  es de la sub-fórmula (h),  $R^1 = Et$ , y  $R^a = R^b = H$ :



10 De manera opcional se usa DIPEA, y/o el material de partida usado es opcionalmente, por ejemplo:

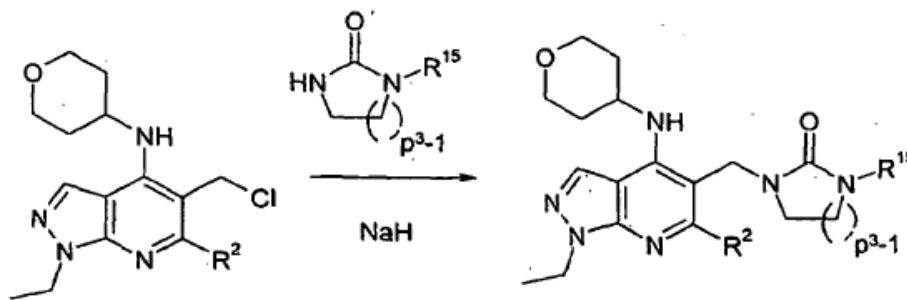
(a) 4-NO<sub>2</sub>-fenil-O-C(O)-NR''R''' (por ejemplo, a partir de 4-NO<sub>2</sub>-fenil-O-C(O)Cl y HNR''R'''), o

(b)



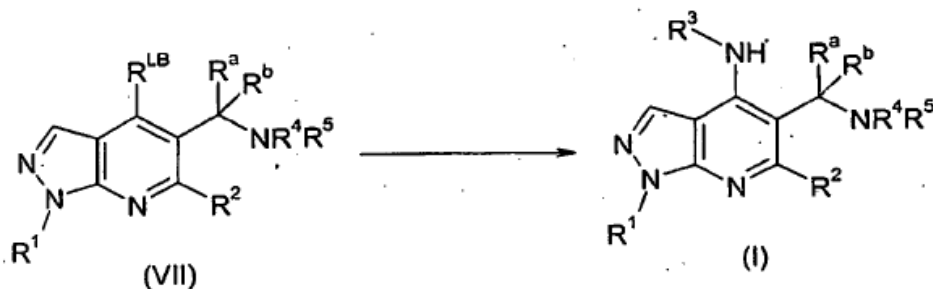
### Procedimiento K

15 Los compuestos de la fórmula (I) en la que  $R^4$  y  $R^5$  tomados en conjunto son  $-C(O)-N(R^{15})-(CH_2)_p^3$ , se preparan de forma opcional como sigue, ilustrados por un ejemplo no limitante en el que  $NHR^3$  es de la sub-fórmula (h),  $R^1 = Et$ , y  $R^a = R^b = H$ :



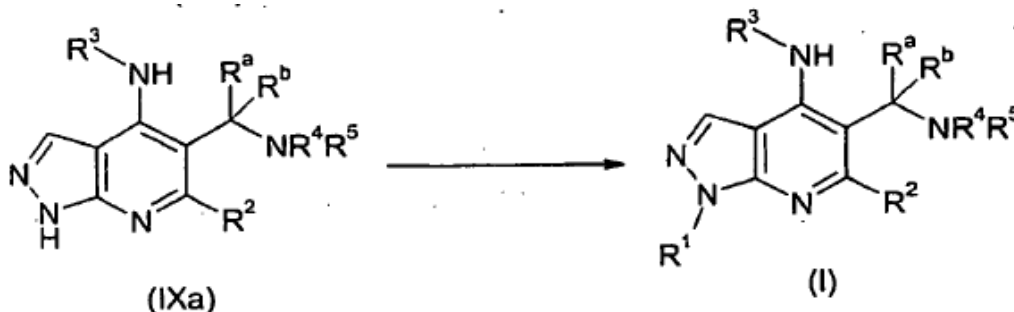
### Procedimiento L

Es posible que los compuestos de la fórmula (I) también se puedan preparar por medio de la reacción de un compuesto de la fórmula (VII) con una amina de la fórmula  $R^3NH_2$ . En el compuesto de la fórmula (VII),  $R^{LB}$  es un grupo saliente que es desplazable por la amina de la fórmula  $R^3NH_2$ .  $R^{LB}$  puede ser, por ejemplo, un átomo de bromo (Br) o más particularmente un átomo de cloro (Cl), o alternativamente  $RLB$  puede ser un grupo alcoxi  $OR^{35}$  tal como Oalquilo  $C_{1-4}$  (en particular OEt) o un grupo  $-O-S(O)_2-R^{37}$ . Aquí,  $R^{37}$  es alquilo  $C_{1-8}$  (por ejemplo, alquilo  $C_{1-4}$  o alquilo  $C_{1-2}$  tal como metilo), fluoroalquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, fluoroalquilo  $C_{1-4}$  o fluoroalquilo  $C_{1-2}$  tal como  $CF_3$  o  $C_4F_9$ ), o fenilo, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o dos de alquilo  $C_{1-2}$ , halógeno o alcoxi  $C_{1-2}$  de forma independiente (tal como fenilo o 4-metil-fenilo). La reacción de (VII) a (I) se lleva a cabo opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, y/o en un disolvente orgánico tal como etanol, THF, dioxano o acetonitrilo. La reacción puede requerir calentamiento, por ejemplo, a aproximadamente  $60^\circ C - 100^\circ C$  o aproximadamente  $80^\circ C - 90^\circ C$ , por ejemplo durante 8 - 48 horas o 12 - 24 horas:



### 15 Procedimiento M

En el Procedimiento M opcional, un compuesto de la fórmula (I) se prepara, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (IXa) con un agente alquilante de la fórmula  $R^1-X^3$ , en el que  $X^3$  es un grupo saliente desplazable por el átomo de nitrógeno de pirazolopiridina de la posición 1 del (IXa):



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

reacción se lleva a cabo, por ejemplo, en presencia de un disolvente, por ejemplo, un disolvente orgánico tal como DMF; el disolvente es preferentemente anhidro.

**Procedimiento N:** *Conversión de un compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo a otro compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo*

- 5 En el Procedimiento N opcional, un compuesto de la fórmula (I) o sal del mismo (o una versión protegida del mismo, tal como una versión protegida en N, por ejemplo, protegido en BOC-N) se convierte opcionalmente en otro compuesto de la fórmula (I) o sal del mismo.

Esta conversión comprende opcionalmente o es uno o más de los siguientes procedimientos N1 a N10:

N1. Conversión de una cetona en la correspondiente oxima.

- 10 N2. Un procedimiento de oxidación. Por ejemplo, el procedimiento de oxidación puede comprender o ser oxidación de un alcohol a una cetona (por ejemplo, usando reactivo de Jones) u oxidación de un alcohol o una cetona a un ácido carboxílico. El procedimiento de oxidación, por ejemplo, puede comprender o ser la conversión de un compuesto que contiene nitrógeno de fórmula (I) o sal del mismo al N-óxido correspondiente (por ejemplo, usando ácido meta-cloroperoxibenzoico), por ejemplo, la conversión de un compuesto que contiene piridina en el N-óxido de piridina correspondiente (por ejemplo, véanse los Ejemplos 210 - 212 del documento PCT/EP03/11814 (documento WO 2004/024728 A2), incorporados en la presente memoria descriptiva mediante referencia, para detalles de procedimientos adecuados).

N3. Un procedimiento de reducción, por ejemplo reducción de una cetona o un ácido carboxílico a un alcohol.

- 20 N4. Acilación, por ejemplo acilación de una amina (por ejemplo, véase los ejemplos 329-349, y Ejemplo 353) del documento PCT/EP03/11814 (documento WO2004/024728 A2), incorporado en la presente memoria descriptiva mediante referencia, para detalles de procedimientos adecuados) o acilación de un grupo hidroxilo.

N5. Alquilación, por ejemplo alquilación de una amina o de un grupo hidroxilo.

- 25 N6. Hidrólisis, por ejemplo, hidrólisis de un éster al ácido carboxílico correspondiente o sal del mismo (por ejemplo, véanse los Ejemplos 351, 488, 489, 650, 651 del documento PCT/EP03/11814 (WO 2004/024728 A2), incorporado en la presente memoria descriptiva mediante referencia, para detalles de procedimientos adecuados).

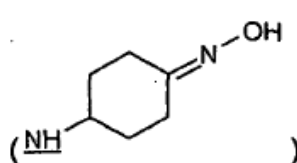
N7. Desprotección, por ejemplo, desprotección (por ejemplo, desacilación o retirada de t-butiloxicarbonilo (BOC)) de un grupo amina. La desprotección de BOC se puede llevar a cabo en condiciones ácidas, por ejemplo, usando cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico tal como dioxan.

N8. Formación de un éster o amida, por ejemplo del ácido carboxílico correspondiente

- 30 N9. Sulfonilación, por ejemplo, formación de sulfonamida mediante reacción de una amina con un haluro de sulfonilo por ejemplo, un cloruro de sulfonilo (por ejemplo, véanse los ejemplos 322-328 del documento PCT/EP03/11814 (documento WO 2004/024728 A2), incorporado en la presente memoria descriptiva mediante referencia, para detalles de procedimientos adecuados).

y/o

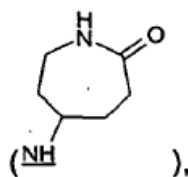
- 35 N10. Transposición de Beckmann de un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I) por ejemplo usando cloruro cianúrico (2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina) conjuntamente con una formamida tal como DMF, por ejemplo, a temperatura ambiente (véase L.D. Luca, J. Org. Chem., 2002, 67, 6272 - 6274). La transposición de Beckmann puede por ejemplo comprender la conversión de un compuesto de fórmula (I) en la que  $\text{NHR}^3$  es de la sub-fórmula (o2)



40

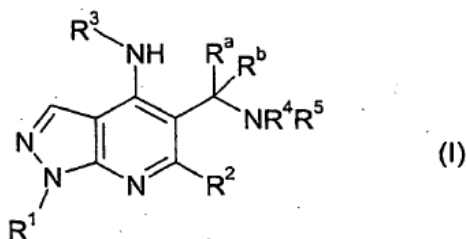
en un compuesto de la fórmula (I) en la que  $\text{NHR}^3$  es de la sub-formula (m3)





y los detalles adecuados de los procedimientos pueden ser como se ilustran en los Ejemplos 658 y 659 del documento PCT/EP03/11814 (documento WO 2004/024728 A2), incorporado en la presente memoria descriptiva mediante referencia.

- 5 Por lo tanto la presente invención también proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de la fórmula (I) o sal del mismo:



- 10 usando la etapa final del Procedimiento A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M o N, generalmente como se describe en la presente memoria descriptiva anteriormente, y opcionalmente convirtiendo el compuesto de la fórmula (I) en una sal del mismo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las características preferidas, adecuadas u opcionales de los Procedimientos A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M o N, independientemente entre sí, pueden ser como se han descrito anteriormente para los procedimientos A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M o N, realizándose todos los cambios necesarios.

- 15 La presente descripción también proporciona: (e) un procedimiento de preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) que comprende la conversión del compuesto de la fórmula de referencia (A) o una sal del mismo en la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, preparado mediante un procedimiento como se ha definido en la presente memoria descriptiva.

### Usos médicos

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

- 30 El compuesto o sal puede por ejemplo ser para uso en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad de la piel alérgica y/o inflamatoria, tal como dermatitis atópica o psoriasis (en particular dermatitis atópica) en un mamífero tal como un ser humano.

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

- 40 Los inhibidores de fosfodiesterasa 4 se consideran, o pueden ser, potencialmente útiles en el tratamiento y/o profilaxis de una variedad de enfermedades/afecciones, especialmente enfermedades inflamatorias y/o alérgicas, en un mamífero tal como un ser humano, por ejemplo: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (por ejemplo, bronquitis crónica y/o enfisema), dermatitis atópica, urticaria, rinitis (por ejemplo, rinitis alérgica),

conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, granuloma eosinófilo, psoriasis, artritis reumatoide, choque séptico, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, lesión por reperfusión del miocardio y cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, esclerosis múltiple, deterioro cognitivo (por ejemplo, en un trastorno neurológico tal como enfermedad de Alzheimer), depresión o dolor (por ejemplo, dolor inflamatorio). La colitis ulcerativa y/o la enfermedad de Crohn son colectivamente con frecuencia referidas como enfermedad inflamatoria del intestino.

Los inhibidores de fosfodiesterasa 4, por ejemplo quizás el compuesto o sal de la invención, también pueden ser potencialmente útiles en tratamiento y/o profilaxis de ansiedad en un mamífero tal como un ser humano.

En el tratamiento y/o profilaxis, con un compuesto o sal de la invención, la enfermedad inflamatoria y/o alérgica puede ser por ejemplo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, artritis reumatoide o rinitis (por ejemplo, rinitis alérgica), psoriasis o dermatitis atópica en un mamífero (por ejemplo, un ser humano). En particular, el tratamiento y/o profilaxis, con un compuesto o sal de la invención, puede ser de COPD, asma, psoriasis o dermatitis atópica en un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

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

Se ha propuesto que la "dermatitis atópica" incluya dos sub-clases generales: (1) un tipo de dermatitis atópica "alérgica (extrínseca)" que generalmente tiene lugar en el contexto de sensibilización a alérgenos medioambientales y/o que generalmente está acompañado de niveles IgE de suero elevados; y (2) un tipo de dermatitis atópica "no-alérgica (intrínseca)" generalmente con poca o ninguna sensibilización detectable y/o generalmente con niveles IgE de suero normales o bajos (N. Novak y col., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003, 112, 252 - 262; y T.C. Roos y col., *Drugs*, 2004, 64(23), 2639 - 2666, véase por ejemplo, lás páginas 2640 - 2641). El compuesto de la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser, por lo tanto, para el tratamiento y/o profilaxis de dermatitis atópica alérgica (extrínseca) y no-alérgica (intrínseca) en un mamífero (por ejemplo, ser humano o cerdo, en particular ser humano).

La administración "externa tópica" se refiere a la administración tópica a una parte externa del cuerpo (es decir, excluyendo, por ejemplo, el pulmón o la boca, pero incluyendo los labios, en particular excluyendo el ojo).

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

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

- J.M. Hanifin y col., "Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and in vitro anti-inflammatory effects in atopic dermatitis", *J. Invest. Dermatol.*, 1996, 107(1), 51 - 56; que reseña 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);

- C.E.M. Griffiths y col., "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 reseña que la crema de cipamfilina (0,15%) es significativamente más eficaz que el vehículo, pero significativamente menos eficaz que la crema de hidrocortisona 17-butirato (0,1%), en el tratamiento de pacientes con dermatitis atópica;

- T.C. Roos y col., "Recent advances in treatment strategies for atopic dermatitis", *Drugs*, 2004, 64(23), 2639-2666 (véanse por ejemplo la página 2657 y refs. 201-209 en ésta);

- A.M.Doherty, *Current Opinion Chem. Biol.*, 1999, 3(4), 466-473 (véase por ejemplo la página 470); y

- H.J.Dyke y col., *Expert Opinion Invest. Drugs*, 2002,11(1),1-13 (véanse por ejemplo la página 7 y refs. 74, 75 y 76 citadas en ésta);

Y las referencias citadas en las referencias anteriores.

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

Los inhidores de PDE4, por ejemplo, cilomilast y roflumilast, se piensan que son eficaces en el tratamiento de COPD. Por ejemplo, véanse S.L. Wolda, *Emerging Drugs*, 2000, 5(3), 309-319; Z. Huang y col., *Current Opinion in Chemical Biology*, 2001, 5: 432-438; H.J. Dyke y col., *Expert Opinion on Investigational Drugs*, January 2002, 11 (1), 1-13; C. Burnouf y col., *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 referencias citadas en las publicaciones anteriormente mencionadas; y G. Krishna y col., *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2004, 13(3), 255-267 (véanse especialmente las páginas 259-261 y refs. 102-111 y 201 en ésta).

El inhidor de PDE4 cilomilast (Ariflo™) en 15 mg por vía oral dos veces al día parece que mejora el volumen expiratorio forzado en 1 s (FEV1) en pacientes con COPD (C.H. Compton y col., *The Lancet*, 2001, vol. 358, 265-270), y parece que tiene efectos antiinflamatorios en pacientes con COPD (E. Gamble y col., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, 168, 976-982). Sobre cilomilast, véanse también R.D. Border y col., *Chest*, 2003, vol. 124 Supl. 4, p.170S (resumen) y J.D. Eddleston y col., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 163, A277 (resumen). El inhidor de PDE4 roflumilast parece que muestra pequeñas mejoras en FEV1 en pacientes con COPD (véanse B.J. Lipworth, *The Lancet*, 2005, 365, 167 - 175, y refs 49 - 50 en ésta).

La COPD se caracteriza frecuentemente 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).

Para el tratamiento y/o profilaxis de COPD o asma en un mamífero (por ejemplo, ser humano), se usa opcionalmente la administración oral, inhalada o parenteral al mamífero del compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, administración oral o inhalada.

Los inhibidores de PDE4 se cree que son eficaces en el tratamiento y/o profilaxis de asma (véanse, por ejemplo, M.A. Giembycz, *Drugs*, Feb. 2000, 59 (2), 193-212; Z. Huang y col., *Current Opinion in Chemical Biology*, 2001, 5: 432-438; H.J. Dyke y col., *Expert Opinion on Investigational Drugs*, enero 2002, 11 (1), 1-13; C. Burnouf y col., *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*, October 2004, 831-844; B.J. Lipworth, *The Lancet*, 2005, 365, 167-175; y referencias citadas en las publicaciones anteriormente mencionadas).

El inhidor de PDE4 roflumilast, dado por vía oral en 500 µg una vez al día durante 9 días, se reseña que es eficaz en la mejora del flujo de aire de la nariz durante el periodo de tratamiento (comparado con placebo), en seres humanos con historiales de rinitis alérgica, pero asintomáticos en la evaluación, y que se expusieron a provocación alérgica intranasal (extractos de polen) diariamente comenzando el tercer día de tratamiento y cada vez aproximadamente 2 horas después del estudio de administración del fármaco (véase B.M. Schmidt y col., *J. Allergy & Clinical Immunology*, 108 (4), 2001, 530-536).

Para el tratamiento y/o profilaxis de rinitis (por ejemplo, rinitis alérgica) se usa opcionalmente la administración intranasal, oral o parenteral del compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización opcional, el compuesto de la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es para el tratamiento y/o profilaxis de rinitis tal como rinitis alérgica (por ejemplo, rinitis alérgica estacional o rinitis alérgica perenne) o rinitis no alérgica (por ejemplo, rinitis vasomotora), en un mamífero tal como un ser humano.

Los inhibidores de PDE4 se cree que son, o pueden ser, eficaces en el tratamiento de artritis reumatoide y esclerosis múltiple (por ejemplo, véase H.J. Dyke y col., *Expert Opinion on Investigational Drugs*, enero 2002, 11 (1), 1-13; C. Burnouf y col., *Current Pharmaceutical Design*, 2002, 8 (14), 1255-1296; y A.M. Doherty, *Current Opinion Chem. Biol.*, 1999, 3 (4), 466-473; y las referencias citadas en estas publicaciones). Para la artritis reumatoide, se usa opcionalmente la administración oral o parenteral.

Se ha sugerido que los inhibidores de PDE4 tienen propiedades analgésicas y que de este modo son eficaces en el tratamiento de dolor (A. Kumar y col., *Indian J. Exp. Biol.*, 2000, 38 (1), 26-30).

En la invención, el tratamiento y/o profilaxis puede ser de deterioro cognitivo por ejemplo deterioro cognitivo en un trastorno neurológico (tal como la enfermedad de Alzheimer o esquizofrenia); y/o la administración del compuesto o sal puede ser opcionalmente oral. Por ejemplo, el tratamiento y/o profilaxis puede comprender una potenciación cognitiva por ejemplo en un trastorno neurológico. Para antecedentes de cognición, véase, por ejemplo: H.T. Zhang y col. en: *Psychopharmacology*, Junio del 2000, 150 (3), 311-316 y *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23 (2), 198-204; y T. Egawa y col., *Japanese J. Pharmacol.*, 1997, 75 (3), 275-81.

Los inhibidores de PDE4 tal como rolipram se han sugerido por tener propiedades antidepresivas (por ejemplo, J. Zhu y col., CNS Drug Reviews, 2001, 7 (4), 387-398; O'Donnell, Expert Opinion on Investigational Drugs, 2000, 9 (3), 621-625; y H.T. Zhang y col., Neuropsychopharmacology, octubre 2002, 27 (4), 587-595). J. M. O'Donnell y H.-T. Zhang, Trends Pharmacol. Sci., marzo 2004, 25 (3), 158-163; y T.E. Renau, Curr. Opin. Invest. Drugs, 2004, 5 (1), 34-39).

La inhibición de PDE4 se ha sugerido para el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino (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.

#### **Composiciones farmacéuticas, vías de administración y pautas de dosificación**

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

La presente invención por lo tanto proporciona en un aspecto adicional una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 La composición farmacéutica puede ser para uso en el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera de las afecciones descritas en la presente memoria descriptiva, por ejemplo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, psoriasis o dermatitis atópica en un mamífero (por ejemplo ser humano).

La invención también proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), como se define en la presente memoria descriptiva, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables,

comprendiendo el procedimiento mezclar el compuesto o sal con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

Los compuestos de fórmula (I) y/o la composición farmacéutica pueden administrarse, por ejemplo, por administración externa tópica (por ejemplo tópica a la piel), oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea o intramuscular), por inhalación o nasal. La administración por inhalación implica la administración tópica al pulmón, por ejemplo, mediante un aerosol o composición en polvo seco.

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

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

35 (a) un comprimido o cápsula para administración oral, por ejemplo, para administración oral a un ser humano.

(b) un recipiente de dosis sellado que puede romperse o abrirse quitando el revestimiento que contiene una composición farmacéutica inhalable en polvo seco (por ejemplo, una pluralidad de los cuales se disponen normalmente dentro de un dispositivo de inhalación adecuado);

40 (c) un vial, ampolla o jeringuilla cargada para la administración por vía parenteral, por ejemplo que comprende una solución 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 ampolla se pueden fabricar opcionalmente usando un procedimiento de sellado-carga-soplado).

De forma alternativa, la composición puede estar en una forma adaptada para la administración de cantidades variantes de la composición, según convenga al usuario, tal como una composición externa tópica que se puede untar o pulverizar tal como una crema, una pomada, un gel o un líquido.

#### **Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración externa tópica**

La composición farmacéutica de la invención puede ser adecuada, por ejemplo, para (por ejemplo adaptada para) la administración externa tópica, (por ejemplo administración tópica a la piel, administración tópica a la piel), por ejemplo a un mamífero tal como un ser humano. La composición farmacéutica adecuada para la administración

externa tópica puede ser de forma adecuada para el tratamiento y/o profilaxis de dermatitis atópica en un mamífero tal como un ser humano, por ejemplo, por administración tópica externa.

La “administración tópica externa” se define anteriormente en el apartado “usos médicos”. La administración tópica externa puede ser por ejemplo a aquellas partes de la piel afectadas por o susceptibles a la enfermedad o afección, por ejemplo, dermatitis atópica, en particular en un mamífero (por ejemplo, ser humano) que padece o es susceptible a la dermatitis atópica.

Una composición farmacéutica externa tópica, por ejemplo una composición farmacéutica tópica de la piel, puede ser por ejemplo una pomada, una crema (normalmente una composición farmacéutica de aceite en agua o de agua en aceite, normalmente una emulsión), un gel acuoso, o una microemulsión. La composición farmacéutica puede ser 10 alternativamente una solución que contiene DMSO tal como solución DMSO/acetona o solución DMSO/agua (DMSO = sulfóxido de dimetilo); una solución que contiene DMSO se puede usar para pruebas experimentales en animales, pero normalmente es deseable para usar en seres humanos.

Una composición farmacéutica externa tópica, por ejemplo, una composición farmacéutica tópica a la piel, de particular interés es una pomada.

15 En la composición farmacéutica externa tópica, por ejemplo, una pomada o composición de aceite en agua o de agua en aceite, el compuesto de la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar presente en del 0,1% al 10%, tal como del 0,2% al 10%, o del 0,2% al 5%, o del 0,5% al 5%, en particular del 1% al 10% (por ejemplo, aproximadamente al 2%, aproximadamente al 4% o aproximadamente al 6%), o del 1% al 5% (por ejemplo, del 1,5% al 5% o del 1,5% al 5%, tal como aproximadamente al 2% o aproximadamente al 4%), o del 0,5% al 3% 20 (por ejemplo, al 0,5% o aproximadamente al 2%), o del 1% al 3% (por ejemplo, aproximadamente al 2%), en peso de la composición (p/p).

En la composición farmacéutica externa tópica de la invención, el compuesto de la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo preferentemente comprende (por ejemplo, es) el Ejemplo 236; 237 ó 238 (por ejemplo, el Ejemplo 236 ó 238), en forma del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en 25 particular en forma del compuesto (es decir, en forma “base libre”).

Por lo tanto, la composición farmacéutica externa tópica de la invención, el compuesto de la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable puede comprender por ejemplo (por ejemplo, ser):

*N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-5-metil-2-pirazincarboxamida (por ejemplo, véase el Ejemplo 236) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

30 o *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida (por ejemplo, véase el Ejemplo 238) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en particular en forma del compuesto (es decir, en forma de “base libre”).

En una realización opcional, el compuesto de la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable puede estar 35 opcionalmente en una forma reducida de tamaño de partícula, por ejemplo obtenido o que se puede obtener por micronización. Esto puede ser, por ejemplo, para usar en una composición farmacéutica adecuada para (por ejemplo, adaptada para) administración externa tópica (por ejemplo, tópica a la piel). Véase el sub-apartado Reducción de tamaño de partícula en la presente memoria descriptiva, dentro del apartado composiciones farmacéuticas inhalables, para más detalles:

40 Solubilidad acuosa: una evaluación preliminar, que se puede dirigir para calcular aproximadamente la solubilidad de un compuesto o sal de la invención, puede incluir (como resumen aproximado): (i) crear una solución aproximadamente 10 mM del compuesto en DMSO, (ii) diluir una porción de esta solución en DMSO mezclando aproximadamente 19 partes por volumen de tampón de solución salina tamponada con fosfato (PBS) acuosa con pH 7,4 con 1 parte por volumen de la solución aproximadamente 10 mM en DMSO, (iii) “filtrar” la mezcla con la ayuda de centrifugación, y después (iv) medir la concentración del compuesto disuelto en el “filtrado”. Aunque algo de DMSO 45 (aproximadamente el 5% en volumen) está presente normalmente en este “filtrado” de evaluación de solubilidad, los resultados pueden ser un cálculo muy aproximativo de solubilidad acuosa, por ejemplo, a temperatura ambiente.

Lipofilia: El  $\log P$  (logaritmo calculado del coeficiente de partición octanol/agua ( $P$ )) de una compuesto o sal particular de la invención puede calcular la lipofilia del compuesto o sal.

50 *Agentes de solubilización y/o potenciación de penetración en la piel*: Una composición farmacéutica externa tópica, por ejemplo, una pomada o crema de aceite en agua o crema de agua en aceite, puede por ejemplo incluir un agente que actúa en forma de potenciador de penetración en la piel para y/o un solubilizador del compuesto de la fórmula (I) o la sal del mismo. El agente de potenciación de penetración en la piel y/o solubilizante puede, por ejemplo, ser

propilenoglicol, éter monoetílico de dietilenoglicol (por ejemplo, TRANSCUTOL™) y/o macroglicéridos de caprilcaproilo (por ejemplo, LABRASOL™), en particular propilenoglicol. El potenciador de penetración en la piel y/o solubilizante no comprende adecuadamente DMSO. El potenciador de penetración en la piel y/o solubilizante es en particular tanto un solubilizante como un potenciador de penetración en la piel, y/o puede estar presente del 0,5% al 50%, en particular del 5% al 50%, por ejemplo del 7% al 30%, tal como del 7% al 25%, por ejemplo, aproximadamente del 10% hasta aproximadamente el 20% (por ejemplo, aproximadamente del 10% o aproximadamente al 20%), en peso de la composición (p/p).

El potenciador de penetración en la piel es para liberar el compuesto de la fórmula (I) o sal del mismo ("agente activo" o "fármaco") a través de la piel. La solubilización del fármaco también ayuda. Los agentes de potenciación de penetración en la piel y/o solubilizantes deberían idealmente (a) ser seguros y/o tolerables, (b) tener un potencial de irritación de la piel lo más bajo posible que concuerde con ser un potenciador de penetración de la piel eficaz, y (c) ser compatible con el ingrediente farmacéutico activo. Nótese que el agente funciona opcionalmente tanto como agente solubilizante como agente de potenciación de penetración en la piel.

*Tensioactivos:* Una composición farmacéutica externa tópica, por ejemplo, una pomada o crema de aceite en agua o crema de agua en aceite, puede incluir, en una realización, un tensioactivo (por ejemplo, en forma de un emulgente), por ejemplo para conseguir la emulsión de composiciones que tienen dos o más fases. El contenido en tensioactivo 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 uno o más de los siguientes: un polioxil alquil C<sub>12-22</sub> éter (por ejemplo, un polioxil alquil C<sub>14-20</sub> éter tal como polioxil cetil éter o polioxil estearil éter) (por ejemplo, presente del 0,5% al 10% p/p, por ejemplo, del 2,5% al 10% p/p tal como aproximadamente del 5% al aproximadamente 8%, p/p), monostearato de glicerol (por ejemplo, Arlacel 165™) (por ejemplo, presente del 0,5% al 10% p/p, por ejemplo, aproximadamente al 2% p/p), monostearato de sorbitán (por ejemplo, Span 60™) (por ejemplo, presente del 0,05% al 10% p/p, por ejemplo, aproximadamente al 1%, p/p), alcohol cetílico y/o alcohol estearilo (por ejemplo, en el que el total de cualquier alcohol cetílico y cualquier alcohol estearilo presente es del 0,1 % al 15% p/p, por del ejemplo, del 1% al 10% p/p tal como aproximadamente del 2% al aproximadamente 5% p/p), y dodecil sulfato sodio (SDS) (por el ejemplo, presente del 0,3% al 2% p/p tal como aproximadamente al 1% p/p). Polioxil estearil éter (esteareth) puede ser por ejemplo, polioxil 2 estearil éter (esteareth 2) o polioxil 21 estearil éter (esteareth 21).

Soluciones que contienen DMSO: Una composición farmacéutica externa tópica posible es una solución del compuesto de la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo presente del aproximadamente 0,5% al aproximadamente 2,5% p/p en un disolvente que contiene DMSO tal como en DMSO/acetona o en DMSO/agua; por ejemplo una solución del compuesto o sal presente de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 2,5% en DMSO/acetona (1:1). Las soluciones que contienen DMSO, siendo frecuentemente capaces de alta penetración en la piel, son con frecuencia formulaciones pre-clínicas experimentales buenas para usar en animales, por ejemplo, cerdos, pero su probable irritación a la piel generalmente los hace menos adecuados para usar en seres humanos, tales como pacientes, por ejemplo, pacientes con dermatitis atópica.

#### ***Pomadas (y fase oleosa en pomadas y cremas)***

Una composición farmacéutica externa tópica puede ser por ejemplo una pomada o una crema de aceite en agua o crema de agua en aceite. Una pomada es de interés particular. La pomada o crema contiene típicamente una fase oleosa (base de pomada oleosa). La fase oleosa (base de pomada oleosa) comprende típicamente un aceite y/o una grasa, por ejemplo de una consistencia adecuada para extender sobre la piel.

La fase oleosa (base de pomada oleosa) puede comprender por ejemplo (por ejemplo, ser) un aceite, en el que el aceite comprende (por ejemplo es) parafina blanca blanda (vaselina blanca) y/o un aceite de silicona y/o mineral (tal como parafina líquida). (El aceite mineral también se puede usar en forma de solubilizador y/o emoliente).

En particular, la fase oleosa (base de pomada oleosa) comprende (por ejemplo es) un aceite, en el que el aceite comprende (por ejemplo es) parafina blanca blanda (vaselina blanca) y/o un aceite de silicona.

En una realización de particular interés, la composición farmacéutica externa tópica es una pomada, y la fase oleosa (base de pomada oleosa) comprende (por ejemplo es) un aceite, en el que el aceite comprende (por ejemplo está constituido esencialmente por) parafina blanca blanda (vaselina blanca) y un aceite de silicona.

La parafina blanca blanda (vaselina blanca), por ejemplo en una pomada o crema, puede ser de varias categorías, por ejemplo, (para el proveedor Penreco) categoría Penreco Regent White™, categoría Penreco Snow White™, o categoría Penreco Ultima White™; en particular vaselina blanca con punto de fusión alto (parafina blanca blanda con punto de fusión) (por ejemplo de la categoría Penreco Ultima White™). La vaselina blanca puede estar presente a 25% al 99,9% p/p o 45% al 99,5% p/p o 50% al 99,5% p/p o 45% al 99% p/p o 50% al 99% p/p o 45% al 85% p/p o 45% al 75% p/p (es decir, en peso de la composición).

El aceite de silicona, por ejemplo en una pomada o crema, en particular en una pomada, puede estar presente por ejemplo en: 5% al 60 % p/p, tal como 5% al 50% p/p, en particular 10% al 50% p/p, tal como 15% al 40% p/p, de forma adecuada 20% al 35% p/p tal como aproximadamente al 25% p/p (medido como el contenido total en aceite de silicona, en peso de la composición).

- 5 El aceite de silicona puede ser sólido o líquido. El aceite de silicona, por ejemplo en una pomada o crema, puede comprender por ejemplo, (por ejemplo ser): decametil-ciclopentasiloxano (por ejemplo ST-Cyclomethicone 5-NF™, disponible de Dow Corning), estearoxitrimetilsilano [Me(CH<sub>2</sub>)<sub>17</sub>O-SiMe<sub>3</sub>], polidimetilsiloxano (dimeticona), hexametildisiloxano (por ejemplo aproximadamente 0,0065 cm<sup>2</sup>/s de viscosidad a 25°C), octametiltrisiloxano (por ejemplo aproximadamente 0,01 cm<sup>2</sup>/s de viscosidad a 25°C), decametiltetrasiloxano, dodecametipentasiloxano, o polidimetilsiloxano hidroxiterminado (por ejemplo ST-Dimeticonol 40™, Dow Corning), o mezclas de cualquiera de los anteriores. El aceite de silicona, por ejemplo en una pomada o crema, puede en particular comprender (por ejemplo ser): decametil - ciclopentasiloxano, estearoxitrimetilsilano [Me(CH<sub>2</sub>)<sub>17</sub>O-SiMe<sub>3</sub>], o polidimetilsiloxano (dimeticona), o mezclas de cualquiera de los anteriores. Preferentemente, el aceite de silicona, por ejemplo en una pomada o crema, puede comprender (por ejemplo ser) decametil-ciclopentasiloxano.
- 10
- 15 El decametil-ciclopentasiloxano puede ser ST- Cyclomethicone 5-NF™, disponible de Dow Corning, y que describe Dow Corning como que es un polidimetilciclosiloxano que tiene un contenido en decametil-ciclopentasiloxano de >95% y que tiene un contenido en octametil-ciclotetrasiloxano de <1,0%. El decametil-ciclopentasiloxano puede estar presente por ejemplo a 5% al 60 % p/p tal como 5% al 50% p/p, en particular 10% al 50% p/p tal como 15% al 40% p/p, de forma adecuada 20% al 35% p/p tal como aproximadamente el 25% p/p (es decir, en peso de la composición).
- 20

El estearoxitrimetilsilano [Me(CH<sub>2</sub>)<sub>17</sub>O-SiMe<sub>3</sub>] puede estar presente por ejemplo en forma de una mezcla de estearoxitrimetilsilano y alcohol estearílico por ejemplo, Silky Wax 10™ que está disponible en Dow Corning. El estearoxitrimetilsilano (y/o mezcla de estearoxitrimetilsilano y alcohol estearílico), por ejemplo en una pomada o crema, por ejemplo pomada, puede estar presente por ejemplo a 1% al 30% p/p o 2% al 20% p/p o 5% al 20% p/p tal como aproximadamente al 10% p/p.

25

- El polidimetilsiloxano (dimeticona), cuya estructura se proporciona en en Índice Merck Edición 12ª 1996 como Me<sub>3</sub>Si-O-1-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-]n-SiMe<sub>3</sub>, puede tener, por ejemplo, una viscosidad a 25°C de aproximadamente 0,20 cm<sup>2</sup>/s a aproximadamente 125,00 cm<sup>2</sup>/s (de aproximadamente 20 a aproximadamente 12500 cSt (centistokes)), tal como una viscosidad a 25°C de aproximadamente 0,20 cm<sup>2</sup>/s a aproximadamente 3,50 cm<sup>2</sup>/s (de aproximadamente 20 cm<sup>2</sup>/s a aproximadamente 350 cSt) o de aproximadamente 0,20 cm<sup>2</sup>/s a aproximadamente 1,00 cm<sup>2</sup>/s (de aproximadamente 20 cm<sup>2</sup>/s a aproximadamente 100 cSt). Por ejemplo, el polidimetilsiloxano (dimeticona) puede tener una viscosidad a 25°C de: 0,20 cm<sup>2</sup>/s (20 cSt) (610%) ("dimeticona 20"), 1,00 cm<sup>2</sup>/s (100 cSt) (65%), 3,50 cm<sup>2</sup>/s (350 cSt) (65%) ("dimeticona 350"), 10,00 cm<sup>2</sup>/s (1000 cSt) (65%), o 125,00 cm<sup>2</sup>/s (12500 cSt) (65%); las categorías de polidimetilsiloxano que tienen estas cinco viscosidades diferentes están disponibles en Dow Corning como Q7-9120
- 30
- 35™ Silicone Fluid. El polidimetilsiloxano (dimeticona), por ejemplo en una pomada, puede estar presente por ejemplo a 0,1% al 15% p/p tal como 0,5% al 10% p/p por ejemplo 0,5% al 5% p/p.

La cera microcristalina o cera de abejas o sustituto de cera de abejas, se puede usar de forma alternativa o adicional en forma de un aceite / grasa en la fase oleosa.

- De forma alternativa o adicional, una o más grasas como mono- o dialquil ésteres 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, propilenoglicol diéster de ácidos grasos de coco, o un éster mezclado de ácido 2-etil hexanoico con una mezcla de alcoholes cetílicos o estearilo (por ejemplo conocido como Crodamol CAP) se puede usar en la fase oleosa (algunos de estos también son solubilizadores y/o tensioactivos). Estos se pueden usar solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas.
- 40
- 45 La fase oleosa (base de pomada oleosa) puede estar presente por ejemplo a 25% al 99,9% p/p o 25% al 99,5% p/p o 25% al 85% p/p (en particular 45% al 99,5% p/p o 45% al 99% p/p, o 50% al 99,5% p/p o 50% al 99% p/p o 50% al 80% p/p, o 70% al 99,5% p/p u 80% al 99,5% p/p) en una pomada (por ejemplo en forma de una emulsión, o por ejemplo en forma de una sola fase homogénea (que no excluye el compuesto o sal que está al menos en parte en suspensión)).
- 50 La fase oleosa (base de pomada oleosa) puede estar presente por ejemplo a 25% al 85% p/p (por ejemplo 35% al 70% p/p) en una crema de agua en aceite (por ejemplo emulsión), o a 8% al 55% p/p (por ejemplo 10% al 45% p/p) en una crema de aceite en agua (por ejemplo emulsión).

*Ejemplos de pomadas:*

Un ejemplo particular de una composición farmacéutica externa tópica es una pomada que comprende (por ejemplo

está constituida esencialmente por):

- un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo presente a 0,5% al 10% p/p (en particular 1% al 10% p/p o 1% al 5% p/p, o 1% al 3% p/p, por ejemplo aproximadamente al 2% p/p);

5 - vaselina blanca presente a 25% al 99,9% p/p, en particular 45% al 99,5% p/p o 50% al 99,5% p/p o 45% al 99% p/p o 50% al 99% p/p o 45% al 85% p/p o 45% al 75% p/p (por ejemplo aproximadamente al 60-85% p/p, por ejemplo aproximadamente al 73-75% p/p) (es decir, en peso de la composición); y

- un aceite de silicona presente en: a 5% al 60 % p/p tal como 5% al 50% p/p, en particular 10% al 50% p/p tal como 15% al 40% p/p, de forma adecuada 20% al 35% p/p tal como aproximadamente al 25% p/p (medido como el contenido total en aceite de silicona, en peso de la composición).

10 Un ejemplo preferible de una composición farmacéutica externa tópica es una pomada que comprende (por ejemplo está constituida esencialmente por):

- un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo presente al 0,5% al 10% p/p (en particular 1% al 10% p/p o 1% al 5% p/p, o 1% al 3% p/p, por ejemplo aproximadamente al 2% p/p);

15 - vaselina blanca presente a 25% al 99,9% p/p, en particular 45% al 99,5% p/p o 50% al 99,5% p/p o 45% al 99% p/p o 50% al 99% p/p o 45% al 85% p/p o 45% al 75% p/p (por ejemplo aproximadamente al 60-85% p/p, por ejemplo aproximadamente al 73-75% p/p) (es decir, en peso de la composición); y

- decametil-ciclopentasiloxano (por ejemplo (por ejemplo ST-Cyclomethicone 5-NF <sup>TM</sup>) presente a 5% al 60 % p/p tal como 5% al 50% p/p, en particular 10% al 50% p/p tal como 15% al 40% p/p, de forma adecuada 20% al 35% p/p tal como aproximadamente al 25% p/p (es decir, en peso de la composición).

20 Un ejemplo de una composición farmacéutica externa tópica es una pomada que comprende:

- el compuesto de la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo presente a 0,2% al 5% p/p (por ejemplo 0,5% al 5% p/p o 1% al 3% p/p, por ejemplo aproximadamente al 2% p/p);

25 - una fase oleosa (base de pomada oleosa) presente a 25% al 99% p/p o 50% al 99% p/p o 25% al 85% p/p o 50% al 80% p/p (por ejemplo, la fase oleosa puede comprender vaselina blanca presente 25% al 75% p/p o 45% al 75% p/p, y opcionalmente también comprende aceite mineral (por ejemplo en forma de solubilizador y emoliente) presente a 2,5% al 15% p/p tal como 4% al 12% p/p);

- uno o más tensioactivos (por ejemplo polioxil estearil éter) presentes en total a 0,5% al 10% p/p o 3% al 10% p/p; y

30 - uno o más agentes que actúan como potenciador de la penetración en la piel (en particular que actúan como solubilizador y como potenciador de la penetración en la piel y/o en particular un potenciador de la penetración en la piel hidrófilo, tal como propilenoglicol) presente en total a 0,5% al 50% p/p, tal como 5% al 50% p/p o 7% al 30% p/p (por ejemplo aproximadamente al 20% p/p, por ejemplo de propilenoglicol); y

- de forma opcional uno o más antioxidantes (por ejemplo hidroxianisola butilada), por ejemplo presente en total a 0,001% al 2% p/p tal como 0,02% al 2% p/p; y

35 - de forma opcional uno o más conservantes, por ejemplo presentes en total a 0,01 al 4% p/p tal como 0,05 al 1% p/p (por ejemplo metilparaben presente 0,05% al 2% p/p y/o propilparaben presente 0,01% al 2% p/p).

40 La composición del ejemplo anterior, incluyendo la "fase" oleosa y el potenciador de penetración, pueden ser de forma opcional una sola fase homogénea. Sin embargo, en una realización de la composición de pomada del ejemplo anterior, por ejemplo cuando se usa propilenoglicol u otro solubilizador hidrófilo y potenciador de penetración, la fase oleosa (base de pomada oleosa) y una fase hidrófila que contiene el solubilizador hidrófilo y potenciador de penetración (por ejemplo fase que contiene propilenoglicol) se han emulsionado para formar una emulsión de pomada.

45 Las composiciones de pomada que tienen dos fases se pueden preparar de forma opcional usando un procedimiento de emulsificación por el que la fase hidrófila (por ejemplo fase que contiene propilenoglicol) y la fase oleosa se preparan primero en recipientes separados. La fase hidrófila puede contener de forma opcional un potenciador de penetración tal como propilenoglicol, y de forma opcional algunos o todos los compuestos de la fórmula (I) o sal del mismo. La fase oleosa puede contener de forma opcional un tensioactivo. Las temperaturas de ambas fases se mantienen a temperaturas elevadas, tal como aproximadamente 45°C - 90°C o aproximadamente 45°C - 80°C o aproximadamente 55°C - 90°C o aproximadamente 55°C - 80°C (por ejemplo aproximadamente 60°C - 65°C), o desde por encima de 70°C a 90 °C, siendo la temperatura de la fase oleosa suficientemente elevada (por ejemplo,



desde por encima de 70°C a 90 °C) para fundir la fase oleosa. En caliente, se añade una fase a otra mientras se mezcla, por ejemplo usando un mezclador de alta cizalladura, para efectuar la emulsificación, de forma opcional manteniendo la temperatura por encima de 70°C tal como desde por encima de 70 °C a 90 °C. La emulsión de pomada resultante se deja enfriar, por ejemplo a aproximadamente 15°C - 35°C tal como a aproximadamente 17°C - 30°C, en particular mientras continúa la agitación por ejemplo a velocidades más bajas. La emulsión de la pomada se puede administrar después de forma opcional a partir del recipiente de fabricación y cargarse en envases primarios, por ejemplo, tubos o sobres.

De forma opcional, una pomada puede comprender una base de polietilenglicol, por ejemplo presente al 25% al 98% p/p tal como 50% al 95% p/p, en lugar de o así como una base de pomada oleosa.

- 10 **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.

*Cremas de agua en aceite:* Éstas tienen normalmente un contenido acuoso aumentado 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 oleosa y una fase acuosa se pueden haber emulsionado para formar una emulsión de crema de agua en aceite.

Un ejemplo de una composición farmacéutica tópica externa es una crema de agua en aceite (por ejemplo emulsión de crema) que comprende:

- el compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente del mismo presente a 0,2% al 10% p/p o 0,2% al 5% p/p (en particular 0,5% al 10% p/p o 1% al 10% p/p, tal como 0,5% al 5% p/p o 1% al 5% p/p, o 1% al 3% p/p, por ejemplo aproximadamente al 2% p/p);
- una fase oleosa (base de pomada oleosa) presente a 25% al 85% p/p o 35% al 70% p/p (por ejemplo, comprendiendo un vaselina blanca presente 25% al 75% p/p o 30% al 65% p/p (por ejemplo aproximadamente 40% p/p), y de forma opcional también comprendiendo aceite mineral (por ejemplo en forma de solubilizador y emoliente) presente al 2,5% al 15% p/p o 4% al 12% p/p, por ejemplo aproximadamente al 10% p/p);
- agua presente al 2% al 30% p/p, por ejemplo 5% a 25% o 10% al 22% p/p (por ejemplo aproximadamente al 20% p/p);
- uno o más tensioactivos (por ejemplo polioxil estearil éter tal como polioxil 2 estearil éter) presentes en total a 0,5% al 12% p/p, tal como 3% al 10% p/p (por ejemplo aproximadamente al 8% p/p); y
- uno o más agentes que actúan como potenciador de la penetración de la piel (en particular que actúan tanto de solubilizador como de potenciador de la penetración de la piel y/o en particular un potenciador de la penetración de la piel hidrófilo tal como propilenoglicol) presentes en total a 0,5% al 50% p/p, tal como 5% al 50% p/p o 7% al 30% p/p (por ejemplo aproximadamente 20% p/p, por ejemplo aproximadamente 20% p/p de propilenoglicol).

La crema de agua en aceite anterior también puede comprender de forma opcional:

- uno o más antioxidantes (por ejemplo hidroxianisola butilada), por ejemplo presente en total a 0,001% al 2% p/p tal como 0,02% al 2% p/p; y/o
- uno o más conservantes, por ejemplo presentes en total a 0,01% al 4% p/p tal como 0,05% al 1 % p/p (por ejemplo metilparaben presente a 0,05% al 2% p/p y/o propilparaben presente a 0,01% al 2% p/p).

*Cremas de aceite en agua:* Éstas tienen normalmente un contenido acuoso aumentado en comparación con las pomadas y las 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, en particular, en la crema de aceite en agua, una fase oleosa y una fase acuosa se pueden haber emulsionado para formar una emulsión de crema de aceite en agua emulsión.

Las cremas de aceite en agua pueden ser por ejemplo, cremas de alta oclusión, en las que después de 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 del cubrimiento suficientemente alto de la piel y/o proporcionando una barrera suficiente en el sitio de aplicación.

- 45 Una crema de aceite en agua puede contener en particular uno o más emolientes (agentes hidratantes), tal 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.

En una crema de aceite en agua, de forma adecuada hay un contenido en agua suficientemente alto, por ejemplo, en el que el agua está presente en 15% al 60% p/p, 20% al 50% p/p, o 25% al 40% p/p.

Un ejemplo de composición farmacéutica tópica externa es una crema de crema de aceite en agua (por ejemplo emulsión de crema) que comprende:

- 5 - el compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente del mismo presente a 0,2% al 10% p/p o 0,2% al 5% p/p (en particular 0,5% al 10% p/p o 1% al 10% p/p, tal como 0,5% al 5% p/p o 1% al 5% p/p, o 1% al 3% p/p, por ejemplo aproximadamente al 2% p/p);
- una fase oleosa (base de pomada oleosa) que contiene uno o más ingredientes capaces de actuar en forma de emolientes, estando presente la fase oleosa a 5% al 60% p/p o en particular 20% al 60% p/p o 30% al 60% p/p tal como 30% al 55% p/p;
- 10 - agua presente a 12% al 75% p/p o 15% al 75% p/p o 15% al 60% p/p, en particular 15% al 50% p/p o 20% al 40% p/p;
- uno o más tensioactivos (por ejemplo, polioxil estearil éter tal como polioxil 2 estearilo éter) presente en el total a 0,5% al 12% p/p, por ejemplo 3% al 10% p/p; y
- 15 - uno o más agentes que actúan como potenciador de la penetración de la piel (en particular que actúan tanto de solubilizador como de potenciador de la penetración de la piel y/o en particular un potenciador de la penetración de la piel hidrófilo tal como propilenglico presente en total a 0,5% al 50% p/p, en particular 5% al 50% p/p o 7% al 25% p/p (por ejemplo aproximadamente al 20% p/p, por ejemplo aproximadamente al 20% p/p de propilenglicol).

La crema de aceite en agua anterior también puede comprender de forma opcional:

- uno o más solubilizantes (por ejemplo miristato de isopropilo), por ejemplo presente a 0,5% al 20% p/p, por ejemplo 3% al 12% p/p; y/o
- 20 - uno o más tampones (por ejemplo ácido cítrico y/o fosfato sodio dibásico), por ejemplo presente en total a 0,05% al 5% p/p.

En el ejemplo anterior de composición de crema de aceite en agua, la fase oleosa puede comprender en particular aceite mineral (por ejemplo por ejemplo en forma de solubilizador y emoliente) presente a 15% al 50% p/p o 20% al 45% p/p, y/o puede comprender en particular una cera de alta viscosidad tal como cera microcristalina (por ejemplo en forma de emoliente) presente a 5% al 25% p/p tal como 8% al 15% p/p, y/o puede comprender en particular una silicona (tal como dimeticona por ejemplo dimeticona 360 o dimeticona 20, por ejemplo como emoliente) presente a 0,5% al 20% tal como 0,5% al 10% o 1% al 5% p/p.

En el ejemplo anterior de composición de crema de aceite en agua, uno o más tensioactivos puede comprender por ejemplo: monoestearato de glicerol presente a 0,5% al 10% p/p, y/o monoestearato desorbitan presente a 0,05% al 10% p/p, y/o [alcohol cetílico y/o alcohol estearilo] presente en total a 0,1% al 15% o 1 al 10% p/p.

Las emulsiones de crema, por ejemplo emulsiones de crema agua en aceite o de aceite en agua, se pueden preparar generalmente por medio de un procedimiento en el que se prepara una fase acuosa, por ejemplo preparada antes de la emulsificación. Normalmente la fase acuosa contiene agua y un solubilizador y/o potenciador de la penetración en la piel tal como propilenglicol, y de forma opcional contiene todo o algo del compuesto de la fórmula (I) o sal del mismo, y/o de forma opcional contiene un tensioactivo. La fase oleosa, por ejemplo que contiene vaselina blanca y/o aceite mineral, y/o de forma opcional que contiene un tensioactivo, se puede preparar en un recipiente separado. Las temperaturas de ambas fases se mantienen de forma adecuada a (o se calientan a) temperaturas elevadas, tal como aproximadamente 45°C - 90°C o aproximadamente 45°C - 80°C o aproximadamente 45°C - 75°C, por ejemplo, aproximadamente 55°C - 90°C o aproximadamente 55°C - 80°C o aproximadamente 55°C - 75°C (en particular a aproximadamente 60°C - 65°C), o por ejemplo desde por encima de 70 a 90°C, siendo la temperatura de la fase oleosa suficientemente alta (por ejemplo aproximadamente 45°C - 90°C o aproximadamente 55°C - 90°C o desde por encima de 70°C a 90 °C) para fundir la fase oleosa. Mientras está caliente, una fase se añade de forma adecuada a otra mientras se mezclan, por ejemplo usando un mezclador de alta cizalladura, para efectuar la emulsificación, por ejemplo, manteniendo la temperatura a 45°C o superior, o 55°C o superior tal como por encima de 70°C, por ejemplo desde por encima de 70 a 90 °C. La emulsión resultante se deja enfriar de forma típica, por ejemplo a aproximadamente 15°C - 35°C tal como a aproximadamente 17°C - 30°C (por ejemplo a aproximadamente 17°C - 22°C) o a aproximadamente 18°C - 30°C, por ejemplo, mientras continúa la agitación a velocidades más bajas. La emulsión de crema se puede administrar de forma opcional a partir del recipiente de fabricación y cargarse en envases primarios, por ejemplo, tubos o sobres.

50 De forma típica, una composición farmacéutica de la invención adecuada para administración tópica externa se puede administrar una vez a día, dos veces al día o más de dos veces al día, a partes del cuerpo externas, por ejemplo a la piel tal como en un sitio de piel enferma, por ejemplo piel que padece dermatitis atópica.

**Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral o parenteral**

Una composición farmacéutica adecuada para administración oral puede ser líquida o sólida; por ejemplo, puede ser un sirope, suspensión o emulsión, un comprimido, una cápsula o una pastilla.

- Una formulación líquida (por ejemplo oral) puede estar generalmente constituida por una suspensión o solución del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo líquido adecuado farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina, o un disolvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación también puede contener un agente de suspensión, conservante, saborizante y/o agente colorante. En una realización, la composición farmacéutica está en forma de dosis unitaria, tal como un comprimido o cápsula para administración oral, por ejemplo para administración oral a un ser humano.
- 10 Una composición farmacéutica adecuada para administración oral que es un comprimido puede comprender uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para preparar formulaciones de comprimidos. El vehículo puede ser o incluir, por ejemplo, lactosa, celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina), o manitol. El comprimido también puede o en su lugar contener uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, un agente aglutinante tal como hidroxipropilmetilcelulosa o povidona (polivinilpirrolidona), un lubricante
- 15 por ejemplo un estearato de metal alcalino térreo, tal como estearato de magnesio, y/o un disgregante de comprimido tal como almidón glicolato de sodio, croscarmelosa sódica, o crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada). La composición farmacéutica que es un comprimido se puede preparar por medio de un procedimiento que comprende las etapas de: (i) mezclar el compuesto de la fórmula (I), como se define en la presente memoria descriptiva, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables (ii) comprimiendo la mezcla resultante (que normalmente está en forma de polvo) en comprimidos, y (iii) de forma opcional revistiendo el comprimido con un material de revestimiento por película de comprimido.

- Una composición farmacéutica adecuada para administración oral que es una cápsula se puede preparar usando procedimientos de encapsulación. Por ejemplo, los gránulos o polvo que contienen el ingrediente activo se pueden preparar usando un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado y después cargarse en una cápsula de gelatina dura. De forma alternativa se puede preparar una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado, por ejemplo, una goma acuosa o un aceite y después la dispersión o suspensión se cargan en una cápsula de gelatina blanda.
- 25

- En una composición farmacéutica para administración oral de la invención, el compuesto de la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende de forma adecuada (por ejemplo es) el Ejemplo 311, 318 ó 331, en forma del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular en forma del compuesto es decir, en forma de "base libre").
- 30

- Una composición farmacéutica adecuada para (por ejemplo adaptada para) administración parenteral (por ejemplo intravenosa, subcutánea, o intramuscular) puede comprender una solución o suspensión del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo acuoso farmacéuticamente estéril (por ejemplo agua estéril) o aceite parenteralmente estéril. De forma alternativa, la solución se puede liofilizar. Una composición farmacéutica liofilizada adecuada para (por ejemplo adaptada para) administración parenteral se puede reconstituir de forma opcional, en uso, con un disolvente adecuado, por ejemplo agua estéril o una solución acuosa parenteralmente estéril justo antes de la administración.
- 35

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

Las composiciones adecuadas para (por ejemplo adaptadas para) la administración nasal o inhalada se pueden formular convenientemente en forma de aerosoles, gotas, geles o polvos secos.

- Las formulaciones de aerosoles, por ejemplo, para administración inhalada, pueden comprender una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones de aerosol se pueden presentar en cantidades de dosis únicas o múltiples en forma estéril en un recipiente sellado, que puede tomar la forma de un cartucho o recarga para 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 dosis unitaria o un dispensador aerosol unido a una válvula reguladora (inhalador de dosis regulada) que se intenta que se deseché una vez que el contenido del recipiente se ha agotado.
- 45
- 50

Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, puede contener un propulsor a presión adecuado tal como aire comprimido, dióxido de carbono, o un propulsor orgánico tal como clorofluorocarbono (abreviadamente CFC) o hidrofluorocarbono (abreviadamente HFC). Los propulsores CFC adecuados incluyen diclorodifluorometano, triclorofluorometano y diclorotetrafluoroetano. Los propulsores de HFC adecuados incluyen

1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Las formas de dosificación de aerosoles también pueden tomar la forma de un atomizador de bomba.

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

En, por ejemplo, composiciones farmacéuticas adecuadas para (por ejemplo adaptadas para) la administración inhalada, el compuesto o sal de fórmula (I) puede ser de una forma de tamaño de partícula reducido. La forma de tamaño reducido se puede obtener, por ejemplo, o es obtenible mediante micronización. La micronización usualmente implica el sometimiento del compuesto/sal a fuerzas de colisión y/o de abrasión en una corriente de aire de vía circular de flujo rápido o en forma de espiral/vórtice que a menudo incluye un componente de ciclón. El tamaño de partícula del compuesto de tamaño reducido (por ejemplo, micronizado) o sal se puede definir por un valor de D50 de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micrómetros, por ejemplo, desde aproximadamente 1 a aproximadamente 7 micrómetros o desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros (por ejemplo, medido usando la difracción por láser). Por ejemplo, el compuesto o sal de fórmula (I) puede tener un tamaño de partícula definido por: un D10 entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 3 micrómetros (por ejemplo, aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 2 micrómetros, o aproximadamente 1 micrómetro), y/o un D50 entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 micrómetros o entre aproximadamente 1 micrómetro hasta aproximadamente 7 micrómetros o (por ejemplo, entre aproximadamente 1 micrómetro hasta aproximadamente 5 micrómetros, o entre aproximadamente 2 micrómetro hasta aproximadamente 5 micrómetros o entre aproximadamente 2 micrómetros hasta aproximadamente 4 micrómetros), y/o un D90 entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 micrómetros o entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20 micrómetros o entre aproximadamente 2 y aproximadamente 15 micrómetros o entre aproximadamente 3 y aproximadamente 15 micrómetros (por ejemplo, entre aproximadamente 5 micrómetros y aproximadamente 15 micrómetros o entre aproximadamente 5 micrómetros y aproximadamente 10 micrómetros entre aproximadamente 2 micrómetros y aproximadamente 10 micrómetros); por ejemplo como se mide utilizando difracción por láser.

En las mediciones de tamaños de partículas, D90, D50 y D10 respectivamente significan que el 90%, 50% y 10% del material es menos que el tamaño de micrómetro especificado. D50 es el tamaño de partícula medio. DV90, DV50 y DV10 respectivamente, significan que el 90%, 50% y 10% en volumen del material es menos que el tamaño de micrómetro especificado. DM90, DM50 y DM10 respectivamente, significan que el 90%, 50% y 10% en peso del material es menos que el tamaño de micrómetro especificado.

La medición de difracción láser de tamaño de partícula puede usar un procedimiento seco (en el que una suspensión del compuesto/sal en el flujo de aire atraviesa el rayo láser) o un procedimiento húmedo [en el que una suspensión del compuesto/sal en un medio dispersante líquido, tal como isooctano o (por ejemplo, si el compuesto es soluble en isooctano) Tween 80 al 0,1% en agua, atraviesa el rayo láser]. Con la difracción láser, el tamaño de partícula se calcula utilizando el cálculo de Fraunhofer; y/o opcionalmente se utiliza para la medición un aparato Malvern Mastersizer o Sympatec. Por ejemplo, la medición del tamaño de partícula y/o análisis por difracción láser puede usar cualquiera o todos de (por ejemplo, todos de) los siguientes: una versión de lecho largo Malvern Mastersizer, medio de dispersión Tween 80 al 0,1% en agua, una velocidad de agitación calculada de 1500 rpm, 3 minutos de sonicación antes de la dispersión y análisis final, una lente 300 RF (Reverse Fourier), y/o cálculo de Fraunhofer con el software Malvern.

Un ejemplo ilustrativo no limitante de un procedimiento de micronización a pequeña escala se proporciona ahora

**40 Ejemplo de Micronización: Micronización de un compuesto o sal de uno de los Ejemplos**

- Propósito: Para micronizar un compuesto o sal de uno de los Ejemplos (descritos a continuación en la presente memoria descriptiva) por ejemplo en una cantidad de aproximadamente 600 - 1000 mg del mismo, usando un micronizador Jetpharma MC1.
- Los materiales precursores (no micronizados) y micronizados se analizan para determinar el tamaño de partícula por difracción láser y cristalinidad por PXRD.

**Ejemplo de Micronización: Equipo y material**

Equipo/material	Descripción y especificaciones
Micronizador Jetpharma MC1	Suministro de nitrógeno: Tanque de aire con un tubo de una proporción de 1896125 pascales (275 psi)
50 Balanza analítica	Sartorius Analytical
Balanza del cargador superior	Mettler PM400

Calibrador Digital

Calibrador Electrónico VWR

Materiales que se van a micronizar

(Procedimiento 1)

un compuesto o sal de uno de los Ejemplos

Materiales que se van a micronizar

5 (Procedimiento 2)

un compuesto o sal de uno de los Ejemplos

El Micronizador Jetpharma MC1 comprende un alojamiento de molienda en forma de disco horizontal que tiene: una entrada tubular de compuesto (por ejemplo, formando un ángulo de aproximadamente 30 grados con la horizontal) para entrada de una suspensión de compuesto no micronizado de fórmula (I) o sal en un flujo de gas, una entrada de gas separada para entrada de gases, una salida de gas para salida de gases, y un recipiente de recolección (recipiente micronizador) para recolectar material micronizado. El alojamiento de molienda tiene dos cámaras: (a) una cámara anular externa en conexión gaseosa con la entrada de gas, estando la cámara para recibir gas presurizado (por ejemplo, aire o nitrógeno), y (b) una cámara de molienda interna en forma de disco dentro de y 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 interna y externa y separados circunferencialmente alrededor de la pared anular. Los orificios que se abren hacia la cámara interna están dirigidos en un ángulo (dirigidos en parte entre radialmente y tangencialmente), y en uso actúan como boquillas que dirigen gas presurizado a alta velocidad de la cámara externa a la cámara interna y en una trayectoria en espiral hacia dentro (vórtice) alrededor de la cámara interna (ciclón). La entrada del compuesto está en comunicación gaseosa con la cámara interna a través de una boquilla dirigida tangencialmente hacia la cámara interna, dentro de y cerca de la pared anular / anillo R. Orificios de ventilación de salida con diámetro superior e inferior amplios en el eje central de la cámara de molienda interna conectan con (a) (salida inferior) el recipiente de recolección que no tiene salida de aire, y (b) (salida superior) la salida de gas. En la parte interior y coaxial con la entrada tubular del compuesto y dentro longitudinalmente movable está colocada una entrada venturi (V) para entrada de gases. La entrada del compuesto también tiene una bifurcación que conecta a un acceso de entrada de material ascendentemente dirigido para la entrada de material.

En uso, la cabeza estrecha de la entrada venturi (V) está colocada de forma adecuada por debajo y ligeramente hacia adelante del acceso de entrada del material, de modo que cuando el tubo venturi suministra gas presurizado (por ejemplo, aire o nitrógeno), el material de alimentación es aspirado hacia el interior de la corriente de gas a través de la entrada del compuesto y lo acelera hacia el interior de la cámara de molienda interna de manera tangencial a una velocidad subsónica. En el interior de la cámara de molienda el material se acelera además a una velocidad supersónica mediante el sistema orificio/boquilla alrededor del anillo (R) (pared anular) de la cámara de molienda. Las boquillas están ligeramente en ángulo de modo que el patrón de aceleración del material es en forma de vórtice o ciclón dirigido hacia dentro. El material en el interior de la cámara de molienda circula rápidamente y las colisiones de partículas ocurren durante el proceso, provocando que se fracturen las partículas más grandes en unas más pequeñas. La aceleración "centrífuga" en el vórtice provoca que las partículas más grandes permanezcan en la periferia de la cámara interna mientras que las partículas progresivamente más pequeñas se mueven más cerca del centro hasta que salen de la cámara de molienda, en general a través de la salida inferior, a baja presión y baja velocidad. Las partículas que salen de la cámara de molienda son más pesadas que el aire y se asientan hacia abajo a través de la salida inferior en el recipiente de recolección (recipiente micronizador), mientras que el gas de escape asciende (junto con una minoría de partículas pequeñas de material micronizado) y escapa hacia la atmósfera a baja presión y baja velocidad.

#### *Ejemplo de Micronización: Procedimiento*

El micronizador se monta. La cabeza estrecha de la entrada venturi está colocada por debajo y ligeramente hacia adelante del acceso de entrada del material y se mide con un micro-calibrador para asegurarse de que está insertada correctamente. Las presiones del anillo (R) y del venturi (V) se ajustan de acuerdo con los valores especificados en el diseño experimental (véase el apartado experimental más adelante) ajustando las válvulas en los manómetros de presión en el micronizador. El sistema se revisa para determinar fugas, observando si existe cualquier fluctuación en la lectura de los manómetros de presión.

Obsérvese que la presión del venturi (V) se mantiene al menos 200000 pascales (2 bares) mayor que la presión del anillo (R) para prevenir la regurgitación de material, por ejemplo, hacia fuera del acceso de entrada del material.

El comportamiento de la balanza se revisa con pesos de calibración. La cantidad especificada del material precursor se suministra en el recipiente de entrada del micronizador utilizando una espátula. Se pesa el recipiente de entrada más el material. La presión del equipo se controla durante el proceso de micronización.

Después de la terminación del ensayo de micronización, el suministro de nitrógeno se interrumpe y el material micronizado se deja asentar en el recipiente micronizador. El polvo micronizado en el recipiente micronizador (recipiente de recolección) y el ciclón (por encima del recipiente de recuperación) se recolectan juntos en un vial de recolección pesado previamente y marcado. El peso del material micronizado se registra. El recipiente de entrada se vuelve a pesar con el fin de calcular la cantidad de material de entrada por diferencia. El micronizador se desmonta y el compuesto de PDE4 residual en la superficie interior del micronizador se enjuaga con alcohol isopropílico/agua 70/30 y se recolecta en un matraz. El micronizador se limpia luego completamente en una máquina de lavado Lancer y se seca antes de que se realicen los ensayos subsiguientes.

*Ejemplo de Micronización: Parámetros Experimentales opcionales*

10 *Procedimiento 1: Parámetros Experimentales opcionales*

Este experimento, Procedimiento 1, se puede llevar a cabo de forma opcional generalmente usando un procedimiento y un aparato generalmente como se describe anteriormente o similar a los descritos, usando generalmente los siguientes parámetros experimentales:

Procedimiento nº	Cantidad de material de entrada (g)	Presión venturi (V) / Presión anillo R (bar)
1	aproximadamente 0,9 g	V = 500000 a 700000 pascales (5 a 7 bar)  R = 300000 a 400000 pascales (3 a 4 bar)

15  $\% \text{ de rendimiento} = \frac{[(\text{Material del recipiente de recolección} + \text{Material del ciclón}) / \text{Cantidad de entrada de Material}] \times 100}{100}$

Los parámetros anteriores opcionales pueden variarse utilizando el conocimiento de la persona experta.

*Procedimiento 2: Parámetros Experimentales opcionales*

Los parámetros experimentales opcionales pueden ser por ejemplo como sigue:

Procedimiento nº	Cantidad de material de entrada (g)	Presión venturi (V) / Presión anillo R (bar)	Velocidad de alimentación deseada
2	aproximadamente 0,9 g	V = 8 a 10 bar  R = 5,5 a 6 bar	180 a 200 mg/min

20

Los parámetros anteriores opcionales pueden variarse utilizando el conocimiento de la persona experta.

**Composiciones inhalables en polvo seco**

Para composiciones farmacéuticas adecuadas para (por ejemplo, adaptadas para) la administración por inhalación, la composición farmacéutica puede ser por ejemplo una composición inhalable en polvo seco. Tal composición puede comprender una base en polvo tal como lactosa o almidón, el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo (de forma adecuada en forma de tamaño de partícula reducido, por ejemplo en forma micronizada), y opcionalmente un agente ternario tal como L-leucina, manitol, trehalosa, estearato de magnesio y/o octaacetato de celobiosa (por ejemplo alfa-D-isómero de octaacetato de celobiosa, por ejemplo disponible en Aldrich). Para octaacetato de celobiosa y estabilidad de almacenamiento, véase el documento WO 03/088943.

30 La composición inhalable en polvo seco puede comprender una mezcla en polvo seco de lactosa y el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. La lactosa puede ser lactosa hidratada por ejemplo lactosa monohidratada y/o puede ser lactosa de calidad para inhalación y/o de calidad fina. El tamaño de partícula de la lactosa se puede definir por ejemplo por que el 90% o más (en peso o en volumen) de las partículas de lactosa tienen menos de 1000 micrómetros (por ejemplo, 10 - 1000 micrómetros, por ejemplo 30 - 1000 micrómetros) de diámetro, y/o el 50% o más de las partículas de lactosa tienen menos de 500 micrómetros (por ejemplo, 10 - 500 micrómetros) de diámetro.  
35 El tamaño de partícula de la lactosa se puede definir por ejemplo por que el 90% o más de las partículas de lactosa tienen menos de 300 micrómetros (por ejemplo, 10 - 300 micrómetros, por ejemplo 50 - 300 micrómetros) de

diámetro, y/o el 50% o más de las partículas de lactosa tienen menos de 100 micrómetros de diámetro. Opcionalmente, el tamaño de partícula de la lactosa se puede definir por que el 90% o más de las partículas de lactosa tienen menos de 100 - 200 micrómetros en diámetro, y/o el 50% o más de las partículas de lactosa tienen menos de 40 - 70 micrómetros de diámetro. Puede ser que aproximadamente el 3% a aproximadamente el 30% (por ejemplo, aproximadamente el 10%) (en peso o en volumen) de las partículas tengan menos de 50 micrómetros o menos de 20 micrómetros de diámetro. Por ejemplo, sin limitación, una lactosa adecuada de calidad para inhalación es lactosa E9334 (finos al 10%) (Borculo Domo Ingredients, Hanzeplein 25, 8017 JD Zwolle, Países Bajos).

En la composición inhalable en polvo seco, el compuesto de fórmula (I) o sal del mismo puede estar presente por ejemplo en aproximadamente del 0,1% a aproximadamente el 70% (por ejemplo, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 50%, por ejemplo de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 40%, por ejemplo de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 30%) en peso de la composición.

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

*Ejemplo de Formulación en Polvo Seco - Preparación en Mezcla de Lactosa en Polvo Seco*

Utilizando una forma de tamaño reducido, por ejemplo, micronizada del compuesto de fórmula (I) o sal del mismo (por ejemplo, como se prepara en el Ejemplo de Micronización de la presente memoria descriptiva), la mezcla en polvo seco se prepara, por ejemplo, mezclando la cantidad requerida del compuesto/sal (por ejemplo, 10 mg, al 1% p/p) con lactosa de calidad para inhalación que contiene finos al 10% (por ejemplo, 990 mg, al 99%p/p) en un recipiente de Teflon™ (politetrafluoroetano) en un molino de bolas Mikro-dismembrator (pero sin un soporte de bolas) a % de velocidad (aproximadamente 2000 - 2500 rpm) durante aproximadamente 4 horas a cada concentración de mezcla. 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 se proyecta ascendentemente y vibrante lateralmente al cual está unido el recipiente de Teflon™. La vibración del brazo logra la mezcla.

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

Puede lograrse una dilución en serie de la mezcla al 1% p/p, por ejemplo mezclas del 0,1% y 0,3% p/p.

**Dispositivos para inhalación en polvo seco**

Opcionalmente, en particular para composiciones inhalables en polvo seco, una composición farmacéutica para la administración por inhalación puede incorporarse en una pluralidad de recipientes sellados de dosis (por ejemplo, que contienen la composición en polvo seco) montados longitudinalmente en una cinta o banda en el interior de un dispositivo adecuado para inhalación. El recipiente puede romperse o abrirse quitando el revestimiento a demanda y la dosis, por ejemplo de la composición en polvo seco, puede administrarse por inhalación a través de un dispositivo tal como el dispositivo DISKUSTM, distribuido por GlaxoSmithKline. El dispositivo para inhalación DISKUSTM puede ser por ejemplo de manera sustancial como se describe en el documento GB 2.242.134 A. En tal dispositivo se define al menos un recipiente para la composición farmacéutica en forma de polvo (siendo el al menos un recipiente en particular una pluralidad de recipientes sellados de dosis montados longitudinalmente en una cinta o banda) entre dos miembros desprendiblemente sujetos entre sí; el dispositivo comprende: medios que definen una estación de apertura para dicho al menos un recipiente; medios para desprender los miembros separándolos en la estación de apertura para abrir el recipiente; y una salida, que comunica con el recipiente abierto, a través del cual un usuario puede inhalar la composición farmacéutica en forma de polvo del recipiente abierto.

**Pautas de dosificación**

En una composición farmacéutica adecuada para (por ejemplo, adaptadas para) administración tópica externa, por ejemplo una pomada, o una composición de aceite en agua o agua en aceite, el compuesto de la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede estar presente del 0,1% al 10%, tal como del 0,2% al 10% o del 0,2% al 5%, o del 0,5% al 10% o del 0,5% al 5%, o del 1% al 10% o del 1% al 5%, o del 0,5% al 3%, o del 1% al 3% (por ejemplo aproximadamente al 0,5% o en particular aproximadamente al 2%), en peso de la composición (p/p). De forma típica, una composición farmacéutica tópica externa se puede administrar una vez al día, dos veces al día o mas de dos veces al día, a partes externas del cuerpo, por ejemplo a la piel tal como en un sitio de piel enferma. La cantidad administrada normalmente es tal que cubre sustancialmente el sitio de la piel enferma.

Una composición farmacéutica de la invención puede estar por ejemplo en forma de dosis unitaria tal como un comprimido o cápsula para la administración oral, por ejemplo para la administración oral a un ser humano.

En la composición farmacéutica de la invención, una o cada dosis unitaria para administración oral o parenteral puede contener por ejemplo de 0,01 a 3000 mg, tal como de 0,5 a 1000 mg, de un compuesto de la fórmula (I) o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre. Una o cada dosis unitaria para administración nasal o inhalada puede contener por ejemplo de 0,001 a 50 mg, tal como de 0,01 a 5 mg, de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre.

5 Cuando se usa una composición parenteral u oral, un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la invención se puede administrar por ejemplo a un mamífero (por ejemplo, ser humano) en una dosis diaria oral o parenteral de 0,001 mg a 50 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día), por ejemplo de 0,01 a 20 mg/kg/día o de 0,03 a 10 mg/kg/día o de 0,1 a 2 mg/kg/día, del compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre.

10 Cuando se usa una composición parenteral u oral, un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la invención se puede administrar por ejemplo a un mamífero (por ejemplo, ser humano) en una dosis diaria nasal o por inhalación de: 0,0001 a 5 mg/kg/día o de 0,0001 a 1 mg/kg/día, por ejemplo de 0,001 a 1 mg/kg/día o de 0,001 a 0,3 mg/kg/día o de 0,001 a 0,1 mg/kg/día o de 0,005 a 0,3 mg/kg/día, del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre.

15 Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de la invención se pueden administrar por ejemplo a un ser humano en una dosis diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral o parenteral de 0,01 mg a 3000 mg por día o de 0,5 a 1000 mg por día, por ejemplo de 2 a 500 mg por día, o una dosis nasal o para inhalación de 0,001 a 50 mg por día o de 0,01 a 30 mg por día o de 0,01 a 5 mg por día o de 0,02 a 2 mg por día, del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre.

### Combinaciones

20 Los compuestos, sales y/o composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden también utilizarse en combinación con otro agente terapéuticamente activo, por ejemplo, un agonista de  $\beta$ 2-adrenorreceptor, un compuesto anticolinérgico (por ejemplo antagonista del receptor muscarínico (M)), un antihistamínico, un agente antialérgico, un agente antiinflamatorio, un agente antiinfeccioso o un inmunosupresor.

25 La invención proporciona de esta forma, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con otro agente terapéuticamente activo, por ejemplo, un agonista de  $\beta$ 2-adrenorreceptor, un antihistamínico, un antialérgico, un agente antiinflamatorio, un agente antiinfeccioso o un agente inmunosupresor.

30 En una realización particular, el agonista de  $\beta$ 2-adrenorreceptor es salmeterol (por ejemplo, como racemato o un solo enantiómero tal como el enantiómero R), salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol o terbutalina, o una sal del mismo (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable del mismo), por ejemplo la sal xinafoato de salmeterol, la sal sulfato o base libre de salbutamol o la sal fumarato de formoterol. Opcionalmente se usan los agonistas de  $\beta$ 2-adrenorreceptores de acción prolongada, especialmente aquellos que tienen un efecto terapéutico durante un período de 12 - 24 horas tal como salmeterol o formoterol. En particular el agonista de  $\beta$ 2-adrenorreceptor es para la administración por inhalación, por ejemplo, una vez por día y/o para la administración por inhalación simultánea; y en particular, el agonista de  $\beta$ 2-adrenorreceptor puede estar en la forma de tamaño de partícula reducido, por ejemplo como se define en la presente memoria descriptiva. La combinación del agonista de  $\beta$ 2-adrenorreceptor puede ser por ejemplo para el tratamiento y/o profilaxis de la COPD o asma. El salmeterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo xinafoato de salmeterol, se administra de forma adecuada a seres humanos en una dosis para inhalación de 25 a 50 microgramos dos veces por día (medido como la base libre).

40 Ejemplos de los agonistas de  $\beta$ 2-adrenorreceptores de acción prolongada que se podrían usar incluyen aquellos descritos en los documentos WO 02/066422A, WO 03/024439, WO 02/070490 y WO 02/076933.

Ejemplos particulares de los agonistas de  $\beta$ 2-adrenorreceptores descritos en el documento WO 02/066422 incluyen:

3-(4-{{6-{{(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil}oxi}butil) bencenosulfonamida y 3-(3-{{17-{{(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-hidroximetil]fenil]etil}-amino)heptil}oxi}propil)bencenosulfonamida.

45 Un ejemplo particular de agonista de  $\beta$ 2-adrenorreceptores descrito en el documento WO 03/024439 es:

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

Una anti-histamina que se puede usar en una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal puede ser por ejemplo, para administración oral (por ejemplo en forma de una composición combinada tal como un comprimido combinado), y puede ser para el tratamiento y/o profilaxis de rinitis alérgica. Los ejemplos de anti-histaminas incluyen metapirileno, o antagonistas H1 tal como cetiricina, loratadina (por ejemplo, Clarityn™), desloratadina (por ejemplo, Clarinex™) o fexofenadina (por ejemplo, Allegra™).



La invención también proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un compuesto anticolinérgico, por ejemplo un antagonista del receptor muscarínico (M) tal como un antagonista del receptor M1, M2, M1/M2 o M3, en particular de un antagonista del receptor M3, tal como un antagonista del receptor M3 que antagoniza selectivamente (por ejemplo, antagoniza 10 veces o más energicamente) el receptor M3 sobre el receptor M1 y/o M2. Para combinaciones de compuestos anticolinérgicos/antagonistas del receptor muscarínico (M) con inhibidores de PDE4, véase 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 estas publicaciones dadas en los ejemplos de: compuestos anticolinérgicos / antagonistas del receptor muscarínico que pueden utilizarse con los compuestos de fórmula (I) o sus 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 una sal de tiotropio (por ejemplo, bromuro de tiotropio); véase por ejemplo el documento EP 418 716 A1 de tiotropio.

El compuesto anticolinérgico o antagonista del receptor muscarínico (M), por ejemplo antagonista del receptor M3, puede ser por ejemplo para la administración por inhalación, en particular en forma de tamaño de partícula reducido por ejemplo como se define en la presente memoria descriptiva. En una realización opcional, tanto el antagonista del receptor muscarínico (M) como el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo son para la administración por inhalación. Por ejemplo, el compuesto anticolinérgico o antagonista del receptor muscarínico y el compuesto de fórmula (I) o su sal son de forma opcional para la administración simultánea. La combinación del antagonista del receptor muscarínico es de forma opcional para el tratamiento y/o profilaxis de la COPD.

Otras combinaciones posibles incluyen, por ejemplo, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con otro agente antiinflamatorio tal como un corticosteroide antiinflamatorio; o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) tal como un antagonista de leucotrieno (por ejemplo, montelukast), un inhibidor de iNOS, un inhibidor de triptasa, un inhibidor de elastasa, un antagonista de beta-2 integrina, un agonista de adenosina 2a, un antagonista de CCR3, o un inhibidor de 5-lipooxigenasa; o un agente antiinfeccioso (por ejemplo, un antibiótico o un antiviral). Un inhibidor de iNOS puede ser por ejemplo para la administración oral. Los ejemplos de inhibidores de iNOS adecuados (inhibidores inducibles de óxido nítrico sintasa) incluyen aquellos descritos en los documentos WO 93/13055, WO 98/30537, WO 02/50021, WO 95/34534 y WO 99/62875.

Ejemplos de combinaciones, en particular para administración tópica externa (por ejemplo frente a dermatitis atópica), incluyen por ejemplo, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un inmunosupresor, por ejemplo, un inhibidor de calcinerium tal como pimecrolimus o tacrolimus. El inmunosupresor puede ser en particular un inmunosupresor administrable externa y tópicamente tal como pimecrolimus (por ejemplo, pimecrolimus a una concentración aproximadamente al 1% p/p en una composición tópica tal como una crema, y/o por ejemplo, Elidel™) o tacrolimus (por ejemplo, tacrolimus a una concentración desde aproximadamente el 0,03% hasta aproximadamente el 0,1 % p/p en una composición tópica tal como una pomada, y/o por ejemplo Protopic™). El inmunosupresor administrable externa y tópicamente se puede administrar o es administrable en una composición externa - tópica por separado del compuesto o sal de la invención, o puede estar contenido con el compuesto de la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable en una composición administrable externa y tópicamente combinada.

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 sal de la invención junto con un agente antiinfeccioso, el agente antiinfeccioso puede incluir (por ejemplo ser) un antibacteriano administrable externa y tópicamente, tal como mupiricina o una sal del mismo (por ejemplo sal de calcio de mupiricina) (por ejemplo Bactroban™) o antibacteriano pleuromutilina administrable externa y tópicamente, (por ejemplo retapamulina o una sal del mismo, que puede estar presente en aproximadamente el 1% p/p en peso de una composición farmacéutica administrable externa y tópicamente, tal como una pomada). De forma alternativa o adicional, para administración tópica externa, el agente antiinfeccioso puede incluir un antifúngico administrable externa y tópicamente tal como clotrimazol, clotrimazol o cetoconazol.

Para la administración tópica externa, por ejemplo frente a dermatitis atópica se puede usar opcionalmente una combinación con un compuesto anti-picazón.

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 profilaxis del asma, la COPD o la rinitis alérgica), entonces de forma opcional el corticosteroide antiinflamatorio es propionato de fluticasona (por ejemplo, véase la Patente de los Estados Unidos 4,335,121), beclometasona, éster de 17-propionato de beclometasona, éster de 17,21-dipropionato de beclometasona, dexametasona o un éster del mismo, mometasona o un éster del mismo (por ejemplo, fuorato de mometasona), ciclesonide, budesonida, flunisolida, o un compuesto

como se describe en el documento WO 02/12266 A1 (por ejemplo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 en la presente memoria descriptiva), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. Si el corticosteroide antiinflamatorio es un compuesto como se describe en el documento WO 02/12266 A1, entonces puede ser por ejemplo el Ejemplo 1 en la presente memoria descriptiva {que es S-fluorometiléster del ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-17 $\alpha$ -[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico} o el Ejemplo 41 en la presente memoria descriptiva [que es S-fluorometiléster del ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonyl)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotioico}, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. El corticosteroide antiinflamatorio puede ser por ejemplo para la administración intranasal o por inhalación. El propionato de fluticasona se puede usar por ejemplo para la administración por inhalación a un ser humano; por ejemplo ya sea (a) en una dosis de 250 microgramos una vez por día o (b) en una dosis de 50 a 250 microgramos dos veces por día.

También se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agonista de  $\beta$ 2-adrenorreceptor y un corticosteroide antiinflamatorio, por ejemplo como se describe en el documento WO 03/030939 A1. De preferencia esta combinación es para el tratamiento y/o profilaxis del asma, COPD o rinitis alérgica. El agonista de  $\beta$ 2-adrenorreceptor y/o el corticosteroide antiinflamatorio pueden ser como se describió anteriormente y/o como se describe en el documento WO 03/030939 A1. En esta combinación "triple", el agonista de  $\beta$ 2-adrenorreceptor 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.

Las combinaciones mencionadas anteriormente pueden convenientemente presentarse para uso en la forma de una composición farmacéutica y de esta forma una composición farmacéutica que comprende una combinación como se definió anteriormente junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables representa un aspecto adicional de la invención.

Los compuestos individuales de tales combinaciones pueden administrarse ya sea de manera secuencial o simultánea en composiciones farmacéuticas separadas o combinadas.

En una realización, la combinación como se define en la presente memoria descriptiva puede ser para la administración por inhalación simultánea y se dispone en un dispositivo de combinación para inhalación. Tal dispositivo de combinación para inhalación es otro aspecto de la invención. Tal dispositivo de combinación para inhalación puede comprender una composición farmacéutica combinada para administración por inhalación simultánea (por ejemplo, composición de polvo seco), la composición que comprende todos los compuestos individuales de la combinación, e incorporándose la composición en una pluralidad de recipientes sellados de dosis montados longitudinalmente en una cinta o banda en el interior del dispositivo de inhalación, pudiendo los recipientes romperse o abrirse quitando el revestimiento a demanda; por ejemplo tal dispositivo para inhalación puede ser sustancialmente como se describe en el documento GB 2.242.134 A (DISKUS<sup>TM</sup>) y/o como se ha descrito anteriormente. Alternativamente, el dispositivo de combinación para inhalación puede ser de tal manera que los compuestos individuales de la combinación sean administrables de manera simultánea pero se almacenen de manera separada (o se almacenen completa o parcialmente por separado para combinaciones triples), por ejemplo en composiciones farmacéuticas separadas, por ejemplo como se describe en el documento PCT/EP03/00598 presentada el 22 de enero del 2003 y publicada como el documento WO 03/061743 A1 (por ejemplo, como se describe en las reivindicaciones de la misma, por ejemplo la reivindicación 1).

La invención también proporciona un procedimiento para preparar una combinación como se define en la presente memoria descriptiva, comprendiendo el procedimiento

(a) preparar una composición farmacéutica separada para la administración de los compuestos individuales de la combinación ya sea de manera secuencial o simultánea, o

(b) preparar una composición farmacéutica combinada para la administración de los compuestos individuales de la combinación de manera simultánea,

en donde la composición farmacéutica comprende la combinación junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona una combinación como se define en la presente memoria descriptiva, preparada por un procedimiento como se define en la presente memoria descriptiva.

### **Procedimientos Experimentales Biológicos**

#### **Procedimientos de ensayo primarios de PDE 3, PDE 4B, PDE 4D, PDE 5, PDE 6**

La actividad de los compuestos o sales se puede medir en los procedimientos de ensayo mostrados más adelante.

Algunos de los ejemplos descritos en la presente memoria descriptiva y abarcados en la invención son inhibidores selectivos de PDE4, es decir, inhiben PDE4 (por ejemplo, PDE4B) más fuertemente que inhiben PDE3 y/o más fuertemente de lo que inhiben PDE5 y/o más fuertemente de lo que inhiben PDE6. También se reconoce que dicha selectividad no es esencial para la invención.

## 5 Fuentes de enzimas PDE y referencias de bibliografía

PDE4B recombinante humano, en particular la variante de corte y empalme 2B del mismo (HSPDE4B2B), se describe en el documento WO 94/20079 y también en M.M. McLaughlin y col., "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, el PDE4B recombinante humano se describe como expresado en la cepa GL62 de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* deficiente en PDE, por ejemplo después de la inducción por adición de 150  $\mu$ M  $\text{CuSO}_4$ , y se describen fracciones de sobrenadantes de 100.000 x g de lisados celulares de levadura para usar en la recogida de la enzima PDE4B.

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

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

PDE3 se puede purificar de la aorta de bovino como 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.

PDE6 se puede purificar de la retina de bovino como 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 y col. "Purification of bovine retinal cGMP phosphodiesterase", Methods in Enzymology, 1994, 238, 3-12; y/o D. Srivastava y col. "Effects of magnesium on cyclic GMP hydrolysis by the bovine retinal rod cyclic GMP phosphodiesterase", Biochem. J., 1995, 308, 653-658.

### Inhibición de la actividad de PDE 3, PDE4B, PDE 4D, PDE 5 o PDE 6: Ensayo de Proximidad de Centelleo Radioactivo (SPA)

La capacidad de los compuestos para inhibir la actividad catalítica en PDE4B o 4D (recombinante humano), PDE3 (de la aorta de bovino) o PDE5 (recombinante humano) o PDE6 (de la retina de bovino) se puede determinar opcionalmente por Ensayo de Proximidad de Centelleo (SPA) en formato de 96 pocillos.

Los compuestos experimentales (en forma de una solución en DMSO, de forma adecuada aproximadamente 2 microlitros ( $\mu$ l) de volumen de la solución de DMSO) se preincubaron a temperatura ambiente (temperatura ambiente, por ejemplo 19-23°C) en placas Wallac Isoplates (código 1450-514) con la enzima PDE en tampón Tris-HCl 50 mM de pH 7,5,  $\text{MgCl}_2$  8,3 mM, EGTA 1,7 mM, al 0,05% (p/v) de albúmina de suero bovino durante 10-30 minutos (normalmente 30 minutos). La concentración de la enzima se ajustó de modo que se producía no más del 20% de hidrólisis del sustrato definido más adelante en pocillos control sin compuesto, durante la incubación. Para ensayos de PDE3, PDE4B y PDE4D, se agregó fosfato de [5',8- $^3\text{H}$ ]Adenosina 3',5'-cíclico (Amersham Pharmacia Biotech, código TRK.559; o Amersham Biosciences UK Ltd, Pollards Wood, Chalfont St Giles, Buckinghamshire HP8 4SP, Reino Unido) para dar 0,05 uCi por pocillo y aproximadamente 10 nM de concentración final. Para el ensayo de PDE5 y PDE6 se agregó fosfato de [8- $^3\text{H}$ ]Guanosina 3',5'-cíclico (Amersham Pharmacia Biotech, código TRK.392) para dar 0,05 uCi por pocillo y aproximadamente 36 nM de concentración final. Las placas que contienen la mezcla de ensayo, de forma adecuada aproximadamente 100  $\mu$ l de volumen de la mezcla de ensayo, se mezclaron en un agitador orbital durante 5 minutos y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron perlas SPA con fosfodiesterasa (Amersham Pharmacia Biotech, código RPNQ 0150) (aproximadamente 1 mg por pocillo) para terminar el ensayo. Las placas se sellaron y se agitaron y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante de 35 minutos a 1 hora (de forma adecuada 35 minutos) para dejar asentarse las perlas. El producto radioactivo ligado se midió utilizando un contador de centelleo Microbeta WALLAC TRILUX 1450. Para las curvas de inhibición, se ensayaron 10 concentraciones (1,5 M - 30  $\mu$ M) de cada compuesto. Las curvas se analizaron utilizando el programa ActivityBase y XLfit (ID Business Solutions Limited, 2 Ocean Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7QB, Reino Unido). Se expresaron los resultados como valores  $\text{pIC}_{50}$ .

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

### Inhibición de la actividad de PDE4B o PDE4D: Ensayo de Polarización por Fluorescencia (FP)

La capacidad de los compuestos para inhibir la actividad catalítica en PDE4B (recombinante humano) o PDE4D (recombinante humano) se determinó por el ensayo de Polarización por Fluorescencia (FP) IMAP (IMAP Explores kit, disponible de Molecular Devices Corporation, Sunnydale, CA, Estados Unidos; código de Molecular Devices: R8062) en formato de 384 pocillos.

- 5 El ensayo de FP de IMAP es capaz de medir la actividad de PDE en un formato de ensayo no radioactivo, homogéneo. El ensayo de FP utiliza la capacidad de cationes de metal trivalentes inmovilizados, revestidos en nanopartículas (perlas diminutas), para unir el grupo fosfato de FI-AMP que se produce en la hidrólisis de monofosfato de adenosina cíclico marcada con fluoresceína (FI) (FI-cAMP) a la forma de FI-AMP no cíclico. La FI-cAMP no se une sustancialmente. La unión del producto de FI-AMP a las perlas (revestidas con los cationes trivalentes inmovilizados) retarda la rotación del FI-AMP unido y conduce a un aumento en la relación de polarización por fluorescencia de luz paralela a perpendicular. La inhibición del PDE reduce/inhíbe este aumento de señal.

- 15 Los compuestos experimentales (volumen pequeño, por ejemplo aproximadamente 0,5 a 1 microlitros (µl), de forma adecuada aproximadamente 0,5 µl, de la solución en DMSO) se preincubaron a temperatura ambiente (temperatura ambiente, por ejemplo 19-23°C) en placas de microtitulación de 384 pocillos negras (suministrador: NUNC, código 262260) con la enzima PDE en tampón Tris-HCl 10 mM de pH 7,2, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, al 0,1% (p/v) de albúmina de suero bovino, y NaN<sub>3</sub> al 0,05% durante 10-30 minutos. El nivel de la enzima se fijó por experimentación de modo que la reacción era lineal por toda la incubación. Se agregó fosfato de adenosina 3',5'-cíclico de fluoresceína (de Molecular Devices Corporation, código de Molecular Devices: R709) para dar aproximadamente una concentración final de 40 nM (volumen de ensayo final normalmente de aproximadamente 20-40 µl, de forma adecuada aproximadamente 20 µl). Se mezclaron placas en un agitador orbital durante 10 segundos y se incubaron a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se agregó reactivo de unión IMAP (como se describió anteriormente, de Molecular Devices Corporation, código de Molecular Devices: R7207) (60 µl de una dilución de 1 en 400 en tampón de unión de la solución madre del kit) para finalizar el ensayo. Las placas se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. La relación de Polarización por Fluorescencia (FP) de luz paralela a perpendicular se midió utilizando un lector de placas Analyst™ (de Molecular Devices Corporation). Para las curvas de inhibición, se ensayaron 10 concentraciones (1,5 nM - 30 µM) de cada compuesto. Las curvas se analizaron utilizando el programa ActivityBase y XLfit (ID Business Solutions Limited, 2 Ocean Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7QB, Reino Unido). Se expresaron los resultados como valores pCI50.

- 30 En el ensayo de FP, todos los reactivos se administraron utilizando 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 utilizando los ensayos de SPA y FP pueden diferir ligeramente.

- 35 Los datos biológicos obtenidos para algunos de los Ejemplos (actividad inhibidora de PDE4B, ya sea como una lectura (n = 1) o como un promedio de 2 o más (n = 2 o más)) son generalmente como sigue, basados en las mediciones solamente, generalmente usando ensayos SPA y/o FP generalmente como se describe anteriormente o generalmente análogos a los descritos anteriormente. En cada uno de los ensayos SPA y FP, la exactitud absoluta de la medición no es posible, y las lecturas dadas son generalmente exactas solamente hasta aproximadamente ± 0,5 de una unidad log, dependiendo del número de lecturas hechas y promediadas:

Números de Ejemplo	PDE4B pCI50 (±aproximadamente 0,5)
77, 88, 93, 108, 120, 124, 125, 138, 146, 150, 151, 154, 155, 156, 158, 169, 173, 177,	aproximadamente 9,0 a aproximadamente 9,9
187, 189, 191, 192, 195, 196, 198, 200, 202, 203, 206, 214, 216, 218, 219, 225, 226,	
227, 228, 229, 231, 234, 237, 238, 239, 249, 259, 266, 279, 282, 283, 284, 286, 287,	
289, 290, 300, .301, 307, 308, 309, 310, 312, 313, 314, 318, 319, 322, 324, 325, 326,	
331, 334, 335, 336, 337, 341, 343, 344, 346, 347, 348 y 349	
116, 147, 148, 149, 153, 157, 159, 160, 161, 174, 175, 176, 178, 179, 180, 182, 183,	aproximadamente 10,0 a aproximadamente 11,0
184, 185, 186, 188, 190, 193, 194, 199, 204, 205, 207, 208, 209, 210,	

Números de Ejemplo	PDE4B pCI50 (±aproximadamente 0,5)
211, 212, 220, 232, 233, 235, 236, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 280, 281, 285, 288, 302, 303, 304, 305, 306, 311, 315, 316, 317, 323, y 339	

Una amplia mayoría de o sustancialmente todos los Ejemplos (incluyendo los ejemplos de referencia) se han probado para detectar la inhibición de PDE4B, la mayor parte usando el ensayo de FP generalmente como se describe anteriormente o generalmente análogos a los descritos anteriormente.

- 5 Una amplia mayoría de o sustancialmente todos los Ejemplos (excluyendo los ejemplos de referencia) analizados tienen actividades inhibitoras de PDE4B en el intervalo de pCI<sub>50</sub> = aproximadamente 6,4 (± aproximadamente 0,5) a aproximadamente 9,1 (± aproximadamente 0,5).

También se han analizado solamente unos Ejemplos seleccionados de los analizados para PDE4B, en una base opcional, para uno o más de: inhibición de PDE3, PDE5 o PDE6, por ejemplo usando los ensayos arriba descritos u otros.

- 15 *Emesis*: Algunos inhibidores conocidos de PDE4 pueden provocar emesis y/o náuseas en mayor o menor grado, especialmente después de la exposición sistémica por ejemplo después de la administración oral (véase, por ejemplo, Z. Huang y col., Current Opinion in Chemical Biology, 2001, 5: 432 - 438, véase especialmente las páginas 433-434, véase en especial las páginas 433 y 434 y referencias citadas en ellas). Por lo tanto, sería preferible, pero no esencial, si un compuesto o sal inhibidor de PDE4 de la invención provocara solamente efectos secundarios eméticos tratables o limitados, por ejemplo después de la administración tópica externa, parenteral u oral. Los efectos secundarios eméticos pueden por ejemplo medirse por el potencial emetogénico del compuesto o de la sal cuando se administra a hurones; por ejemplo se puede medir el tiempo de inicio, grado, frecuencia y/o duración del vómito, arcadas y/o retorcimiento en hurones después de la administración oral o parenteral del compuesto o sal.
- 20 Véase por ejemplo el Ensayo 4 In vivo en adelante para un procedimiento de medición opcional para un efecto antiinflamatorio, efectos secundarios eméticos y el índice terapéutico (TI) en el hurón. Véase también por ejemplo A. Robichaud y col., "Emesis induced by inhibitors of [PDE IV] in the ferret", Neuropharmacology, 1999, 38, 289 - 297, erratum Neuropharmacology, 2001, 40, 465 - 465. Sin embargo, opcionalmente, los efectos secundarios y el índice terapéutico (TI) después de la administración oral en ratas pueden medirse convenientemente por monitorización del comportamiento alimenticio de pica de ratas después de la administración del compuesto o sal de la invención (véase el Ensayo 2 In Vivo más adelante).

#### Otros ensayos in vitro opcionales:

##### ***Inhibición de la producción de TNF- $\alpha$ TNF-alfa) en ensayo de PBMC humanas (células mononucleares periféricas sanguíneas (tecnología MSD)***

- 30 Este es un análisis suplementario opcional.

Se preparó una placa de 96 pocillos (96 MicroWell™ Plates Nunclon™  $\Delta$ - High Flange Design, Fisher Scientific UK, Bishop Meadow Road, Loughborough LE 11 5 RG, Leicestershire, UK) añadiendo inicialmente a la columna 1 aproximadamente 10 mM del compuesto experimental disuelto en DMSO. Para un compuesto más potente, se puede usar una solución más diluida en DMSO. El compuesto se diluyó adicionalmente con DMSO en las columnas 2 a 9 por medio de 8 diluciones sucesivas de 3 veces usando el Biomek® FX Laboratory Automation Workstation (Beckman Coulter, Inc., 4300 N. Harbor Boulevard; P.O. Box 3100, Fullerton, CA 92834-3100 EE.UU.). La columna 10 se usa en forma de control negativo de DMSO (Señal Alta, 0% de respuesta), mientras que la columna 11, que contiene 10 mM del inhibidor de PDE4 roflumilast, se usa en forma de control positivo (Señal Baja, 100% de respuesta). Aproximadamente 1 ml (aproximadamente 1  $\mu$ l) del compuesto se transfiere a la placa del compuesto usando el Biomek® FX.

Las células PBMC (células mononucleares periféricas sanguíneas) se prepararon a partir de sangre heparinizada

humana (usando heparina sódica al 1% v/v 10001 U/ml libre de Endotoxina, Leo Laboratories Ltd., Cashel Road, Dublín 12. Irlanda, Cat N°: PL0043/0149) de voluntarios normales usando el sistema Histopaque®-1077 de Accuspin™ System esencialmente (Sigma-Aldrich Company Ltd., The Old Brickyard New Rd, Gillingharn Dorset SP8 4XT). Aproximadamente 20 ml de sangre se recubrió sobre 15ml Histopaque® en tubos Accuspin™. El tubo se  
 5 centrifugó después a aproximadamente 800 g durante aproximadamente 20 minutos. Las células se recogieron de la interfaz, se lavaron por centrifugación (aproximadamente 1300 g, aproximadamente 10 minutos) y se volvieron a suspender en medio RPMI1640 (medio RPMI1640 bajo en endotoxinas, Cat. N°: 31870 - 025, Invitrogen Corporation Invitrogen Ltd, 3 Fountain Drive, Inchinnan Business Park, Paisley PA4 9RF, RU) que contiene suero fetal bovino al 10%, L-glutamina al 1% (Invitrogen Corporation, Cat. N°: 25030024) y penicilina / estreptomycin al 1% (Invitrogen  
 10 Corporation, Cat. N°: 15140 - 122). Las células viables se contaron por tinción con azul triptano y se diluyeron a  $1 \times 10^6$  células viables/ml. Aproximadamente 50 ml (aproximadamente 50  $\mu$ l) de células diluidas y aproximadamente 75 ml (aproximadamente 75  $\mu$ l) de LPS (aproximadamente 1 ng/ml final; Sigma Cat. No: L-6386) se añadieron a la placa del compuesto, que se incubó después a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5%, durante 20 horas.

El sobrenadante se retiró y se determinaron las concentraciones de TNF- $\alpha$  por medio de ensayo de electroquimioluminiscencia usando tecnología Meso Scale Discovery (MSD) (Meso Scale Discovery, 9238 Gaither Road, Gaithersburg, Maryland 20877, EE.UU). Véase el "Ensayo TNF- $\alpha$  (TNF-alfa) MSD" descrito a continuación para detalles típicos.

Los resultados se pueden expresar como valores pCI50 para la inhibición de la producción de TNF- $\alpha$  (TNF-alfa) en PBMC, y debería apreciarse que estos resultados se pueden someter a variabilidad o error.

20 ***Inhibición de la producción de TNF- $\alpha$  (TNF-alfa) en ensayo de PBMC humanas (células mononucleares periféricas sanguíneas) (tecnología IGEN)***

Este es un análisis suplementario opcional.

Los compuestos experimentales se prepararon en forma de una solución madre aproximadamente 10 mM en DMSO y se preparó una serie de dilución en DMSO con 8 diluciones sucesivas de 3 veces, ya sea directamente de la  
 25 solución madre 10 mM o ya sea de una solución más diluida en DMSO. El compuesto se añade a las placas de ensayo usando un robot de manejo de líquidos Biomek Fx.

Las células PBMC (células mononucleares periféricas sanguíneas) se prepararon a partir de sangre heparinizada humana de voluntarios normales por centrifugación con histopaque a aproximadamente 1000 g durante  
 30 aproximadamente 30 minutos. Las células se recogieron de la interfaz, se lavaron por centrifugación (aproximadamente 1300 g, aproximadamente 10 minutos) y se volvieron a suspender en tampón de ensayo (RPMI1640 que contiene suero fetal bovino al 10%, L-glutamina al 1% y penicilina / estreptomycin al 1% en  $1 \times 10^6$  células/ml. Aproximadamente 50 ml (aproximadamente 50  $\mu$ l) de la células se añadieron a pocillos de microtítulos que contienen aproximadamente 0,5 o aproximadamente 1,0 ml ( $\mu$ l) de de una solución de compuesto diluido de forma apropiada. Aproximadamente 75 ml ( $\mu$ l) de LPS (lipopolisacárido) (aproximadamente 1 ng/ml final) se añadió y  
 35 las muestras se incubaron a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5%, durante 20 horas. El sobrenadante retiró y se determinaron las concentraciones de TNF- $\alpha$  por medio de ensayo de electroquimioluminiscencia usando tecnología IGEN o por ELISA (véase a continuación).

Los resultados se pueden expresar como valores pCI50 para la inhibición de la producción de TNF- $\alpha$  (TNF-alfa) en PBMC, y debería apreciarse que estos resultados se pueden someter a variabilidad o error.

40 ***Inhibición de la producción de TNF- $\alpha$  (TNF-alfa) en sangre humana entera***

Este es un análisis suplementario opcional, por ejemplo para los inhibidores de PDE4 potencialmente administrables por vía oral. También, como el ensayo puede medir los efectos de los inhibidores de PDE4 después de la pérdida por  
 45 unión de proteínas, también puede que sea relevante para los inhibidores de PDE4 administrables externa y tópicamente ya que la pérdida de la unión de proteínas del compuesto es posible durante el transporte a través de la piel.

Los compuestos experimentales se prepararon en forma de solución madre 10 mM en DMSO y se preparó una serie de dilución en DMSO con 8 diluciones sucesivas de 3 veces, sea directamente de la solución madre 10 mM o ya sea de una solución más diluida en DMSO. El compuesto se añade a las placas de ensayo usando un robot de manejo de líquidos Biomek Fx.

50 La sangre heparinizada extraída de voluntarios normales se administró (aproximadamente 100 ml = aproximadamente 100  $\mu$ l) en pocillos de placas de microtítulos que contienen aproximadamente 0,5 o aproximadamente 1,0 ml ( $\mu$ l, microlitros) de una solución del compuesto experimental apropiadamente diluida. Después de aproximadamente 1 hora de incubación a aproximadamente 37°C, CO<sub>2</sub> al 5%, se añadió

aproximadamente 25 ml (aproximadamente 25  $\mu$ l) de solución de LPS (lipopolisacárido) (*S. typhosa*) en RPMI 1640 (que contiene L-glutamina al 1% y penicilina / estreptomycin al 1%) (aproximadamente 50 ng/ml final). Las muestras se incubaron a aproximadamente 37°C, CO<sub>2</sub> al 5%, durante aproximadamente 20 horas, y se añadió aproximadamente 100 ml (aproximadamente 100  $\mu$ l) de solución salina fisiológica (NaCl al 0,138%), y se recogió el plasma diluido usando un robot de manejo de líquidos Platemate o Biomek FX después de la centrifugación a 5 aproximadamente 1300 g durante aproximadamente 10 min. El contenido de TNF- $\alpha$  en plasma se determinó por ensayo de electroquimioluminiscencia usando la tecnología MSD (véase a continuación), la tecnología IGEN (véase a continuación) o por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) (véase a continuación).

Los resultados se pueden expresar como valores pCI50 para la inhibición de la producción de TNF- $\alpha$  (TNF-alfa) en sangre humana entera, y debería apreciarse que estos resultados se pueden someter a variabilidad o error.

#### **Ensayo de TNF- $\alpha$ (TNF-alfa) con MSD**

Usando el Biomek FX, 25 ml (25  $\mu$ l) de Diluyente de Ensayo de Citoquinas en Suero Humano de MSD (Meso Scale Discovery, 9238 Gaither Road, Gaithersburg, Maryland 20877) se añadió a una placa de 96 pocillos High-Bind MSD pre-recubierta con anticuerpos de captura anti-hTNF alfa (MA6000) y después se incubó durante 24 horas a 4°C para evitar la unión no específica. Aproximadamente 20 ml ( $\mu$ l) de sobrenadante de la placa de PBMC o 15 aproximadamente 40 ml ( $\mu$ l) de sobrenadante de la placa de sangre entera (WB) se transfirieron después de las columnas 1 - 11 a las columnas 1 - 11 de la placa MSD usando el Biomek FX. Aproximadamente 20 ml ( $\mu$ l) del patrón de TNF- $\alpha$  (Cat. Nº. 210-TA; R&D Systems Inc., 614 McKinley Place NE, Minneapolis, MN 55413, EE.UU) se añadió a la columna 12 de la placa MSD para general una curva de calibración de patrón (aproximadamente de 0 a 20 30000 pg/ml final).

Para el ensayo de sangre entera, se lavaron 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 añadió aproximadamente 40 ml ( $\mu$ l) de anticuerpo sulfo-TAG diluido (aproximadamente 1 mg / ml final). Las placas de agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora, y las placas se volvieron a lavar otra vez como anteriormente. Se añadió aproximadamente 150 ml 25 ( $\mu$ l) de tampón de lectura T (2X) a las placas que después se leyeron en un MSD Sector 6000.

Para el ensayo de PBMC, se añadió aproximadamente 20 ml ( $\mu$ l) de anticuerpo sulfo-TAG diluido (aproximadamente 1 mg/ml final) a cada pocillo, y las placas / pocillos se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Finalmente, se añadió aproximadamente 90 ml ( $\mu$ l) de tampón de lectura P MSD (diluido a 2,5 veces con agua destilada) y las placas se leyeron en un MSD Sector 6000.

#### 30 **Análisis de datos**

El análisis de datos se llevó a cabo con modulo Activity Base/XC50 (ID Business Solutions Ltd., 2 Occam Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey, GU2 7QB RU). Los datos se normalizaron y expresaron en forma de % de inhibición usando la fórmula  $100 \cdot ((U-C1)/(C2-C1))$  en la que U es el valor desconocido, C1 es la media de pocillos de control (columna 10) con señal alta (0%), y C2 es la media de pocillos de control (100%) (columna 11) con señal 35 baja. El ajuste de la curva se realizar con la siguiente ecuación:  $y = A + ((B-A)/(1+(10^x/10^C)^D))$ , en la que A es la respuesta mínima, B es la respuesta máxima, C es el log 10 (CI<sub>50</sub>), y D es la pendiente de Hill. Los resultados para cada compuesto se registran como valores pCI<sub>50</sub> (-C en la ecuación anterior).

#### **Ensayo de TNF- $\alpha$ (TNF-alfa) con IGEN**

Aproximadamente 50 ml de sobrenadante de placas de ensayo o bien de sangre entera o bien de PBMC se transfirió 40 a una placa de polipropileno de 96 pocillos. Cada placa también contenía un curva de patrón TNF- $\alpha$  (aproximadamente de 0 a 30000 pg/ml: R+D Systems, 210-TA). Aproximadamente 50 ml ( $\mu$ l) de anticuerpo anti-TNF- $\alpha$  de estreptavidina/biotinilada, mezcla, aproximadamente 25 ml rutenio marcado anti-TNF- $\alpha$  monoclonal y aproximadamente 100 ml de PBS que contiene albúmina de suero bovino al 0,1% se añaden a cada pocillo y las placas se sellan y se agitan durante aproximadamente 2 horas antes de ser leídas en un instrumento IGEN.

#### 45 **Ensayo de TNF- $\alpha$ (TNF-alfa) con ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas)**

TNF- $\alpha$  humano se puede ensayar usando un kit de ensayo comercial (AMS Biotechnology, 211-90-164-40) de acuerdo con las instrucciones del fabricante pero con curvas de calibración de TNF- $\alpha$  preparadas usando Pharmirigen TNF- $\alpha$  (cat. Nº 555212).

#### **Ensayos biológicos in vivo**

50 El ensayo de inhibición enzimática de PDE4B in vitro descrito anteriormente o ensayos generalmente similar o generalmente análogos debería considerarse que es el análisis primario de la actividad biológica. Sin embargo, algunos análisis biológicos in vivo adicionales, que son solamente opcionales, y que no son una medición esencial

de la actividad, eficacia o efectos secundarios, y no se han llevado a cabo necesariamente, se describen más adelante.

#### **Ensayo in vivo A:**

#### **Actividad de compuestos aplicados tópicamente en un modelo de cerdo de dermatitis atópica: Efecto de los compuestos, aplicados por administración tópica a la piel, en la respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado (DTH) inducida por dinitrofluorobenceno (DNFB) en cerdos**

##### *Diseño del estudio general:*

El modelo DTH (hipersensibilidad de tipo retardado) de cerdo de hipersensibilidad de contacto utiliza la respuesta inflamatoria mediada por Th2 en la piel del cerdo para imitar la patología de dermatitis atópica en seres humanos. El modelo mide el efecto anti-inflamatorio potencial de los compuestos, aplicados tópicamente a la piel, en la respuesta DTH (hipersensibilidad de tipo retardado) aguda en cerdos Yorkshire machos castrados.

En general, en el ensayo los cerdos (cerdos Yorkshire domésticos, de 15 - 18 kg en el momento de la sensibilización, machos castrados) se sensibilizan por aplicación tópica de aproximadamente dinitrofluorobenceno (DNFB) al 10% (p/v) disuelto en DMSO:acetona:aceite de oliva (aproximadamente 1:5:3) (aproximadamente 40 mg DNFB, solución total de 400 microlitros) a los oídos (externo) e ingle (interna) en los días 12 y 5. Después los cerdos se expusieron con aproximadamente DNFB al 0,6% (p/v) aplicado a sitios aleatorios en el lomo rasurado de los cerdos (aproximadamente 90 microgramos/sitio; los sitios se identifican y se numeran en cuadrículas hechas con rotulador).

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

Después de 24 horas y 48 horas después del tratamiento, los sitios del experimento se evaluaron visualmente para detectar la intensidad y grado de eritema midiendo el diámetro de la reacción en su punto más ancho y puntuaciones de 0 a 4 para cada intensidad de eritema y grado de eritema. La induración (una medida de hinchazón) también se puntuó de 0 a 4. Las puntuaciones para la intensidad de eritema, grado de eritema e induración se designan de acuerdo con los siguientes criterios: *Intensidad de eritema*: 0 = normal, 1 = mínima, apenas visible, 2 = suave, 3 = moderada, 4 = grave. *Grado de eritema* (no elevado): 0 = sin edema, 1 = máculas de tamaño de cabeza de alfiler, 2 = máculas de tamaño de una lenteja, 3 = máculas confluentes, 4 = difusas por todo el sitio. *Induración* (palpable): 0 = normal, 1 = nódulos de tamaño de cabeza de alfiler, 2 = nódulos pastosos de tamaño de una lenteja, 3 = nódulos firmes confluentes, 4 = lesión dura difusa. La puntuación visual sumada a las aproximadamente 24 y 48 horas incluye la puntuación individual para cada intensidad de eritema, grado de eritema e induración; por lo que la puntuación máxima sumada para cada sitio sería 12. Las puntuaciones sumadas elevadas generalmente indican una respuesta inflamatoria alta. Las puntuaciones visuales se someten a algo de imprecisión / error.

Se calculan las diferencias en la puntuación sumada entre los sitios de tratamiento y control (placebo) adyacentes en las cuadrículas (véase el diseño experimental para más detalles). Entonces se utiliza este valor de diferencia para determinar el porcentaje de inhibición comparado con la puntuación sumada para los sitios de control (placebo.) Cuando más negativo es el valor de diferencia, más grande será la inhibición calculada. Se puede calcular la inhibición porcentual de (inhibición porcentual comparada con) la puntuación media sumada.

Aproximadamente 24 y 48 horas después de la exposición, los sitios de tratamiento también se pueden evaluar visualmente de forma opcional para detectar el área de lesión.

##### *Diseño experimental*

Una cuadrícula de ocho filas por 3 columnas se describe en el lomo de cada cerdo. Debido a la heterogeneidad potencial del grosor de la piel, etc., a través de varias regiones del lomo, se designó la asignación de los tratamientos y sus controles a cada fila / columna de una manera sistemática. En concreto, cada fila contenía un tratamiento y su control (n = 1 ó 2 de cada uno en las 3 columnas). Las asignaciones de filas se asignaron aleatoriamente a través de los cerdos para asegurar que los tratamientos no siempre estaban en la misma región del lomo del cerdo. Las asignaciones de columna también se asignaron aleatoriamente: el número de tratamientos por fila (1 ó 2) se eligió aleatoriamente, y las asignaciones de tratamiento y control se distribuyeron aleatoriamente a través de las 3 columnas.

##### *Análisis de los datos*

El análisis estadístico apropiado incorporará características del diseño experimental, que genéricamente se conoce



como un diseño de bloques distribuidos aleatoriamente (siendo un bloque una fila de la cuadrícula). Para cada fila, se calcula la respuesta promedio de tratamiento y de control. Se determina la diferencia, *d*, entre el tratamiento y control, y ésta es la variable de respuesta. El conjunto de diferencias para cada tratamiento y cerdo se analizaron usando un análisis de dos factores de varianza (ANOVA), con el cerdo y el tratamiento como factores. La diferencia promedio de cada grupo de tratamiento se vuelve a analizar contra 0 usando resultados del ANOVA de dos factores; valores de *p* <0,05 se consideran significativos. (Sin embargo, dado el número de experimentos, un corte de valor *p* significativo de <0,01 se puede usar de forma opcional (pero no necesariamente) para proteger contra posibles resultados falsos positivos.)

El análisis estadístico que no incorpora características del diseño en bloques aleatorios generalmente no será tan potente (es decir, tenderá a general valor *p*es más altos). Por ejemplo, se espera que la reunión de los datos de tratamiento y de control a través de todas las filas y columna de todos los cerdos y la conducción de los t-experimentos en tratamiento frente a control tengan cálculos de varianza más grandes ya que la heterogeneidad dentro de y entre los cerdos son parte de la varianza. En el ANOVA de dos factores en las diferencias, dentro de y entre los efectos que se caracterizan de la varianza dando como resultado experimentos más potentes. Véase *Statistics for Experimenters*, Box, Hunter and Hunter, 2ª edición, capítulo 4 (Wiley and Sons, 2005).

Los datos se presentan como Cambio (diferencia promedio en puntuaciones de correspondencia de parejas) y valor *p* (ANOVA de dos factores a través de software SAS).

*Resultados: Ensayo DTH de cerdo- Estudio nº 8*

Una sola composición específica de pomada, siendo el Ejemplo 1 de la Composición o el Ejemplo 3 de la Composición (Pomada D o D2), como se describe en adelante, y conteniendo el compuesto de la invención al 2% *p* / *p* siendo el Ejemplo 237, y vaselina blanca y ST- Ciclometicona 5-NF™, puntuaciones de inflamación inhibidas de manera significativa (*p* <0,05) en el momento temporal de 48 horas, pero no en el momento temporal de 24 horas (placebo / control = Ejemplo de la composición de referencia 2 ó 4 = Pomada placebo AP o AP-2, descrito en adelante). Véase los resultados presentados en la tabla a continuación bajo la marca de "Pomada de vaselina blanca modificada".

Una sola composición específica de crema, siendo el Ejemplo 5 de la Composición o el Ejemplo 7 de la Composición (crema de agua en aceite Cr-D o Cr-D2) como se describe a continuación, y conteniendo *inter alia* propilenoglicol y el compuesto de la invención al 2% *p* / *p* siendo el Ejemplo 237, puntuaciones de inflamación inhibidas de manera significativa (*p* <0,05) en el momento temporal de 48 horas, pero no en el momento temporal de 24 horas (placebo / control = Ejemplo de la composición de referencia 6 ó 8 = crema de agua en aceite Placebo Cr-AP o Cr-AP2, descrito en adelante). Véanse los resultados presentados en la tabla a continuación bajo la marca de "Crema".

Pomada de vaselina blanca modificada 24 horas				Pomada de vaselina blanca modificada 48 horas			
Fármaco	Cambio	Estudio	valor <i>p</i>	Fármaco	Cambio	Estudio	valor <i>p</i>
2	0,15	8	0,766	2	-1,10	8	0,031
Crema 24 horas				Crema 48 horas			
2	0,10	8	0,843	2	-1,10	8	0,031

*Resultados: Ensayo DTH de cerdo - Estudio nº 9*

Una sola composición específica de pomada, siendo el Ejemplo 3 o el Ejemplo 1 de la Composición (Pomada D2 o D) como se describe a continuación, y que contiene el compuesto de la invención al 2% *p* / *p* siendo el Ejemplo 237, y vaselina blanca y ST-Ciclometicona 5-NF™, puntuaciones de inflamación inhibidas de manera significativa (*p* <0,05) en el momento temporal de 24 y 48 horas (placebo/control = Ejemplo de la composición de referencia 4 o 2 = Pomada Placebo AP2 o AP, descrito en adelante). los resultados presentados en la tabla a continuación bajo la marca de "Pomada de vaselina blanca modificada".

Una sola composición específica de crema, siendo el Ejemplo 7 de la Composición o el Ejemplo 5 de la Composición (crema de agua en aceite Cr-D o Cr-D2) como se describe a continuación, y que contiene entre otras cosas propilenoglicol y el compuesto de la invención al 2% *p* / *p* siendo el Ejemplo 237, parecieron ser algo inhibitorios (observado Cambio negativo), pero las diferencias (con *p* ≥ 0,05) no alcanzaron significancia estadística (placebo/control = Ejemplo de la composición de referencia 8 ó 6 = Crema de agua en aceite Placebo Cr-AP2 o Cr-AP, descrito en adelante). Véanse los resultados presentados en la tabla a continuación bajo la marca de "Crema".

Pomada de vaselina blanca modificada 24 horas				Pomada de vaselina blanca modificada 48 horas			
Fármaco	Cambio	Estudio	valor p	Fármaco	Cambio	Estudio	valor p
2	-1,29	9	0,028	2	-1,92	9	Aproximadamente 0,000
Crema 24 horas				Crema 48 horas			
2	2	2	2	2	-1,10	8	0,031

Los compuestos o composiciones farmacéuticas que presentan actividad aparente en el modelo de DTH de cerdo anterior (Ensayo In vivo A) pueden tener utilidad potencial a través de la administración tópica a la piel en el tratamiento y/o profilaxis de dermatitis atópica, por ejemplo en seres humanos. Se aprecia la naturaleza preliminar del Ensayo In vivo A, y el potencial de error o de variación en los resultados cuando se repite el ensayo (véase por ejemplo los resultados del Estudio nº 8 de los del Estudio nº 9).

**Ensayo 1 In Vivo: Neutrofilia pulmonar inducida por LPS en ratas: efecto de inhibidores de PDE4 oralmente administrados**

La afluencia de neutrófilos pulmonares se ha demostrado que es un componente significativo para la familia de enfermedades pulmonares como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) que puede implicar bronquitis crónica y/o enfisema (G.F. Filley, *Chest*. 2000; 117(5); 251s - 260s). El propósito de este modelo de neutrofilia es estudiar los efectos potencialmente antiinflamatorios in vivo de inhibidores de PDE4 oralmente administrados en la neutrofilia inducida por inhalación de lipopolisacáridos aerosolizados (LPS), modelando los componentes inflamatorios de neutrófilos de la COPD. Véase la sección de bibliografía más adelante para antecedentes científicos.

Ratas macho Lewis (Charles River, Raleigh, NC, Estados Unidos) que pesaban aproximadamente 300 - 400 gramos se pretratan con ya sea (a) compuesto experimental por ejemplo suspendido en aproximadamente el 0,5% de metilcelulosa (obtenible de Sigma-Aldrich, San Luís, MO, EE.UU.) en agua o (b) solamente vehículo, suministrado por vía oral en un volumen de dosis de 10 ml/kg. En general, las curvas de respuesta a la dosis se generan por ejemplo utilizando las siguientes dosis aproximadas de inhibidores de PDE4: 10, 2,0, 0,4, 0,08 y 0,016 mg/kg. Aproximadamente treinta minutos después del pretratamiento, las ratas se exponen a LPS aerosolizado (Serotipo E. Coli 026:B6 preparado por extracción de ácido tricloroacético, obtenible de Sigma-Aldrich, San Luís, MO, Estados Unidos), generado a partir de un nebulizador que contiene una solución de LPS de aproximadamente 100 µg/ml (aproximadamente 100 µg/ml). Las ratas se exponen al aerosol de LPS a una velocidad de aproximadamente 4 l/min, durante aproximadamente 20 minutos. La exposición a LPS se lleva a cabo en una cámara cerrada con dimensiones internas de aproximadamente 45 cm de longitud x 24 cm de anchura x 20 cm de altura. El nebulizador y la cámara de exposición están contenidos en una campana de humos certificada. Después de aproximadamente 4 horas de la exposición a LPS las ratas se eutanasian por sobredosis con pentobarbital a aproximadamente 90 mg/kg, administrado intraperitonealmente. Se realiza un lavado broncoalveolar (BAL) a través de una aguja despuntada de calibre 14 dentro de la tráquea expuesta. Se realizan cinco lavados de 5 ml para recolectar un total de 25 ml de fluido BAL. Se realizan recuentos de células totales y diferenciales de leucocitos en fluido BAL para calcular la afluencia de neutrófilos calculada en el pulmón. El porcentaje de inhibición de neutrófilos a cada dosis (comparado con vehículo) se calcula y se genera una curva de respuesta a la dosis sigmoide de pendiente variable, normalmente utilizando el programa Prism Graph-Pad. La curva de respuesta a la dosis se utiliza para calcular un valor de DE50 (en mg por kg de peso corporal) para inhibición mediante el inhibidor PDE4 de la neutrofilia inducida por LPS.

Procedimiento alternativo: En una realización alternativa más simple del procedimiento, una sola dosis oral de 10 mg/kg o 1 mg/kg, o de forma más normal 1,0 mg/kg o 0,3 mg/kg, del inhibidor de PDE4 (o vehículo) se administra a las ratas, y el porcentaje de inhibición de neutrófilos se calcula y se reseña para esa dosis específica.

*Bibliografía*

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

Howell RE, Jenkins LP, Fielding LE, and Grimes D. Inhibition of antigen-induced pulmonary eosinophilia and neutrophilia by selective inhibitors of phosphodiesterase types 3 and 4 in brown Norway rats. *Pulmonary Pharmacology*. 1995; 8: 83-89.

Spond J, Chapman R, Fine J, Jones H, Kreutner W, Kung TT, Minnicozzi M. Comparison of PDE 4 inhibitors,

Rolipram and SB 207499 (Ariflo™), in a rat model of pulmonary neutrophilia. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. 2001; 14: 157-164.

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

### **Ensayo 2 In Vivo Modelo de Pica de Rata de emesis**

*Antecedentes:* Inhibidores de PDE4 selectivos se ha demostrado que inhiben la inflamación en varios modelos in vitro e in vivo aumentando los niveles intracelulares de cAMP de muchas células inmunes (por ejemplo, linfocitos, monocitos). Sin embargo, un efecto secundario de algunos inhibidores de PDE4 en muchas especies es la emesis.

10 Debido a que muchos modelos de inflamación de rata están bien caracterizados, se han utilizado en procedimientos (véase, por ejemplo, el Ensayo 1 In Vivo anterior) para mostrar efectos antiinflamatorios beneficiosos de inhibidores de PDE 4. Sin embargo, las ratas no tienen respuesta emética (no tienen reflejo de vómito), de modo que la relación entre los efectos antiinflamatorios beneficiosos de inhibidores de PDE 4 y la emesis es difícil de estudiar directamente en las ratas.

15 Sin embargo, en 1991, Takeda y col. (véase el apartado de Bibliografía más adelante) demostró que la respuesta alimenticia de pica es análoga a la emesis en ratas. La alimentación de pica es una respuesta de comportamiento a la enfermedad en ratas, en donde las ratas comen sustancias no nutritivas tales como tierra o en particular arcilla (por ejemplo, caolín) que puede ayudar a absorber toxinas. La alimentación de pica puede inducirse por movimiento y por químicos (especialmente químicos que son eméticos en seres humanos), y puede inhibirse  
20 farmacológicamente con fármacos que inhiben la emesis en seres humanos. El Ensayo 2 In Vivo, de Modelo de Pica de Rata, puede determinar el nivel de respuesta de pica de ratas a la inhibición de PDE 4 a dosis farmacológicamente relevantes en paralelo a los Ensayos antiinflamatorios in vivo en (un grupo separado de) ratas (por ejemplo, Ensayo 1 In Vivo anterior).

25 Los ensayos antiinflamatorios y de pica juntos en las mismas especies pueden proporcionar datos sobre el "índice terapéutico" (TI) en la rata de los compuestos/sales de la invención. El TI de Rata puede por ejemplo calcularse como la relación de a) la dosis de DE50 de Respuesta de Pica potencialmente emética del Ensayo 2 a b) la dosis de DE50 antiinflamatoria de rata (por ejemplo, medida mediante la inhibición de neutrofilia de rata en por ejemplo el Ensayo 1 In Vivo), con relaciones de TI más grandes que indican posiblemente menor emesis a muchas dosis antiinflamatorias. Esto podría permitir una elección de una dosis farmacéutica no emética o emética mínima de los  
30 compuestos o sales de la invención que tienen un efecto antiinflamatorio. Sin embargo se reconoce que lograr un compuesto inhibidor de PDE4 poco emético no es esencial para la invención.

*Procedimiento:* En el primer día del experimento, las ratas se alojan individualmente en jaulas sin cama o "enriquecimiento". Las ratas se mantienen lejos del suelo de la jaula por una malla de alambre. Comederos de alimento pre-pesados que contienen comida estándar para rata y gránulos de arcilla se colocan en la jaula. Los  
35 gránulos de arcilla, obtenibles de Languna Clay Co, City of Industry, CA, Estados Unidos, son del mismo tamaño y forma que los gránulos de alimento. Las ratas se aclimatan a la arcilla durante 72 horas, tiempo durante el cual los comederos y el alimento y restos de arcilla de la jaula se pesan diariamente en una balanza electrónica capaz de medir con una precisión de 0,1 gramos. Al final de las 72 horas del período de aclimatación las ratas en general no muestran interés en los gránulos de arcilla.

40 Al final de las 72 horas las ratas se colocan en jaulas limpias y se pesan los comederos de alimentación. Las ratas que consumen todavía arcilla regularmente se separan del estudio. Inmediatamente previo al ciclo de oscuridad (el tiempo en el que los animales son activos y deberían estar comiendo) los animales se dividen en grupos de tratamiento y se dosifican oralmente con una dosis del compuesto/sal de la invención (dosis diferentes para grupos de tratamiento diferentes) o con vehículo solamente, a un volumen de dosis de aproximadamente 2 ml/kg. En esta  
45 dosificación oral, el compuesto o sal puede estar por ejemplo en la forma de una suspensión de metilcelulosa al 0,5% (obtenible Sigma-Aldrich, San Luis, MO, Estados Unidos) en agua. Los comederos de alimento y arcilla y restos de la jaula se pesan al día siguiente y el total de arcilla y alimento consumido esa noche se calcula por cada animal individual.

Una respuesta a la dosis se calcula convirtiendo primero los datos en respuesta de cantidades, donde los animales son positivos o negativos para la respuesta de pica. Una rata es "positiva para pica" si consume más de o igual a 0,3 gramos de arcilla sobre la media de su grupo de control. El valor DE50 se calcula normalmente utilizando una regresión logística realizada por el paquete estadístico de software Statistica. Un valor de DE50 de Respuesta de Pica en mg por kg de peso corporal puede entonces calcularse.

55 El valor de DE50 de Respuesta de Pica puede compararse con los valores de DE50 de inhibición de neutrofilia para el mismo compuesto administrado oralmente a la rata (medible por el Ensayo 1 In Vivo anterior), de modo que puede

calcularse así un Índice Terapéutico (TI) en ratas:

$$\text{Índice Terapéutico (TI) en ratas (50/50)} = \frac{\text{valor de DE50 de Respuesta de Pica}}{\text{valor de DE50 de inhibición neutrofilia de rata}}$$

En general, el Índice Terapéutico (TI) calculado de esta forma puede ser sustancialmente diferente a, y por ejemplo  
5 (sin estar limitado), puede ser sustancialmente superior a, el TI (D20/D50) calculado en el hurón (véase el Ensayo 4 In Vivo más adelante).

De forma alternativa, por ejemplo en un experimento más simple, el Ensayo 2 In Vivo (pica) puede usar solamente una sola dosis del compuesto experimental (por ejemplo, 10 mg/kg por vía oral).

#### *Bibliografía*

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

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

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

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

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

#### *Ensayo 3 In Vivo. Neutrofilia pulmonar inducida por LPS en ratas: efecto de inhibidores de PDE4 administrados intratraquealmente*

25 Este ensayo es un modelo animal de la inflamación en el pulmón, específicamente neutrofilia inducida por lipopolisacáridos (LPS), y permite el estudio de la supuesta inhibición de tal neutrofilia (efecto antiinflamatorio) mediante inhibidores de PDE4 administrados intratraquealmente (i.t.). Los inhibidores de PDE4 están de preferencia en forma de polvo seco o suspensión húmeda. La administración i.t. es un modelo de administración por inhalación, que permite el suministro tópico al pulmón.

30 *Animales:* ratas CD macho (Derivadas de Sprague Dawley) suministradas por Charles River, Raleigh, NC, Estados Unidos o Charles River, Reino Unido, se alojan en grupos de 5 ratas por jaula, se aclimatan después del suministro durante al menos 5 días con material de cama/nido cambiado regularmente, se alimentan con alimento en forma de gránulo R1 de dieta de SDS dado ad lib, y se les suministra agua potable de calidad animal pasteurizada, cambiada diariamente.

35 *Dispositivo para administración en polvo seco:* Llave de 3 vías desechable entre la aguja y la jeringuilla de dosificación. El dispositivo de dosificación intratraqueal (una llave estéril de 3 vías, Vycon 876.00; o insuflador de polvo seco Penn Century, DP-4) se pesa, se agrega luego a la llave la mezcla de fármaco o la lactosa de calidad para inhalación (control de vehículo), la llave se cierra para prevenir pérdida de fármaco, y la llave se pesa de nuevo para determinar el peso de fármaco en la llave. Después de dosificar, se pesa la llave nuevamente para determinar  
40 el peso de fármaco que ha abandonado la llave. La aguja, una aguja de la jeringuilla Z21934-7 de calibre 19 de 152 mm (6 pulgadas) de longitud con conector luer, se corta por ingeniería a aproximadamente 132 mm (5,2 pulgadas), se hace un extremo sin punta para prevenir que dañe la tráquea de rata, y la aguja se pesa antes de y después del suministro de fármaco para confirmar que no se retiene el fármaco en las agujas después de la dosificación.

45 *Dispositivo para administración en suspensión húmeda:* Esto es similar a lo anterior pero se utiliza una aguja de dosificación sin punta, cuyo extremo delantero está ligeramente en ángulo respecto al eje de la aguja, con una cánula portex de plástico flexible insertada en la aguja.

*Fármacos y Materiales:* Se disolvió lipopolisacárido (LPS) (Serotipo:0127:B8) en solución salina tamponada con fosfato (PBS). Los inhibidores de PDE4 se utilizan preferentemente en forma de tamaño reducido (por ejemplo, micronizada), por ejemplo de acuerdo con el Ejemplo de Micronización dado anteriormente en la presente memoria descriptiva.

- 5 Para la administración en polvo seco del fármaco, el Ejemplo de Formulación de Polvo Seco dado anteriormente, que comprende fármaco y lactosa de calidad para inhalación, puede utilizarse de forma opcional. Una lactosa de calidad para inhalación adecuada que se puede tener finos al 10% (10% de material por debajo de un tamaño de partícula de 15  $\mu\text{m}$  (15 micrómetros) medido por el tamaño de partícula Malvern).

- 10 Pueden prepararse suspensiones húmedas del fármaco (acuosas) agregando el volumen requerido de vehículo al fármaco; el vehículo usado puede ser por ejemplo solución salina sola o en una mezcla de solución salina/Tween (por ejemplo, Tween 80 al 0,2%). La suspensión húmeda se sónica normalmente durante 10 minutos antes de utilizarse.

- 15 *Preparación y dosificación con el inhibidor de PDE 4:* Se anestesiaron ratas colocando los animales en una cámara Perspex sellada y exponiéndolas a una mezcla gaseosa de isoflurano (4,5%), óxido nitroso (3 litros-minuto<sup>-1</sup>) y oxígeno (1 litro-minuto<sup>-1</sup>). Una vez anestesiados, los animales se colocaron en una mesa de soporte de dosificación i.t. de acero inoxidable. Se colocaron sobre su espalda en un ángulo de aproximadamente 35°. Una luz se hace incidir en ángulo contra la parte exterior de la garganta para inundar de luz la tráquea. La boca se abre y se visualiza la apertura de la vía respiratoria superior. El procedimiento varía para la administración de suspensión húmeda y polvo seco de los inhibidores de PDE4 como sigue:

- 20 *Dosificación con una Suspensión Húmeda:* Se introduce una cánula portex a través de una aguja de dosificación de metal sin punta que se ha insertado cuidadosamente en la tráquea de la rata. Los animales se dosificaron intratraquealmente con vehículo o inhibidor de PDE4 a través de la aguja de dosificación con una cánula interna nueva utilizada para cada grupo de fármaco diferente. La formulación se dosifica lentamente (aproximadamente 10 segundos) dentro de la tráquea utilizando una jeringuilla unida a la aguja de dosificación.

- 25 *Dosificación con un Polvo Seco:* El dispositivo de dosificación intratraqueal (una llave estéril de 3 vías, Vycon 876.00; o insuflador de polvo seco Penn Century, DP-4) y la aguja se insertan dentro de la tráquea de la rata hasta un punto predeterminado establecido que se ubica aproximadamente 1 cm por encima de la bifurcación primaria. Otro operario mantiene la aguja en la posición especificada mientras que se suministra 2 x 4 ml de aire (usando un dispositivo de llave de 3 vías) a través de la llave de tres vías deprimiendo las jeringuillas (idealmente coincidiendo con la inspiración del animal), con el objetivo de expeler la cantidad de fármaco completa de la llave. (Alternativamente, se suministra 2 x 3 ml de aire usando un dispositivo de insuflador de polvo seco Penn Century.) Después de la dosificación, la aguja y la llave se retiran de las vías respiratorias y la llave se cierra para prevenir que cualquier fármaco retenido abandone la llave.

- 35 Después de dosificar con ya sea suspensión húmeda o polvo seco, los animales se retiran luego de la mesa y se observan constantemente hasta que se han recuperado de los efectos de la anestesia. Los animales se devuelven a las jaulas de alojamiento y se les da acceso libre a la comida y agua; se observan y se anota cualquier cambio de comportamiento inusual.

- 40 *Exposición a LPS:* Aproximadamente 2 horas después de la dosificación i.t. con control de vehículo o el inhibidor de PDE4, las ratas se colocan en contenedores Perspex sellados y se exponen a un aerosol de LPS (concentración del nebulizador 150  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  = aproximadamente 150  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) durante aproximadamente 15 minutos. Los aerosoles de LPS se generan mediante un nebulizador (DeVilbiss, Estados Unidos) y estos se dirigen hacia el interior de la cámara de exposición Perspex. Después del período de 15 minutos de exposición con LPS, los animales se devuelven a las jaulas de alojamiento y se les deja acceso libre tanto a la comida como al agua.

- 45 [En una realización alternativa, las ratas pueden exponerse a LPS menos de 2 horas después de la dosificación i.t. (por ejemplo aproximadamente 30 minutos). En otra realización alternativa, las ratas pueden exponerse a LPS más de 2 horas (por ejemplo, de aproximadamente 4 a aproximadamente 24 horas) después de la dosificación i.t. mediante vehículo o inhibidor de PDE4, para probar si el inhibidor de PDE4 tiene o no una duración de acción prolongada (que no es esencial).]

- 50 *Lavado broncoalveolar:* Aproximadamente 4 horas después de la exposición con LPS se sacrifican los animales por sobredosis de pentobarbitona sódica (i.p.). La tráquea se canula con un tubo de polipropileno y se lavan los pulmones (se enjuagan) con 3 x 5 ml de solución salina tamponada con fosfato heparinizada (25 unidades- $\text{ml}^{-1}$ ) (PBS).

*Recuentos de células neutrófilas:* Las muestras de lavado broncoalveolar (BAL) se centrifugan a aproximadamente 1300 rpm durante aproximadamente 7 minutos. El sobrenadante se retira y el sedimento celular resultante se

resuspende en aproximadamente 1 ml de PBS. Un portaobjetos de células del fluido de resuspensión se prepara colocando aproximadamente 100  $\mu$ l (aproximadamente 100  $\mu$ l) de fluido BAL resuspendido en soportes de cytospin y luego se hacen girar a aproximadamente 5000 rpm durante 5 minutos. Los portaobjetos se dejan secar al aire y luego se tiñen con solución colorante Leishmans (aproximadamente 20 minutos) para permitir un recuento de células diferencial. Las células totales también se cuentan a partir de la resuspensión. A partir de estos dos recuentos, se determinan los números totales de neutrófilos en el BAL. Para una medición de la inhibición inducida por el inhibidor de PDE4 de la neutrofilia, 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 utilizada en la etapa de dosificación (por ejemplo, 0,2 ó 0,1 mg de inhibidor PDE4 por kg de peso corporal, hasta por ejemplo 0,01 mg/kg), puede generarse una curva de respuesta a la dosis.

#### **Ensayo 4 In Vivo. Evaluación del Índice Terapéutico de inhibidores de PDE 4 administrados oralmente en el hurón consciente**

##### **1.1 Materiales**

Los siguientes materiales se pueden usar para estos estudios:

Se prepararon inhibidores de PDE4 para la administración oral (p.o.) disolviéndolos en un volumen fijo (aproximadamente 1 ml) de acetona y luego agregando cremophor aproximadamente al 20% del volumen final.

Se evapora la acetona dirigiendo un flujo de gas nitrógeno sobre la solución. Una vez que se elimina la acetona, la solución se completa hasta un volumen final con agua destilada.

Se disuelve LPS en solución salina tamponada con fosfato.

##### **1.2 Animales**

Hurones macho (*Mustela Putorius Furo*, que pesaban 1 - 2 kg) se transportaron y se dejó que se aclimataran durante no menos de 7 días. La dieta comprende alimento en forma de gránulo de dieta C de SDS dado a demanda con alimento para gatos Whiskers™ dado 3 veces por semana.

A los animales se les suministra agua potable de calidad animal pasteurizada cambiada diariamente.

##### **1.3 Protocolo(s) Experimental(es)**

###### **1.3.1 Dosificación con inhibidores de PDE4**

Se administran oralmente (p.o.) inhibidores de PDE4, utilizando un volumen de dosis de aproximadamente 1 ml/kg. Se dejan en ayunas hurones durante una noche pero dejándoles libre acceso al agua. Los animales se dosifican oralmente con vehículo o inhibidor de PDE 4 utilizando una aguja de dosificación de aproximadamente 15 cm que se pasa hacia abajo por la parte posterior de la garganta hacia el esófago. Después de la dosificación, los animales se devuelven a las jaulas de alojamiento equipadas con puertas perspex para permitir la observación, y se les da acceso libre al agua. Los animales se observan constantemente y se registra cualquier episodio emético (náuseas y vómitos) o cambios de comportamiento. Se permite a los animales acceso al alimento 60 - 90 minutos después de la dosificación p.o.

###### **1.3.2 Exposición a LPS**

Aproximadamente treinta minutos después de la dosificación oral con el compuesto o control de vehículo, los hurones se colocan en contenedores perspex sellados y se exponen a un aerosol de LPS (aproximadamente 30  $\mu$ g/ml = 30 ug/ml) durante 30  $\mu$ g/ml 10 minutos. Los aerosoles de LPS se generan mediante un nebulizador (DeVilbiss, Estados Unidos) y este se dirige hacia el interior de la cámara de exposición perspex. Después de un período de 10 minutos de exposición, los animales se devuelven a las jaulas de alojamiento y se les deja libre acceso al agua, y en una etapa posterior, al alimento. La observación general de los animales continúa durante un período de al menos 2,5 horas después de la dosificación oral. Se registran todos los episodios eméticos y cambios de comportamiento.

###### **1.3.3 Lavado broncoalveolar y recuentos celulares**

Aproximadamente seis horas después de la exposición a LPS se sacrifican los animales por sobredosis de pentobarbitona sódica administrada intraperitonealmente. Se canula luego la tráquea con un tubo de polipropileno y se lavan dos veces los pulmones con aproximadamente 20 ml de solución salina tamponada con fosfato heparinizada (10 unidades/ml) (PBS). Las muestras de lavado broncoalveolar (BAL) se centrifugan a 1300 rpm durante aproximadamente 7 minutos. El sobrenadante se retira y el sedimento celular resultante se resuspende en

aproximadamente 1 ml de PBS. Se prepara un frotis de células de fluido resuspendido y se tiñe con solución colorante Leishmans para permitir un recuento celular diferencial. Se hace un recuento de células totales utilizando la muestra resuspendida restante. A partir de esta, se determina el número total de neutrófilos en la muestra de BAL.

#### 1.3.4 Lecturas farmacodinámicas

- 5 Se registran los siguientes parámetros:
- a) % de inhibición de neutrofilia pulmonar inducida por LPS para determinar la dosis de inhibidor de PDE4 que da el 50% de inhibición (D50).
  - b) Episodios eméticos: el número de vómitos y arcadas se cuenta para determinar la dosis del inhibidor de PDE4 que da un 20% de incidencia de emesis (D20).
- 10 c) Un índice terapéutico (TI), utilizando este ensayo, se calcula luego para cada inhibidor de PDE4 utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{Índice Terapéutico (TI) de hurón (D20/50)} = \frac{\text{Incidencia D20 de emesis de hurón}}{\text{Inhibición D50 de neutrofilia de hurón}}$$

- 15 Se observa que el índice Terapéutico de Hurón (TI) (D20/D50) calculado utilizando este Ensayo 4 in vivo puede ser sustancialmente diferente a, y por ejemplo (sin estar limitado) puede ser sustancialmente inferior que, el TI de Rata (50/50) calculado utilizando los ensayos 1+2 de alimentación de pica e inflamación oral de rata.

20 Todas las publicaciones, incluyendo pero sin limitarse a las patentes y las solicitudes de patente, citadas en la presente memoria descriptiva se incorporan en el presente documento mediante referencia como si cada publicación individual estuviera indicada específica e individualmente para incorporarse mediante referencia en el presente documento como si se expusiera completamente.

### EJEMPLOS

Los diversos aspectos de la invención serán ahora descritos mediante referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son meramente ilustrativos y no son para ser construidos como una limitación del alcance de la presente invención.

- 25 En este apartado, los "Intermedios" pueden representar las síntesis de los compuestos intermedios destinados para uso en la síntesis de uno más de los "Ejemplos", y/o los "Intermedios" pueden representar las síntesis de compuestos intermedios que se pueden usar en la síntesis de compuestos de la fórmula (I) o sales de los mismos. Los "Ejemplos" son generalmente compuestos o sales ilustrativos de la invención, por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) o sales de los mismos.

- 30 Abreviaturas utilizadas en la presente memoria descriptiva

AcOH: ácido acético

Ac<sub>2</sub>O: anhídrido acético

BEMP: 2-t-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosfazina

BOC<sub>2</sub>O: Carbonato de ditercbutilo

- 35 DMSO: dimetilsulfóxido

DCM: diclorometano

DMF: dimetilformamida

DIPEA: diisopropiletilamina (iPr<sub>2</sub>NEt)

EDC: Hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

- 40 EtOAc: acetato de etilo

Et<sub>2</sub>O: éter dietílico

Et<sub>3</sub>N: trietilamina

EtOH: etanol

HBTU: Hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

HOBT: hidroxibenzotriazol = 1-hidroxibenzotriazol

5 Reactivo de Lawesson: 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditiazol-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro

PyBOP: Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidinofosfonio

THF: Tetrahidrofurano

TFA: ácido trifluoroacético

HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento

10 h: horas

min: minutos

LCEM: cromatografía líquida / espectroscopia de masas

RMN: resonancia magnética nuclear (en donde: s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, dd = doblete de dobletes, m = multiplete, H = número de protones)

15 SPE: extracción en fase sólida

TLC: cromatografía de capa fina

T<sub>RET</sub> tiempo de retención (por ejemplo, de LCEM)

T<sub>int</sub>: temperatura interna de la mezcla de reacción

20 Temperatura ambiente: ésta está normalmente en el intervalo de aproximadamente 18 a aproximadamente 25°C a aproximadamente 25°C.

#### Detalles experimentales generales:

#### Procedimientos de máquina usados en la presente memoria descriptiva:

#### LCEM (cromatografía líquida / espectroscopia de masas)

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

Longitud de onda UV: 215-330 nM

Columna: 3,3 cm x 4,6 mm ID (diámetro interno), 3 µm (3 micrómetro) ABZ + PLUS

Caudal: 3 ml/min

Volumen de inyección: 5 µl (5 microlitros)

30 Disolvente A: solución al 0,05% 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% v/v + 10 mMolar acetato de amonio]. Gradiente: las mezclas del Disolvente A y el Disolvente B se usan de acuerdo con los siguientes perfiles de gradiente (expresados como % de Solvente A en la mezcla): 0% de A/0,7 min, 0-100% de A/3,5 min, 100% de A/1,1 min, 100-0% de A/0,2 min.

35 Debería apreciarse que los tiempos de retención (T<sub>RET</sub>) indicados en la presente memoria descriptiva son variables de forma inherente (por ejemplo, la variabilidad puede ser aproximadamente +/- 0,2 min o más). La variabilidad puede surgir cuando por ejemplo las muestras se ensayan en diferentes máquinas Waters, o en la misma máquina Waters en diferentes momentos del día o en condiciones ligeramente diferentes, incluso cuando se usan el mismo tipo de columna e idénticas velocidades de caudal, volúmenes de inyección, disolventes y gradientes.

#### HPLC autoprep dirigida a las masas



La columna preparativa de HPLC utilizada generalmente es una Supelcosil ABZplus (10 cm x 2,12 cm de diámetro interno; tamaño de partícula 5 µm = 5 micrómetros) por ejemplo para eluyente que contiene ácido fórmico, o es una columna C18 (10 cm x 2,12 cm diámetro interno; tamaño de partícula 5 µm = 5 micrómetros) por ejemplo para eluyente que contiene ácido trifluoroacético. Un espectrómetro de masas unido al final de cada columna puede  
5 detectar picos que surgen de los compuestos eluidos.

Longitud de onda de UV: normalmente 200-320 nm

Caudal: 20 ml/min

Volumen de Inyección: de 0,5 a 1 ml;

10 Sistemas de gradientes: las mezclas del Disolvente A y el Disolvente B se usan de acuerdo con una elección de 5 perfiles de gradiente genéricos (expresados como % de Disolvente B en la mezcla), que varían comenzando desde el 0% al 50% de Disolvente B, acabando todos al 100% del Disolvente B para asegurar la elución total. Por lo general, se han usado dos sistemas de disolvente alternativos, el Procedimiento 1 y el Procedimiento 2:

*Procedimiento 1*

Disolvente A : solución acuosa de ácido fórmico al 0,1 % v/v

15 Disolvente B : solución de ácido fórmico al 0,05% v/v en una mezcla de [acetonitrilo al 95% y agua al 5%]

Se piensa que los compuestos aislados por este procedimiento se pueden aislar algunas veces en forma de sales de formiato.

*Procedimiento 2*

Disolvente A: solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,1% v/v

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

Se piensa que los compuestos aislados por este procedimiento se pueden aislar algunas veces en forma de sales de trifluoroacetato.

**Intermedios y Ejemplos**

25 Los reactivos no detallados en el texto más adelante están normalmente disponibles en el mercado de proveedores de compuestos químicos como 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 en intermedios y ejemplos más adelante o los Ensayos anteriores, o proveedores de compuestos químicos en general, son como sigue:

- AB Chem, Inc., 547 Davignon, Dollard-des-Ormeaux, Quebec, H9B 1Y4, Canadá

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

- Albemarle Corporation, 451 Florida Street, Baton Rouge, LA 70801, Estados Unidos; o Albemarle Europe SPRL, Parc Scientific de LLN, Rue du Bosquet 9, B-1348 Louvain-la-Neuve, Bélgica

- ACB Blocks Ltd; Kolokolnikov Per, 9/10 Building 2, Moscú, 103045, Rusia

35 - Aceto Color Intermediates (nombre del catálogo), Aceto Corporation, One Hollow Lane, Lake Success, NY, 11042-1215, Estados Unidos

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

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

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

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

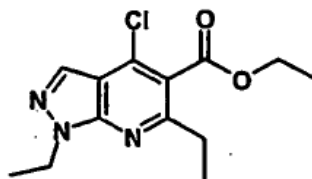
- Aldrich (nombre del catálogo), Sigma-Aldrich Corp., P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178-9916, Estados Unidos; teléfono: +1-314-771-5765; fax: +1-314-771-5757; custserv@sial.com; o

- Aldrich (nombre del catálogo), Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Munich, Alemania; teléfono: +49 89 6513 0; Fax: +49 89 6513 1169; [deorders@eurnotes.sial.com](mailto: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
- 5 - Arch Corporation, 100 Jersey Avenue, Building D, New Brunswick, NJ08901, Estados Unidos
- Array Biopharma Inc., 1885 33rd Street, Boulder, CO 80301, Estados Unidos
- Art-Chem GmbH: (a) Lininsky prospect 47, Moscú 119991, Rusia, o (b) Campus Berlin-Buch, Haus B55, Robert-Roessle Strasse 10, 13125 Berlín, Alemania
- AstaTech, Inc., 8301 Torresdale Ave., 19C, Philadelphia, PA 19136, Estados Unidos
- 10 - Austin Chemical Company, Inc., 1565 Barclay Blvd., Buffalo Grove, IL 60089, Estados Unidos
- Avocado Research, Shore Road, Port of Heysham Industrial Park, Heysham, Lancashire LA3 2XY, Reino Unido
- Bayer AG, Business Group Basic and Fine Chemicals, D-51368 Leverkusen, Alemania
- Berk Univar plc, Berk House, P.O.Box 56, Basing View, Basingstoke, Hants RG21 2E6, Reino Unido
- Bionet Research Ltd; Highfield Industrial Estate, Camelford, Cornwall PL32 9QZ UK
- 15 - Butt Park Ltd., Braysdown Works, Peasedown St. John, Bath BA2 8LL, Reino Unido
- Chemical Building Blocks (nombre del catálogo), Ambinter, 46 quai Louis Bleriot, París, F-75016, Francia
- ChemBridge Europe, 4 Clark's Hill Rise, Hampton Wood, Evesham, Worcestershire WR11 6FW, Reino Unido
- ChemService Inc., P.O.Box 3108, West Chester, PA 19381, Estados Unidos
- CiventChem, PO Box 12041, Research Triangle Park, NC 27709, Estados Unidos
- 20 - Combi-Blocks Inc., 7949 Silverton Avenue, Suite 915, San Diego, CA 92126, Estados Unidos
- Dynamit Nobel GmbH, Alemania; también disponible de: Seville Whittle Ltd (agentes del Reino Unido 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 4XN, Reino Unido
- 25 - Enamine, 23 A. Motrosova Street, Kiev 01103, Ucrania
- Esprit Chemical Company, Esprit Plaza, 7680 Matoaka Road, Sarasota, FL 34243, Estados Unidos
- Exploratory Library (nombre del catálogo), Ambinter, 46 quai Louis Bleriot, Paris, F-75016, Francia
- Fluka Chemie AG, Industriestrasse 25, P.O. Box 260, CH-9471 Buchs, Suiza
- Fluorochem Ltd., Wesley Street, Old Glossop, Derbyshire SK13 7RY, Reino Unido
- 30 - Heterocyclic Compounds Catalog (Florida Center for Heterocyclic Compounds, University of Florida, PO Box117200, Gainesville, FL 32611-7200 Estados Unidos
- ICN Biomedicals, Inc., 3300 Hyland Avenue, Costa Mesa, CA 92626, Estados Unidos
- Interchim Intermediates (nombre del catálogo), Interchim, 213 Avenue Kennedy, BP 1140, Montlucon, Cedex, 03103, Francia
- 35 - 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
- Manchester Organics Ltd., Unit 2, Ashville Industrial Estate, Sutton Weaver, Runcorn, Cheshire WA7 3PF, Reino Unido

- Matrix Scientific, P.O. Box 25067, Columbia, SC 29224-5067, Estados Unidos
- Maybridge Chemical Company Ltd., Trevillet, Tintagel, Cornwall PL34 OHW, Reino Unido
- Maybridge Combichem (nombre del catálogo), Maybridge Chemical Company Ltd., Trevillet, Tintagel, Cornwall PL34 OHW, Reino Unido
- 5 - Maybridge Reactive Intermediates (nombre del catálogo), Maybridge Chemical Company Ltd., Trevillet, Tintagel, Cornwall PL34 OHW, Reino Unido
- MicroChemistry Building Blocks (nombre del catálogo), MicroChemistry-RadaPharma, Shosse Entusiastov 56, Moscow, 111123, Rusia
- Miteni S.p.A., Via Mecenate 90, Milano, 20138, Italia
- 10 - Molecular Devices Corporation, Sunnydale, CA, Estados Unidos
- N.D. Zelinsky Institute, Organic Chemistry, Leninsky prospect 47, 117913 Moscow 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 del catálogo), Array BioPharma, 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, Estados Unidos
- 15 - Peakdale Molecular Ltd., Peakdale Science Park, Sheffield Road, Chapel-en-le-Frith, High Peak SK23 OPG, Reino Unido
- Pfaltz & Bauer, Inc., 172 East Aurora Street, Waterbury, CT 06708, Estados Unidos
- Rare Chemicals (nombre del catálogo), Rare Chemicals GmbH, Schulstrasse 6, 24214 Gettorf, Alemania
- 20 - SALOR (nombre del catálogo) (Sigma Aldrich Library of Rare Chemicals), Aldrich Chemical Company Inc, 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, Estados Unidos
- Sigma (nombre del catálogo), Sigma-Aldrich Corp., P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178-9916, Estados Unidos; véase "Aldrich" arriba para otras direcciones fuera de EE.UU. y otros detalles de contrato
- SIGMA-RBI, One Strathmore Road, Natick, MA 01760-1312, Estados Unidos
- 25 - Synchem OHG Heinrich-Plett-Strasse 40, Kassel, D-34132, Alemania
- Syngene International Pvt Ltd, Hebbagodi, Hosur Road, Bangalore, India.
- TCI America, 9211 North Harborgate Street, Portland, OR 97203, Estados Unidos
- TimTec Corporation (por ejemplo "TimTec Overseas Stock"), 100 Interchange Boulevard, Newark, DE 19711, Estados Unidos
- 30 - "TimTec Building Blocks A o B", o "TimTec Stock Library", TimTec, Inc., P O Box 8941, Newark, DE 19714-8941, Estados Unidos
- Trans World Chemicals, Inc., 14674 Southlawn Lane, Rockville, MD 20850, Estados Unidos
- Ubichem PLC, Mayflower Close, Chandlers Ford Industrial Estate, Eastleigh, Hampshire S053 4AR, Reino Unido
- Ultrafine (UFC Ltd.), Synergy House, Guildhall Close, Manchester Science Park, Manchester M15 6SY, Reino Unido
- 35

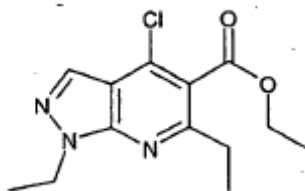
## INTERMEDIOS

**Intermedio 1 4-cloro-1,6-dietil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carboxilato de etilo**



- Se disolvió propanoilpropanodioato de dietilo que es  $\text{Et-C(O)-C(CO}_2\text{Et)}_2$  [por ejemplo véase J. Org. Chem., (1976), 41 (24), 3857] (2,74 g) en cloruro de fosforilo (30 ml), se añadió tributilamina (3 ml) de forma prudente, y la mezcla se calentó a 110°C durante 5 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida eliminando cloruro de fosforilo, y el residuo se disolvió en éter dietílico (aproximadamente 20 ml) y se añadió *n*-hexano hasta que se formaron dos fases. La fase superior (éter dietílico) se recogió y el procedimiento de extracción éter dietílico / hexano se repitió dos veces más. Los extractos de éter combinados se lavaron con una solución HCl 1 N (2 x 50 ml), solución de hidróxido de sodio 1 N y agua, y se secaron y evaporaron proporcionando (1-cloropropilideno)propanodioato de dietilo (1,61g). LCEM mostró  $\text{MH}^+ = 235$ ;  $T_{\text{RET}} = 3,21$  min.
- 10 Una mezcla de (1-cloropropilideno)propanodioato de dietilo (1,61g) y 1-etil-1H-pirazol-5-amina (0,755g) [por ejemplo disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., Albemarle Corporation, Art-Chem GmbH, Enamine y/o TimTec Corporation] en tolueno (40 ml) se trató con trietilamina (1,8 ml) y la mezcla se calentó a 120°C durante 16h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en cloruro de fosforilo (50 ml) y se calentó a 110°C durante toda la noche. La mezcla se evaporó a presión reducida eliminando el cloruro de fosforilo, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución de hidrógeno de sodio saturada acuosa. La fase orgánica se separó, se secó (sulfato de sodio) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó sobre un cartucho SPE (sílice; 50 g) eluyendo con acetato al 5% en ciclohexano proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. (1,22 g). LCEM mostró  $\text{MH}^+ = 282$ ;  $T_{\text{RET}} = 3,40$  min.

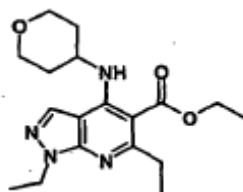
#### Intermedio 1 (Síntesis B alternativa) 4-cloro-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de Etilo



20

- Se añadió trietilamina (230 ml) gota a gota a una mezcla de (1-cloropropilideno)propanodioato de dietilo (208 g) y 1-etil-1H-pirazol-5-amina (101 g) en tolueno (2,65 l). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el sólido se eliminó por filtración. El filtrado se evaporó bajo presión reducida. El filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se calentó bajo reflujo en oxiclورو de fósforo (POCl<sub>3</sub>, 2,65 l) durante 16 horas. El exceso de oxiclورو de fósforo se eliminó bajo presión reducida y la mezcla enfriada se vertió en una mezcla de solución de NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada (4 l) y EtOAc (1,5 l). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2x1 l). Los extractos combinados de EtOAc se lavaron con solución de NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada (2 x 2 l) y se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La evaporación del disolvente bajo presión reducida proporcionó el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, malla 60-120, 3,5 kg), eluyendo con EtOAc al 3% en hexano. Las fracciones que contienen el producto se reunieron y se evaporaron proporcionando el compuesto del título.
- 25
- 30

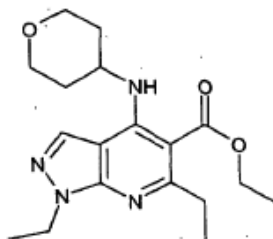
#### Intermedio 2 1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo



- Se disolvió 4-cloro-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo (0,50 g) (por ejemplo este puede ser como se preparó en el Intermedio 1) en 1-metil-2-pirrolidinona (5 ml) y se trató con clorhidrato de tetrahidro-2H-piran-4-amina (0,49 g) [por ejemplo este puede ser como se preparó en el Intermedio 52A, véase a continuación] y DIPEA
- 35

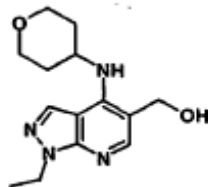
(0,60 ml) a 120°C durante toda la noche. La mezcla se dejó enfriar y se repartió entre acetato de etilo (3 x 50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó en un cartucho cartucho SPE (por ejemplo la fase sólida puede ser aproximadamente 20 g o aproximadamente 50 g; por ejemplo puede ser sílice) eluyendo con acetato de etilo del 5% al 20% en ciclohexano proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (0,413 g). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 347; T<sub>RET</sub> = 3,05 min.

**Intermedio 2 (Síntesis B alternativa) 1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo**

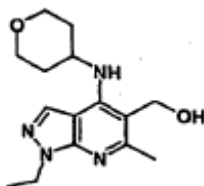


A una solución de 4-cloro-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo (36 g, 127,8 mmol) (que puede ser por ejemplo como se preparó en el Intermedio 1) en 1-metil-2-pirrolidinona (300ml) se añadió DIPEA (44,5 ml, 255,6 mmol). Se añadió tetrahydro-2H-piran-4-amina (por ejemplo disponible de Peakdale y/o Combi-Blocks Inc., 15,5 g, 153,3 mmol) y la mezcla de la reacción se calentó a 115°C con agitación durante toda la noche. La mezcla enfriada se vertió en agua (1200 ml), que puede formar una mezcla oleosa. Ésta se extrajo con EtOAc (4 x 250 ml), y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (50 ml), solución LiCl al 5% acuosa (50 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por medio de gel de sílice (1kg) cromatografía eluyendo con 2:1 ciclohexano:EtOAc (6000 ml) seguido de 1:1 ciclohexano:EtOAc (3000 ml). Las fracciones que contienen el producto se reunieron y se evaporaron proporcionando el compuesto del título.

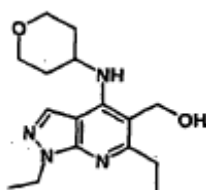
**Intermedio 3 [1-etil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol**



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-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo (13,80 g) [por ejemplo véase el Intermedio 32 y/o Ejemplo 3 del documento WO 2004/024728 A2, y/o el Intermedio 4 del documento WO 2005/058892 A1] en diclorometano (75 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de la reacción se mantuvo por debajo de 5°C durante la adición, y después se agitó a aproximadamente 0°C. La mezcla de la reacción se inactivó después por medio de la adición de tartrato de sodio y de potasio acuoso (solución al 10%), diluido con agua (150ml) y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 250 ml) y los compuestos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron. El residuo se dividió en tres porciones y cada porción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0% al 100% en ciclohexano seguido de metanol en acetato de etilo del 0% al 20%, y las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10,29 g). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 277; T<sub>RET</sub> = 1,81min.

**Intermedio 4 [1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol**

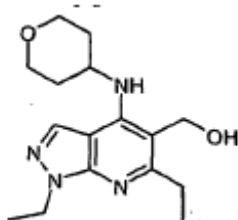
El Intermedio 4 se preparó de forma análoga al Intermedio 3 a partir de 1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo [por ejemplo véase el documento WO 2004/024728]. LCEM  
5 mostró MH+ 291; T<sub>RET</sub> = 1,76min.

**Intermedio 5 [1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol**

El Intermedio 5 se preparó de forma análoga al Intermedio 3 a partir de 1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo (por ejemplo que puede ser como se preparó en el Intermedio 2).

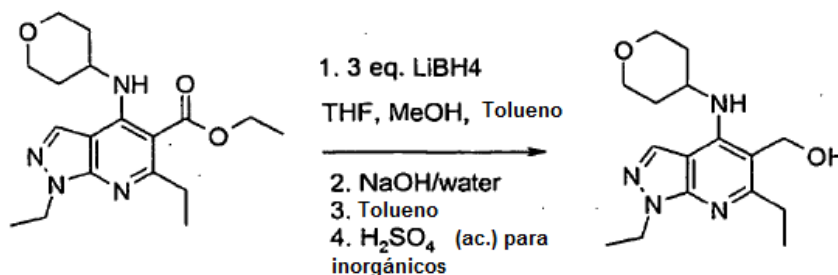
10 **Una síntesis específica del Intermedio 5:**

Se realizaron dos reacciones. La primera reacción fue como sigue: A 1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo (7,5 g) (por ejemplo que puede ser como se preparó en el Intermedio 2) en diclorometano (75 ml) bajo nitrógeno a 0 °C se añadió una solución de hidruro de diisobutialuminio en tolueno (1,5 M, 43 ml), gota a gota, manteniendo la temperatura a 0 °C. La adición duró 9,5 min. La agitación a 0 °C se continuó  
15 durante 30 min; después se inactivó la reacción con solución tartrato de sodio y de potasio acuosa saturada (30ml). Tuvo lugar mucha efervescencia. La mezcla gelificó, lo que hizo más difícil el tratamiento. Se añadió acetato de etilo y agua y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron proporcionando un sólido blanco (6,13 g). La segunda reacción duplicada fue por lo general la misma (también usando una adición de 9,5 min), y proporcionó 6,59  
20 g de producto. Los dos lotes de producto de cada reacción se disolvieron cada uno en cloroformo y se filtraron. Las soluciones de cada reacción duplicada se combinaron y después se evaporaron proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12,57g). LCEM mostró MH+ 305; T<sub>RET</sub> = 1,84min.

**Intermedio 5 (Síntesis B Alternativa) [1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol**

25

**Intermedio 5 (Síntesis alternativa B) Esquema del procedimiento**



### Intermedio 5 (Síntesis alternativa B) Resumen del procedimiento

Nota: Todo o la mayor parte de este procedimiento se lleva a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno. Todos los pesos, volúmenes y equivalentes se refieren a 1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo.

A una solución agitada de borohidruro de litio (3 eq, 4,34 vol, 2M en THF) y tolueno (4 vol.) a 64-68 °C, se añadió una solución de 1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo (1 peso) en THF (1vol) y metanol (9 eq, 1,05 vol) durante 2.5 horas. La reacción se monitorizó por HPLC y se completó de forma típica 60 minutos después de la adición. La mezcla de la reacción se enfrió después por debajo de 20±3°C y se añadió agua (3 vol) gota a gota durante 20 min seguido de NaOH 10,8M (6,0 vol) (gota a gota durante 10 min), asegurándose que la temperatura permanece por debajo de 40°C. Después se ajusta la temperatura de la reacción a 40±3°C y se agitó enérgicamente durante al menos 90 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se transfirió a un frasco Schott. Se añadió agua a la fase orgánica (2,5 vol) seguido de NaOH (10,8 M, 2 vol), la bifase se agitó enérgicamente a 40°C durante al menos 30 minutos. La fase orgánica se volvió a separar y la solución orgánica se concentró *in vacuo* a 3 vol, y el producto precipitó en forma de un sólido amarillo. Después se añadió tolueno (3 vol) y la suspensión se volvió a concentrar *in vacuo* a 3 vol. Después la suspensión se enfrió a 10±3°C y se envejeció durante al menos 30 min. Después se filtró el sólido y se lavó con tolueno (3 vol). Después el producto se secó *in vacuo* a 45°C a temperatura constante.

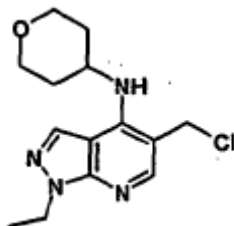
### Intermedio 5 (Síntesis alternativa B) Procedimiento (se puede desarrollar en un equipo de 1,0 l o 10,0 l)

Nota: Todo o la mayor parte de este procedimiento se lleva a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno. Todos los pesos, volúmenes y equivalentes se refieren a 1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo.

1. Purgar el recipiente con nitrógeno.
2. Cargar tolueno (4 vol) al recipiente, marcar 3 volúmenes durante la adición.
3. Cargar LiBH<sub>4</sub> (2M en THF, 4,34 vol) al recipiente.
4. Calentar el contenido a 64-68 °C.
5. Cargar un frasco Schott con 1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo (1 peso), añadir THF (1 vol) y MeOH (1,05 vol) y agitar disolviendo el contenido.
6. Añadir la solución de la etapa 5 a la solución de LiBH<sub>4</sub> a través de una bomba peristáltica equipada con un tubo de silicona durante 2,5 horas. Mantener T<sub>int</sub> a 64-68 °C.
7. Agitar la mezcla durante 50-70 minutos a 64-68 °C.
8. Tomar una muestra de la reacción y comprobar que se ha completado por medio de HPLC genérica (típicamente completan a 60 minutos). La reacción se puede mantener a 20°C durante toda la noche en este punto. No calentar la reacción más de 70 minutos; empezar a enfriar a los 70 minutos.
9. Enfriar el contenido del recipiente a 20±3 °C, añadir agua (3 vol) al recipiente a través de una bomba peristáltica equipada con un tubo de silicona durante al menos 20 minutos. Asegurar T<sub>int</sub> <40 °C.
10. Ajustar el contenido a 20 ± 3°C y añadir hidróxido de sodio 10,8 M (6,0 vol) al recipiente a través de una bomba peristáltica equipada con un tubo de silicona durante 10 minutos, agitar enérgicamente.
11. Ajustar el contenido a 40 ± 3°C y agitar durante al menos 90 minutos, después dejar que las fases se separen (separación < 3 minutos).

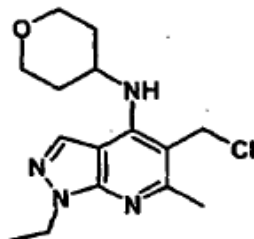
12. Retirar la fase acuosa del fondo del recipiente. La fase orgánica se puede mantener en este punto a 20°C durante toda la noche.
13. Añadir agua (2,5 vol) y NaOH (10,8M, 2 vol) a la fase orgánica, agitar a bifase durante al menos 30 minutos a 40°C y después dejar que las fases se separen.
- 5 14. Retirar la fase acuosa del fondo del recipiente.
15. Concentrar el contenido del recipiente a 3 vol usando destilación al vacío.
16. Añadir tolueno al recipiente (3 vol) y reconcentrar el contenido a 3 vol a través de destilación al vacío.
17. Enfriar el contenido a  $10 \pm 3^\circ\text{C}$  y agitar durante al menos 30 minutos. El lote se puede mantener durante toda la noche en este punto.
- 10 18. Filtrar el producto y lavar la torta con tolueno (1 x 3 vol) antes de aspirar la torta, secar (los tiempos de filtración son ambos inferiores a 2 minutos).
19. Transferir el producto a un horno de secado y secar a temperatura constante a 45-50°C bajo vacío (completar el secado en menos de 24 horas).
20. Se obtiene un sólido amarillo de [1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol.
- 15 21. Para la disposición de la fase acuosa, la fase acuosa de la anterior etapa 12 y 14 se puede cargar a un recipiente y el contenido ajustar a  $10 \pm 3^\circ\text{C}$ . La solución agitada se acidifica usando  $\text{H}_2\text{SO}_4$  5 M (11 vol) que se añade durante aproximadamente 1 hora (precaución, exotérmica). Comprobar pH <3.

**Intermedio 6 5-(clorometil)-1-etil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina**



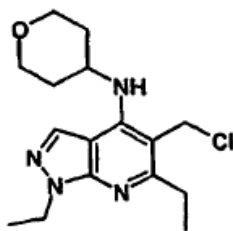
- 20 Se trató [1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol (80mg) (por ejemplo que puede ser como se preparó en el Intermedio 3 de Referencia) con cloruro de tionilo (1 ml), se calentó a 80°C durante 1 h y después se dejó enfriar. La solución naranja se evaporó hasta que se secó y el residuo se azeotropó con tolueno (2 x 5 ml) proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma marrón. LCEM del compuesto en metanol mostró MH+ 291;  $T_{\text{RET}} = 1,90$  min que se corresponde con el derivado de 5-(clorometil)-pirazolo[3,4-b]piridina que se hace reaccionar con el metanol durante LCEM proporcionando el correspondiente derivado de 5-(metoximetil)-pirazolo[3,4-b]piridina.
- 25

**Intermedio 7 5-(clorometil)-1-etil-6-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina**



- El Intermedio 7 se preparó de forma análoga al Intermedio 6 a partir del Intermedio 4. LCEM del compuesto en metanol mostró MH+ 305;  $T_{\text{RET}} = 1,89$  min que se corresponde con el derivado de 5-(clorometil)-pirazolo[3,4-b]piridina que se hace reaccionar con el metanol durante LCEM proporcionando el correspondiente derivado de 5-(metoximetil)-pirazolo[3,4-b]piridina
- 30

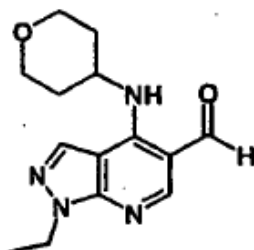


**Intermedio 8 5-(clorometil)-1,6-dietil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina**

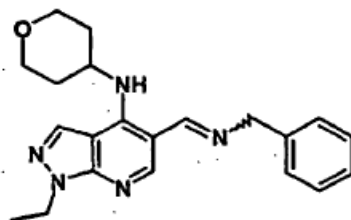
El Intermedio 8 se preparó de forma análoga al Intermedio 6 a partir de [1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol (por ejemplo que puede ser como se preparó en el Intermedio 5).

**5 Una síntesis específica del Intermedio 8:**

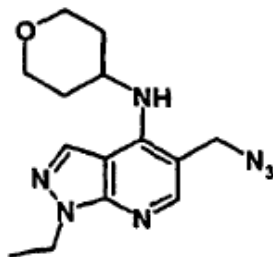
[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol (0,120 g) (por ejemplo que puede ser como se preparó en el Intermedio 5) se trató con cloruro de tionilo (1,5 ml), y la solución se calentó a 80°C durante 1,5 h y después se dejó enfriar. La mezcla de la reacción se concentró hasta que se secó y después se azeotropó con tolueno (5 ml) dejando el compuesto del título.

**10 Intermedio 9 1-Etil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído**

Clorocromato de piridinio (PCC) (3,90 g) y acetato de sodio (0,297 g) se suspendieron en diclorometano (15 ml) y se añadió una solución del Intermedio 3 (1,0 g) en diclorometano (15 ml) en una porción con agitación. Después de 2,5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con éter dietílico (30 ml) y se decantó el sobrenadante de la goma oscura. La goma insoluble se lavó con 1:1 diclorometano/éter dietílico (3 x 30 ml). El sobrenadante y los lavados orgánicos se combinaron y se evaporaron proporcionando un aceite naranja (1,015 g) que se disolvió en diclorometano (5 ml) y se aplicó a un cartucho SPE (sílice; 20g). El cartucho se eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 20% - 100% en éter de petróleo. Las fracciones que contienen el material deseado se combinaron y se concentraron *in vacuo* proporcionando el Intermedio 9 en forma de un sólido cristalino color crema (0,59 g). LCEM mostró MH+ = 275; T<sub>RET</sub> = 2,38 min.

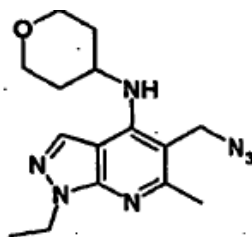
**Intermedio 10 1-Etil-5-[[fenilmetil]imino]metil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina**

Se añadió bencilamina (0 - 37 ml) a una solución agitada del Intermedio 9 (0,467 g) en etanol (20 ml) y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 18h. La mezcla de la reacción se evaporó después, y el aceite residual se disolvió en diclorometano (10 ml) y se aplicó a un cartucho SPE (sílice; 10g). El cartucho se eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 33%, 50% y 100% éter de petróleo. Las fracciones que contienen el material deseado se combinaron y se concentraron *in vacuo* proporcionando el Intermedio 10 en forma de un aceite incoloro (0,62 g). LCEM mostró MH+ = 364; T<sub>RET</sub> = 3,13 min.

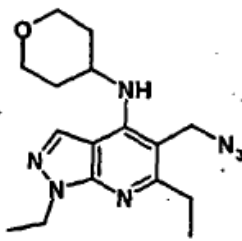
**Intermedio 11 5-(azidometil)-1-etil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina**

[1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol (0,552 g) (por ejemplo que puede ser como se preparó en el Intermedio 3) se trató con cloruro de tienilo (2 ml, exceso) y la solución se calentó a 80°C durante 2 horas y después se dejó enfriar. El cloruro de tionilo se evaporó y el sólido resultante se azeotropó con tolueno (2 x 5 ml) dejando un sólido amarillo.

Una solución de este sólido, que se supone que es 5-(clorometil)-1-etil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-4-amina, (50 mg) en dimetilsulfóxido anhidro (0,20 ml) se trató con azida de litio (9 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Una porción adicional de azida de litio (15 mg) se añadió después, y después de otro día de agitación a temperatura ambiente, se añadió agua (0,25 ml). La solución se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml) y los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba (6 ml) después se soplaron hasta que se secaron dejando una goma incolora transparente. Esto se disolvió en diclorometano (0,5 ml) y se aplicó a un cartucho SPE (sílice; 1g). 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 hasta que se secaron proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora transparente (10 mg). LCEM mostró MH+ = 302; T<sub>RET</sub> = 2,06 min.

**Intermedio 12 5-(azidometil)-1-etil-6-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina**

El Intermedio 12 se preparó de forma análoga al Intermedio 11 a partir del Intermedio 7. LCEM mostró MH+ = 316; T<sub>RET</sub> = 2,00 min.

**Intermedio 13 5-(azidometil)-1,6-dietil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina**

Se piensa que el Intermedio 13 se puede preparar de forma análoga al Intermedio 11 a partir de 5-(clorometil)-1,6-dietil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina (por ejemplo que puede ser como se preparó en el Intermedio 8).

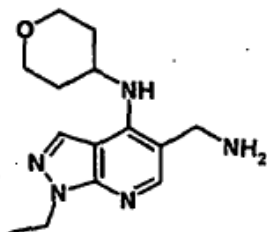
*Una síntesis específica del Intermedio 13:*

A [1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol (12,57 g) (por ejemplo que puede ser como se preparó en el Intermedio 5) se añadió cloruro de tionilo (51 ml; 83,6 g) y la mezcla se calentó a 80 °C. Se produjo efervescencia durante la adición, y la mezcla de la reacción se volvió amarilla, y después roja al

calentamiento. Después de 5 h el exceso de cloruro de tionilo se eliminó en un evaporador y el residuo color rojo vino se azeotropó con tolueno (75 ml) dejando un residuo que contiene 5-(clorometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina.

- 5 Este residuo se disolvió en DMF (100 ml) y se trató con azida de sodio (4,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua, seguido de una solución de hidróxido de sodio 2 M ajustando un pH de aproximadamente 3,5 a un pH de aproximadamente 8. Se añadió acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Después los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, solución de cloruro de litio acuosa y salmuera, y se secaron y se evaporaron proporcionando un aceite naranja - marrón que se sometió a alto vacío. Esto se purificó por cromatografía en columna usando 400 ml de gel de sílice
- 10 7734 eluyendo con una mezcla 3 : 2 de ciclohexano : acetato de etilo, y se recogieron las fracciones que contienen una mezcla de los dos productos (como se midió por TLC) y se redujeron proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite dorado que comenzó a cristalizar bajo vacío alto (9,74 g). LCEM mostró  $MH^+ = 330$ ;  $T_{RET} = 2,30$  min.

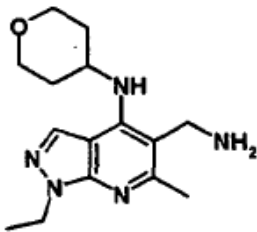
**Intermedio 14 5-(aminometil)-1-etil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina**



15

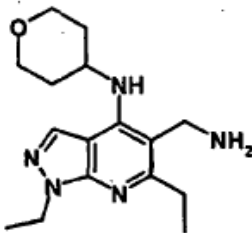
- Una solución de 5-(azidometil)-1-etil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina (0,351 g) (por ejemplo que puede ser como se preparó en el Intermedio 11 de referencia) en etanol (30 ml) se añadió a paladio sobre carbono al 5% (húmedo) (0,050 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró primero sobre un filtro de fibra de vidrio y después a través de un lecho
- 20 de celita, que se lavó después con etanol (aproximadamente 50 ml). El filtrado combinado y los lavados se evaporaron hasta que se secaron proporcionando el compuesto del título en forma de una goma verde sucia (0,318 g). LCEM mostró  $MH^+ = 276$ ;  $T_{RET} = 1,63$  min.

**Intermedio 15 5-(aminometil)-1-etil-6-metil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina**



- 25 El Intermedio 15 se preparó de forma análoga al Intermedio 14 a partir del Intermedio 12. LCEM mostró  $MH^+ = 290$ ;  $T_{RET} = 1,52$  min.

**Intermedio 16 5-(aminometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina**

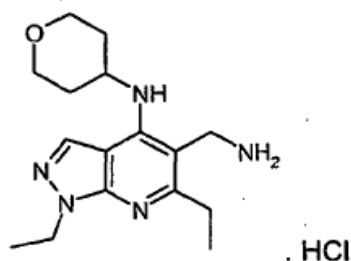


- 30 Se piensa que el Intermedio 16 se puede preparar, de forma análoga al Intermedio 14, a partir de 5-(azidometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina (por ejemplo que puede ser como se preparó en el Intermedio 13).

Una síntesis específica del Intermedio 16:

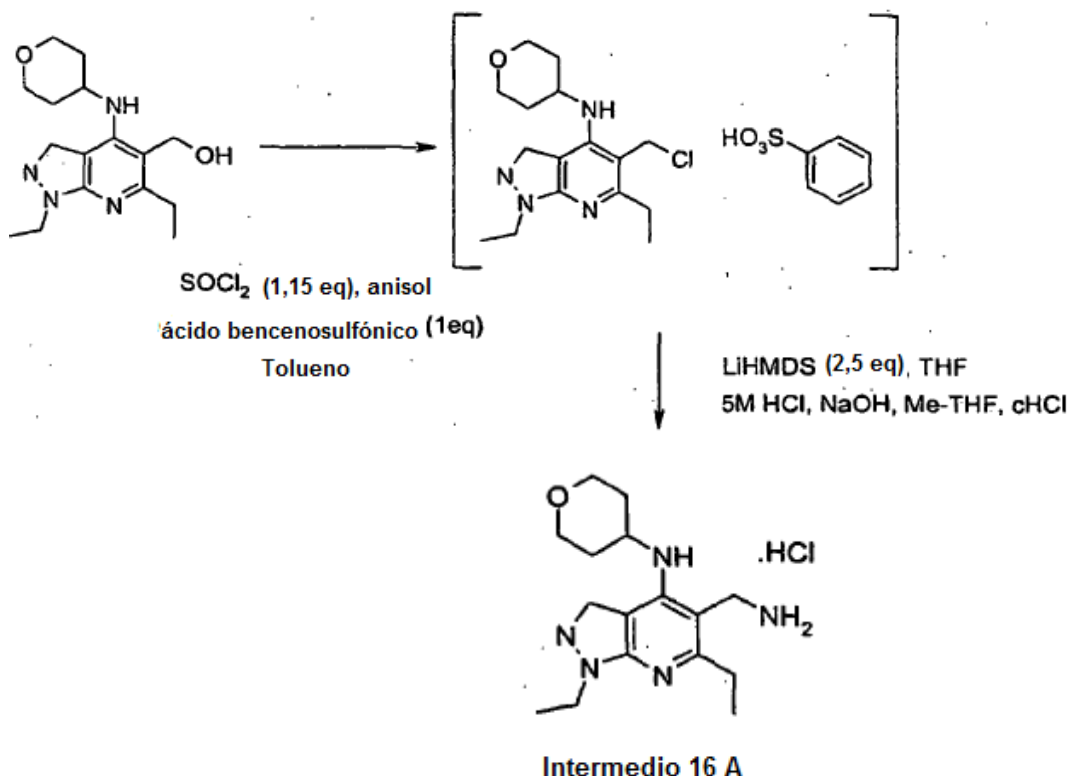
A paladio sobre carbono al 10% en peso (0,4 g) se añadió etanol (10 ml) seguido de 5-(azidometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina (4g) (por ejemplo Intermedio 13) en etanol (90 ml) en un matraz de hidrogenación. La mezcla se hidrogenó después a temperatura ambiente y presión atmosférica con agitación durante toda la noche. Después, el catalizador de paladio sobre carbono se filtró dos veces proporcionando una solución. El disolvente se retiró proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido gris (2,59g). LCEM mostró  $MH^+ = 304$ ;  $T_{RET} = 1,63$  min.

**Intermedio 16A Clorhidrato de 5-(aminometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina**



10

**Intermedio 16A Esquema del procedimiento:**



**Intermedio 16A Resumen del procedimiento**

15 Nota: Todo o parte de este procedimiento se lleva a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno.

[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metanol (por ejemplo que puede ser como se preparó en el Intermedio 5, por ejemplo Síntesis alternativa B del mismo) se suspendió en anisol y se trató con ácido bencenosulfónico. Esta suspensión se envejeció a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió cloruro de tionilo a aproximadamente 20°C durante 20 minutos, y se agitó durante 20 minutos. Después se tomó muestras de la reacción para HPLC. La solución resultante de bencenosulfonato de 5-(clorometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-

20

4il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina se trató con tolueno y después se colocó bajo vacío medio (100 mbar) eliminando cloruro de hidrógeno y dióxido de azufre, después se aumentó el (50 mbar) azeotropando el exceso de cloruro de tionilo y tolueno.

5 Esta solución de bencenosulfonato de 5-(clorometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina se añadió a una solución de hexametildisilazida de litio (LiHMDS) en tetrahidrofurano a 35°C - 40°C durante aproximadamente una hora y la reacción se completó normalmente después de otros 10 minutos.

10 La mezcla se enfrió a 10°C y se añadió ácido clorhídrico (5 M). Las fases se separaron y la fase acuosa inferior se transfirió de vuelta al recipiente, y se descartó la fase orgánica. Se añadió Metil-THF (metiltetrahidrofurano) y después la mezcla bifásica se ajustó a pH >13 con solución de hidróxido de sodio (10 M). Las fases se separaron y la fase acuosa inferior se volvió a extraer con Metil-THF adicional. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera.

15 La cantidad de la 5-(aminometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H* pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina desea da se cuantificó a través de un medidor del rendimiento, y se añadió una cantidad apropiada de ácido concentrado a 55°C - 60°C. La suspensión se mantuvo durante 2 horas a aproximadamente 50°C, y después se enfrió a 10°C durante 3 horas y se mantuvo a esta temperatura durante al menos 3 horas.

La suspensión se filtró y se lavó con metil-THF y se secó a 60°C a peso constante o temperatura discontinua, proporcionando clorhidrato de 5-(aminometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina (Intermedio 16A).

#### **Intermedio 16A Procedimiento detallado: (se puede desarrollar en un equipo de 1,0 /10 l)**

20 Nota: Todo o la mayor parte de este procedimiento se lleva a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno.

1. [1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metanol (1 peso) se suspende en anisol (6 vol) a 20°C - 25°C.

2. Se añade ácido bencenosulfónico (1 equivalente, 0,52 peso).

3. La temperatura se ajusta a 20°C - 25°C y la reacción se envejece durante 30 minutos.

25 4. Se añade cloruro de tionilo (1,15 equivalentes, 0,45 peso, 0,275 vol) durante aproximadamente 20 minutos a 20°C - 25°C.

5. Se usa anisol (0,25 vol) para lavar la línea.

30 6. Se toma una muestra después de 20 minutos a 20°C - 25°C. La reacción se considera completa cuando permanece <4% de [1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metanol cuando se compara al derivado de 5-(metoximetil)-pirazolo[3,4-*b*]piridina derivado de una inactivación en metanol de bencenosulfonato de 5-(clorometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina.

7. Se observa el volumen de carga del recipiente, y se añade tolueno (2 vol).

8. La mezcla se calienta a una temperatura de camisa de 40°C y se mantiene bajo vacío moderado (10000 pascales (100 mbar)) durante 1 hora con agitación.

35 9. Se aumenta el vacío a aproximadamente 5000 pascales (50 mbar) y se destila el contenido a un volumen marcado anterior (aproximadamente 7,5 vol). El contenido no debería calentarse por encima de 50°C. (Tiempo de destilación aproximadamente 80 minutos,  $p = 4500 - 5000$  pascales (45 - 50 mbar),  $T_{int} = 20^\circ\text{C} - 48^\circ\text{C}$ .)

10. La mezcla de la reacción se enfría a 20 °C - 25°C y se puede mantener en este punto.

40 11. Esta mezcla (anterior etapa 10) se añade hexametildisilazida de litio en THF (1,2 6M en THF, 6,51 vol, 5,73 peso) durante 60 - 70 minutos a 35°C - 40°C.

12. Se toma una muestra después de otros 10 minutos a 35 °C - 40°C. La reacción se considera completa si <4% del derivado 5-(metoximetil)-pirazolo[3,4-*b*]piridina se ve en relación con una 5-(aminometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina (después de inactivación en metanol) por HPLC.

45 13. La mezcla se enfría a 10°C y se añade ácido clorhídrico (5 M, 3,6 vol) durante 20 minutos. Las fases se agitan enérgicamente durante 10 minutos.

14. La fase acuosa inferior se retiene, y la fase superior de anisol se descarta. El lote se puede mantener a 20°C -

25°C en este punto.

15. La fase acuosa marrón se trata con metil-tetrahidrofurano (8 vol).

16. Se añade una solución de hidróxido de sodio (aproximadamente 1,8 vol, 10 M) a la mezcla bifásica proporcionando una fase acuosa resultante con pH >13. La temperatura se eleva a 30°C y la mezcla se agita 5 enérgicamente durante 20 minutos (tiempo de separación de 5 minutos en equipo CLR 10 l).

17. Las fases se separaron y la fase acuosa inferior (amarilla) se vuelve a lavar con metil-tetrahidrofurano (2 vol). Se toma una muestra de la fase acuosa y se analiza para detectar 5-(aminometil)-1,6-dietil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina residual antes de estar a disposición.

18. Se añade salmuera (NaCl al 15% p/p, 2 vol) a las fases orgánicas marrones combinadas. La bifase se agita 10 enérgicamente a 30°C y se separa. Se retira la fase acuosa inferior.

19. El volumen de la fase orgánica se mide y se toma una muestra. El sistema de medición de rendimiento se usa determinando la cantidad absoluta de 5-(aminometil)-1,6-dietil-N (tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina presente.

20. La mezcla de reacción se calienta a 55°C - 60°C y se trata con ácido clorhídrico concentrado [1,03 equivalentes 15 en relación con 5-(aminometil)-1,6-dietil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina presente, aproximadamente 0,24 - 0,30 vol].

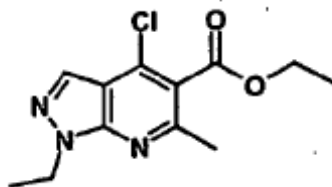
21. La mezcla se envejece a 50°C - 55°C durante 2 horas y después se enfría a 5°C - 10°C durante 3 horas.

22. La mezcla se envejece a 5°C - 10°C durante al menos 3 horas.

23. La mezcla se filtra y se lava con metil-THF (2 x 2 vol). Se mantienen las aguas madres hasta que se obtiene un 20 peso seco y rendimiento del producto. (Los tiempos de filtración son menores de 90 segundos en una escala de aproximadamente 700 g.)

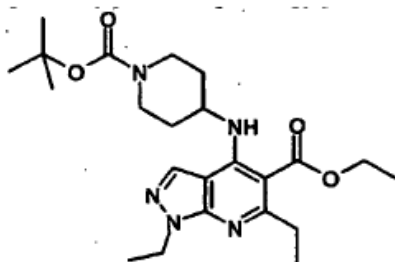
24. La torta sólida color crema se seca en un horno de vacío a 60°C a temperatura constante.

**Intermedio 17: 4-cloro-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo**

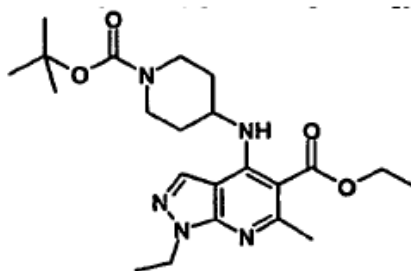


25 Una mezcla de 5-amino-1-etilpirazol (1,614 g, 14,5 mmol) y 2-(1-etoxietiliden)malonato de dietilo [J. Am. Chem. Soc., 1931, 53, 1836] (3,68 g) se calentó a 150°C en condiciones Dean Stark durante 5 horas. Se añadió cuidadosamente oxiclورو de fósforo (25 ml) a la mezcla y la solución resultante se calentó a 130°C bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla se concentró *in vacuo* y el aceite residual se añadió cuidadosamente, con enfriamiento a agua. (100 ml).

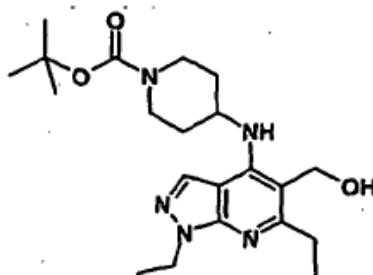
30 La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron *in vacuo*. El aceite residual se purificó por medio de cromatografía Biotage chromatography (sílice; 90 g) eluyendo con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se concentraron *in vacuo* proporcionando el Intermedio 17 (1,15 g). LCEM mostró MH+ = 268; T<sub>RET</sub> = 3,18 min.

**Intermedio 18 4-[(1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-4-piperidinil)amino]-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo**

El Intermedio 1 (5,0 g) se disolvió en N-metil-2-pirrolidona (60 ml) y se trató con 1,1-dimetiletil 4-amino-1-piperidincarboxilato [Astatech] (3,91g) y DIPEA (7,7 ml) a 120°C durante 18 h. La mezcla se dejó enfriar y se vertió en solución de cloruro de litio acuosa al 10% (400 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se evaporaron proporcionando una goma. El residuo se purificó en un cartucho SPE (sílice; 50 g), eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0% - 100% en ciclohexano proporcionando el Intermedio 18 en forma de un sólido amarillo claro (8,22 g). LCEM mostró MH+ = 446; T<sub>RET</sub> = 3,67 min.

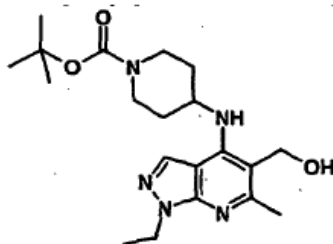
**Intermedio 19 4-[(1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-4-piperidinil)amino]-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo**

El Intermedio 19 se preparó de forma análoga al Intermedio 18 a partir del Intermedio 17 y 1,1-dimetiletil 4-amino-1-piperidincarboxilato. LCEM mostró MH+ = 432 ; T<sub>RET</sub> = 3,5 min.

**Intermedio 20 1,1-dimetiletil-4-[(1,6-dietil-5-(hidroximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino]-1-piperidinacarboxilato**

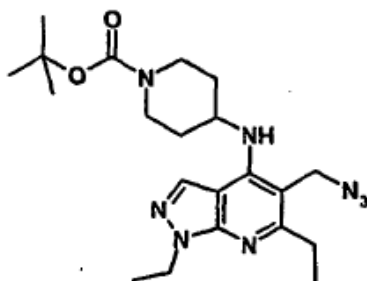
El Intermedio 18 (8,2 g) se disolvió en THF (60 ml). La solución se trató con borohidruro de litio (0,7 g) y metanol (1,3 ml) y después se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió y se trató otra vez con borohidruro de litio (0,7 g) y metanol (1,3 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas adicionales. La mezcla se enfrió en hielo / agua y se inactivó con metanol (20 ml) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después se diluyó con diclorometano (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una fritta hidrófoba y se evaporaron. El residuo se trituró con éter dietílico proporcionando un sólido que se recogió por filtración y se secó proporcionando el Intermedio 20 en forma de un sólido (5,2 g). LCEM mostró MH+ = 404; T<sub>RET</sub> = 2,44 min.

**Intermedio 21** 1,1-dimetiletil 4-[[1-etil-5-(hidroximetil)-6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]-1-piperidinacarboxilato



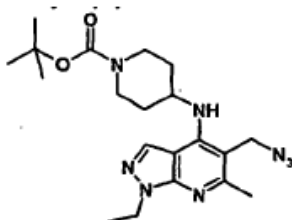
El Intermedio 21 se preparó de forma análoga al Intermedio 20 a partir del Intermedio 19. LCEM mostró MH+ = 390;  
5  $T_{RET} = 2,34$  min.

**Intermedio 22** 1,1-dimetiletil 4-[[5-(azidometil)-1,6-dietil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]-1-piperidinacarboxilato



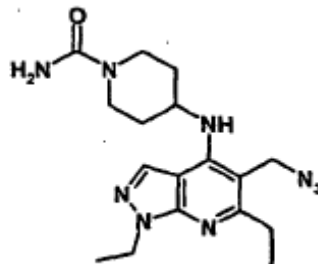
El Intermedio 20 (5,2 g) se disolvió en DMF (50 ml). La solución se trató con azida de sodio (1,7 g) y tetrabromuro de carbono (8,6 g). La solución amarilla resultante se enfrió en un baño de hielo / agua y se añadió una solución de trfenilfosfina (6,9 g) en DMF (50 ml) se añadió gota a gota durante 15 minutos. La mezcla se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se trató con diclorometano (60 ml). La suspensión resultante se filtró, el filtrado se evaporó y el residuo se purificó en tres cartuchos SPE (sílice; 50 g), eluyendo con acetato de etilo al 0% - 50% en ciclohexano proporcionando el Intermedio  
15 22 (5,1 g) en forma de un sólido amarillo claro. LCEM mostró MH+ = 429;  $T_{RET} = 3,00$  min.

**Intermedio 23** 1,1-dimetiletil 4-[[5-(azidometil)-1-etil-6-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]-1-piperidinacarboxilato

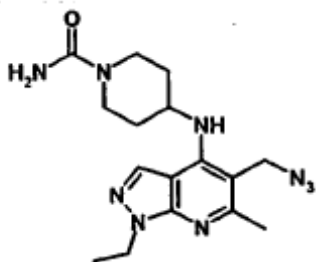


El Intermedio 23 se preparó de forma análoga al Intermedio 22 a partir del Intermedio 21. LCEM mostró MH+ = 415;  
20  $T_{RET} = 2,84$  min.

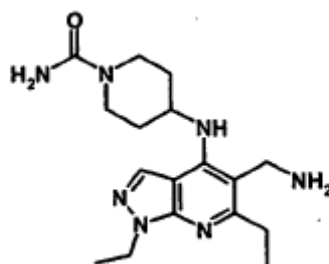


**Intermedio 24 4-([5-(azidometil)-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino)-1-piperidincarboxamida**

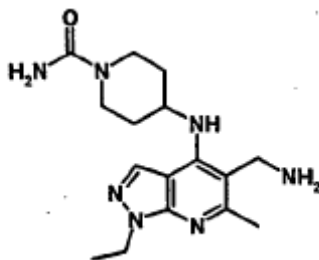
El Intermedio 22 (5,14 g) se trató con una solución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano (50 ml). LA mezcla de la reacción se dejó reposar durante 2 horas. El disolvente se evaporó y co-evaporó con diclorometano (2 x 50ml) después éter dietílico (2 x 50ml) proporcionando 5-(azidometil)-1,6-dietil-N-4-piperidinil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina, sal clorhidrato. [LCEM mostró MH+ = 329; T<sub>RET</sub> = 1,80 min]. This product se disolvióEste producto se disolvió en diclorometano (100 ml) y la solución se trató con DIPEA (6,3 ml) y isocianato de trimetilsililo (1,8 ml) después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua (50 ml) se recogió el sólido precipitado por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó dando el Intermedio 24 (2,6 g) en forma de un sólido blanco. LCEM mostró MH+ = 372; T<sub>RET</sub> = 2,11 min.

**Intermedio 25 4-([5-(azidometil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino)-1-piperidincarboxamida**

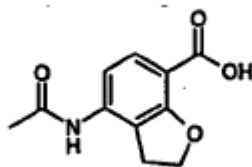
El Intermedio 25 se preparó de forma análoga al Intermedio 24 a partir de Intermedio 23. LCEM mostró MH+ = 358; T<sub>RET</sub> = 1,93 min.

**15 Intermedio 26 4-([5-(aminometil)-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino)-1-piperidincarboxamida**

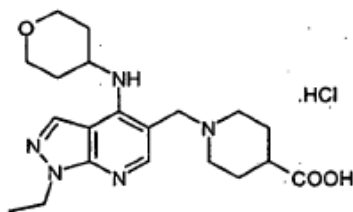
Una suspensión del Intermedio 24 (2,6 g) en etanol (500 ml) se hidrogenó sobre paladio sobre carbono activado al 10% (0,42 g) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el lecho del filtro se lavó con etanol. EL filtrado combinado y los lavados se evaporaron proporcionando el Intermedio 26 (2,1g) en forma de un sólido gris. LCEM mostró MH+ = 345; T<sub>RET</sub> = 1,68min.

**Intermedio 27 4-[[5-(aminometil)-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il]amino]-1-piperidinacarboxamida**

El Intermedio 27 se preparó de forma análoga al Intermedio 26 a partir del Intermedio 25. LCEM mostró MH+ = 332; T<sub>RET</sub> = 1,54min.

**5 Intermedio 28 ácido 4-(acetilamino)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxílico**

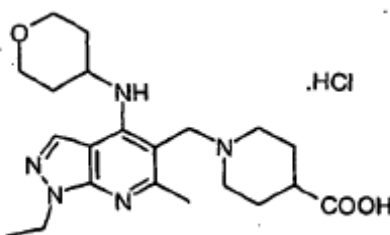
Una solución que contiene 4-(acetilamino)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo [Synlett. (1993), (4), 269] (110 mg) e hidróxido de litio (14 mg) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Los disolventes se evaporaron *in vacuo* y el residuo se suspendió en ácido cítrico acuoso al 10%. El sólido se recogió por filtración y se secó proporcionando el Intermedio 28 en forma de un sólido blanco (45 mg). LCEM mostró MH+ 222; T<sub>RET</sub> = 1,92 min.

**Intermedio 28A ácido 1-[[1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-piperidincarboxílico, sal de HCl**

15 Una solución del Intermedio 3 (350 mg) en cloruro de tionilo (5 ml) se agitó a 80°C durante 1,5 h. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se co-evaporó con tolueno (2 x 5 ml). El residuo se diluyó con acetonitrilo (10 ml) y se trató con piridina (0,42 ml) a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadió 1,1-dimetiletil 4-piperidincarboxilato [por ejemplo disponible de *Tyger Scientific Inc*] (350 mg) y DIPEA (0,9 ml). La solución resultante se agitó a 60°C durante 20 h y se evaporó hasta que se secó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio  
20 de cartucho SPE (sílice) eluyendo con acetato de etilo al 30% - 60% en éter de petróleo proporcionando 1-[[1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-piperidina-carboxilato de 1,1-dimetiltilo (480 mg).

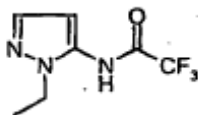
Una mezcla de 1-[[1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-piperidina-carboxilato de 1,1-dimetiltilo (1,01 g) y HCl 4N en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2h.

25 Otras porciones de HCl 4N en 1,4-dioxano (5 ml) se añadieron después de 2 h y 5 h y la mezcla se evaporó hasta que se seco bajo presión reducida. El residuo se trató con HCl 4N en 1,4-dioxano como anteriormente y la mezcla se evaporó bajo presión reducida proporcionando el Intermedio 28A en forma de un sólido amarillo (1,09 g). LCEM mostró MH+ = 388; T<sub>RET</sub> = 1,89 min.

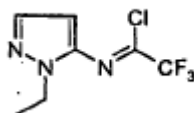
**Intermedio 28B ácido 1-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-piperidincarboxílico, sal de HCl**

Una solución del Intermedio 4 (1,4 g) en cloruro de tionilo (8 ml) se agitó a 80°C durante 2 h. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se co-evaporó con tolueno (2 x 5 ml). El residuo se diluyó con acetonitrilo (20 ml) y se trató con 4-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo [por ejemplo disponible de *Tyger Scientific Inc*] (1,07 g) y DIPEA (2,7 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se evaporó hasta que se secó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cartucho SPE (sílice) eluyendo con acetato de etilo al 50% - 100% en éter de petróleo proporcionando 1-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-piperidincarboxílico de 1,1-dimetiletilo (1,22 g).

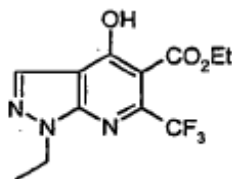
Una mezcla de 1-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-piperidincarboxílico de 1,1-dimetiletilo (1,32 g) y HCl 4N en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó *in vacuo* y el residuo se trató con porciones adicionales de HCl en 1,4-dioxano (4 x 2 ml) mientras se agitaba a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se evaporó bajo presión reducida proporcionando el Intermedio 28B en forma de un sólido amarillo (1,54 g). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 402; T<sub>RET</sub> = 1,92 min.

**Intermedio 29 N-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)-2,2,2-trifluoroacetamida**

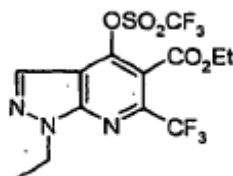
Una solución de 5-amino-1-etilpirazol (6,0 g, 54 mmol, por ejemplo disponible de Aldrich) en diclorometano seco (10ml) se añadió a anhídrido trifluoroacético (35 ml) durante 20 min con enfriamiento tal que la temperatura de la reacción se mantuvo a 17°C - 21°C. Después de otros 20 min, la mezcla de la reacción se evaporó hasta que se secó, y el aceite residual se disolvió en diclorometano (250 ml) y se diluyó con solución de carbonato de hidrógeno sódico al 5% (50 ml). El carbonato de hidrógeno sódico sólido se añadió después en porciones a la mezcla de dos fases enérgicamente agitada hasta que la fase acuosa era pH 8 - 9. Las fases se separaron pasando a través de una frita hidrófoba y la fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se evaporaron proporcionando el Intermedio 29 as en forma de un sólido amarillo que cristalizó lentamente a un sólido cristalino amarillo. (11,2 g). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 208; T<sub>RET</sub> = 2,20 min.

**Intermedio 30 Cloruro de (1Z)-N-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetanimidoilo**

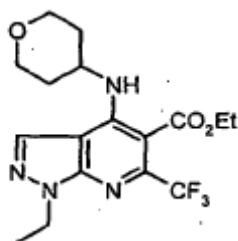
El Intermedio 29 (5,58 g, 26,9 mmol) se agitó con tetracloruro de carbono (130 ml) y la mezcla resultante se trató con trifenilfosfina, polímero soportado (22,4 g, 67,2 mmol, 3 mmol/g de resina, Fluka). La mezcla resultante se calentó con agitación, bajo reflujo suave (temperatura baño = 87°C). Después de 18 h a reflujo, la mezcla de la reacción se enfrió a 35°C y se filtró a través de una frita hidrófoba, usando diclorometano (150 ml) para lavar el lecho del filtrado. El filtrado se evaporó proporcionando el Intermedio 30 en forma de un aceite amarillo (4,845 g) que se cristalizó parcialmente en reposo. LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 226 (débil); T<sub>RET</sub> = 3,34 min.

**Intermedio 31 1-etil-4-hidroxi-6-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo**

- Una solución de malonato de dietilo (5,165 g, 32,2 mmol, por ejemplo disponible en el mercado de por ejemplo Acros) en tetrahidrofurano seco (50 ml) se añadió cuidadosamente a una mezcla de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,419 g, 35,5 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 ml) a 17°C - 21°C bajo nitrógeno. Se produjo una reacción enérgica, y fue necesario un enfriamiento suave en un baño frío. Después de 40 min a temperatura ambiente, una mezcla del Intermedio 30 (4,84 g, 21,5 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 ml) se añadió a la mezcla de la reacción durante 10 min. La solución amarilla turbia resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 2 h, se añadió etanol (2 ml), y la mezcla de la reacción se evaporó hasta que se secó. El aceite amarillo residual se trató con tolueno (100 ml) y se calentó bajo reflujo suave (temp. baño = 130°C). Después de 18 h a reflujo, la mezcla de la reacción se evaporó hasta que se secó proporcionando un aceite marrón (10,594 g). Este aceite se agitó con cloroformo (50 ml) y la solución turbia resultante se filtró a través de un lecho de celita, y el filtrado se evaporó hasta un aceite naranja (9,08 g). La trituración de este aceite (9,08 g) con éter de petróleo (50 ml, bp = 40 - 60°C) no produjo ningún producto sólido. La mezcla se evaporó, por lo tanto, hasta que se secó y el aceite residual se disolvió en etanol (40 ml) y se aplicó en porciones iguales a cuatro cartuchos SPE de aminopropilo (4 x 50 g). Cada uno de los cartuchos se eluyeron con etanol (5 volúmenes de columna) seguido de amoniaco acuoso al 10% (p = 0,88) en etanol (5 volúmenes de columna). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron proporcionando un aceite naranja (8,08 g). La trituración de este aceite (8,08 g) con éter de petróleo (3 x 50 ml, bp = 40 - 60°C) proporcionó el Intermedio 31 en forma de una espuma naranja (5,489 g, contiene 0,45 equivalentes molares de malonato de dietilo en exceso). LCEM mostró MH+ = 304; T<sub>RET</sub> = 3,43 min.

**Intermedio 32 1-etil-6-(trifluorometil)-4-[[trifluorometil]sulfonyloxi]-1H-pirazole[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo**

- Se añadió lentamente anhídrido de trifluorometanosulfónico (0,331 ml, 1,96 mmol) a una mezcla agitada del Intermedio 31 (0,5 g, equivalente a 1,31 mmol tomando en cuenta el malonato de dietilo en exceso) y trietilamina (0,548 ml, 3,93 mmol) en diclorometano seco (10 ml) a 0°C bajo nitrógeno. Después de 1,5 h a 0°C, la mezcla de la reacción se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó con agua (5 ml). Las fases se separaron pasando a través de una frita hidrófoba y la fase orgánica se evaporó hasta un aceite marrón (0,85 g). El aceite (0,85 g) se disolvió en diclorometano (5 ml) y se aplicó a un cartucho de sílice SPE (20 g). El cartucho se eluyó con diclorometano (4 volúmenes de columna). La fracción que contiene el producto se evaporó hasta que se secó proporcionando el Intermedio 32 en forma de un aceite amarillo claro (0,477 g). LCEM mostró MH+ = 436; T<sub>RET</sub> = 3,90 min.

**Intermedio 33 Etil 1-etil-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ilamino)-6-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato**

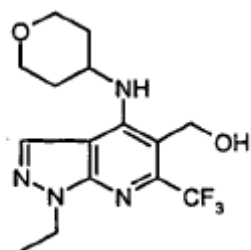
35

Una mezcla de carbonato de cesio (4,744 g, 14,56 mmol), acetato de paladio (II) (0,117 g, 5% mol) y rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaphthilo (0,486 g, 7,5% mol) se colocó en un matraz de fondo redondo de 250 ml, y el matraz se

inundó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió una solución del Intermedio 32 (4,542 g, 10,4 mmol) y 4-aminotetrahidropirano [por ejemplo disponible de Combi-Blocks Inc.] (2,10 g, 20,76 mmol) en dioxano seco (70 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 30 min a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se calentó a 90°C.

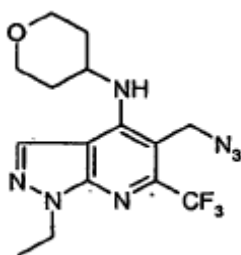
- 5 Después de 1,5 h a 90°C; la mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un tubo de filtro Varian usando diclorometano (100 ml) para lavar el tubo del filtro. El filtrado se evaporó hasta un aceite marrón (6,977 g) que se disolvió en diclorometano (30 ml) y se aplicó igualmente a dos cartuchos de sílice SPE (2 x 50 g). Los cartuchos se eluyeron sucesivamente con acetato de etilo-ciclohexano (1/8, 2 volúmenes de columna), (1/4, 2 volúmenes de columna), (1/2, 2 volúmenes de columna), 1/1, 2 volúmenes de columna) y finalmente acetato de etilo (2 volúmenes de columna). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron proporcionando el Intermedio 33 en forma de un sólido cristalino amarillo claro (3,793 g). LCEM mostró MH+ = 387; T<sub>RET</sub> = 3,52 min.

**Intermedio 34 [1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-6-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol**



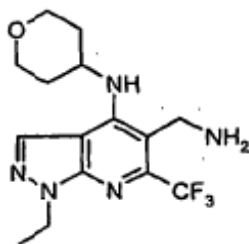
- 15 Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (5,18 ml; 7,77 mmol, solución en tolueno 1,5 M) gota a gota, durante 5 min, a una solución agitada del Intermedio 33 (1, o 2,59 mmol) en diclorometano seco (10 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La solución amarilla resultante se agitó a 0°C durante 30 min. Una solución saturada de tartrato de sodio, potasio (7 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de la reacción a 0°, con enfriamiento de baño helado asegurando que la temperatura no subía por encima de 3°C. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (5 ml) y se transfirió a un embudo de decantación. Se formó una emulsión. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron proporcionando el Intermedio 34 en forma de un sólido color crema (0,886 g). LCEM mostró MH+ = 345; T<sub>RET</sub> = 2,76 min.

**Intermedio 35 5-(Azidometil)-1-etil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina**

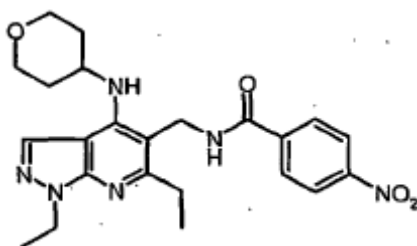


- Se añadió tetrabromuro de carbono (5,346 g, 16,12 mmol) y azida de sodio (1,048 g, 16,12 mmol) a una solución agitada del Intermedio 34 (2,774 g, 8,06 mmol) en dimetilformamida seca (18 ml) a 0°C - 5°C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0°C - 5°C bajo nitrógeno durante 15 min, y después se trató gota a gota, durante 15 min, con una solución de trifenilfosfina (4,228 g, 16,12 mmol) en dimetilformamida seca (18 ml) mientras se mantenía la temperatura de la reacción a 0°C - 5°C. La solución amarilla transparente resultante se agitó a 0°C - 5°C bajo nitrógeno durante 1,5 h y después se dejó templar a temperatura ambiente durante toda la noche.

- La mezcla de la reacción se diluyó con solución de carbonato de hidrógeno sódico al 5% (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Durante esta extracción, el óxido de trifenilfosfina insoluble se retiró por filtración de las dos fases a través de un lecho de filtro de fibra de vidrio. Después las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa con más acetato de etilo (2x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de cloruro sódico saturada (75 ml), después se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó hasta proporcionar el Intermedio 35 en forma de un aceite amarillo (9,426 g) que contiene 2 equivalentes molares de óxido de trifenilfosfina de exceso. LCEM mostró MH+ = 370; T<sub>RET</sub> = 3,29 min.

**Intermedio 36 5-(Aminometil)-1-etil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina**

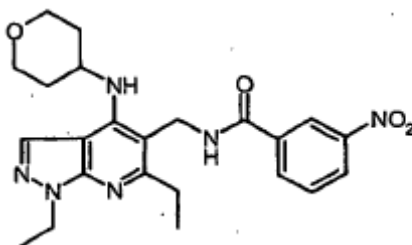
Una solución del Intermedio 35 (12,56 g, contiene 2 equivalentes molares de óxido de trifetilfosfina como impureza) y paladio sobre carbono activado al 10% (húmedo, 2,0 g) en etanol (200 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 40 h. La mezcla de la reacción se filtró a través de un lecho de celita, y el lecho de celita se lavó con etanol (200 ml). El filtrado se evaporó hasta que se secó proporcionando un sólido céreo amarillo (11,174 g) que se disolvió en metanol (150 ml) y se aplicó igualmente a cinco cartuchos SCX (5 x 50 g). Cada uno de los cartuchos se eluyó secuencialmente con metanol (4 volúmenes de columna) y amoniaco acuoso al 10% (p = 0,88) en metanol (4 volúmenes de columna). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron proporcionando el Intermedio 36 en forma de un sólido amarillo claro (3,108 g). LCEM mostró MH+ = 344; T<sub>RET</sub> = 2,11 min.

**Intermedio 37 N-([1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil)-4-nitrobenzamida**

15

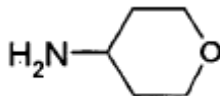
Se trató una solución del Intermedio 16 (1,0 g) en acetonitrilo anhidro (50 ml) con cloruro de 4-nitrobenzoilo (0,62 g) y DIPEA (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3 horas. Se añadió más cloruro de 4-nitrobenzoilo (0,05 g) y la agitación continuó durante 30 minutos. El disolvente se retiró por evaporación y la mezcla se repartió entre diclorometano y solución de bicarbonato sódico. Los extractos orgánicos se evaporaron hasta que se secaron y se trituraron con éter proporcionando el Intermedio 37 en forma de un sólido amarillo (1,51 g). LCEM mostró MH+ = 453; T<sub>RET</sub> = 2,51 min.

20

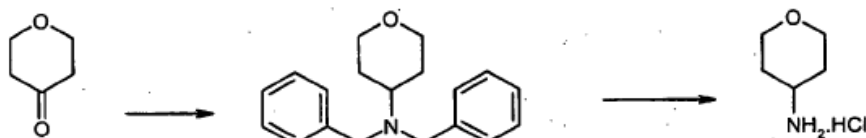
**Intermedio 38 N-([1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil)-3-nitrobenzamida**

El Intermedio 38 se preparó de forma análoga al Intermedio 37 usando cloruro de 3-nitrobenzoilo. LCEM mostró MH+ = 453; T<sub>RET</sub> = 2,51 min.

25

**Intermedio 52: 4-Aminotetrahidropirano**

Disponible en el mercado de: Peakdale; y/o Combi-Blocks Inc., 7949 Silverton Avenue, Suite 915, San Diego, CA 92126, EE.UU. (CAS 38041-19-9)

**5 Intermedio 52A: Clorhidrato de tetrahidro-2H-piran-4-amina = Clorhidrato 4-Aminotetrahidropirano***Etapa 1: N,N-dibenziltetrahidro-2H-piran-4-amina*

Se añadieron dibencilamina (34,5 g) y ácido acético (6,7 ml) a una solución agitada de tetrahidro-4H-piran-4-ona (16,4 g, comercialmente disponible, por ejemplo, de Aldrich) en diclorometano (260 ml) entre 0°C y 5°C. Después de 10 2,5 h entre 0°C y 5°C, se añadió por partes triacetoxiborohidruro de sodio (38,9 g), y se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se lavó la mezcla de reacción sucesivamente con hidróxido sódico 2 M (200 ml y 50 ml), agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), después se secó y se evaporó. El residuo (que puede ser un aceite) se agitó con metanol (50 ml) a 4°C durante 30 minutos proporcionando el producto (por ejemplo, en forma de un sólido blanco).

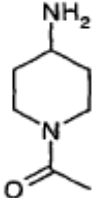
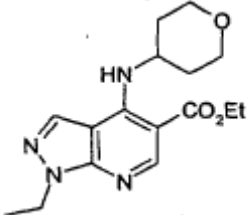
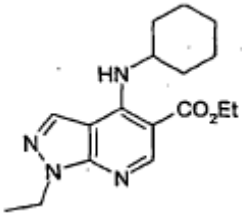
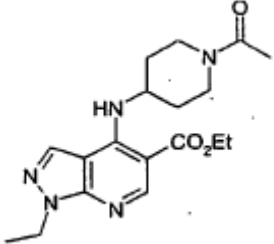
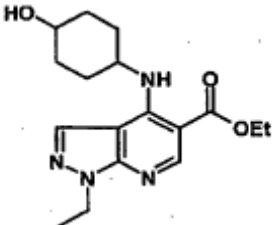
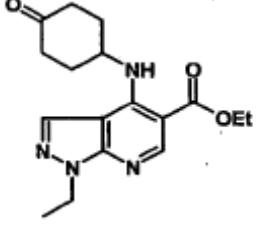
*15 Etapa 2: Clorhidrato de tetrahidro-2H-piran-4-amina*

N,N-dibenciltetrahidro-2H-piran-4-amina (20,5 g) se disolvió en etanol (210 ml) y se hidrogenó en catalizador de paladio sobre carbono al 10% (4 g) a 1448300 pascales (100 psi) durante 72 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y se ajustó el filtrado hasta pH 1 con cloruro de hidrógeno 2 M en éter dietílico. La evaporación de los disolventes proporcionó un residuo (que puede ser un sólido) que se trituró con éter dietílico proporcionando el 20 producto (que puede ser un sólido).

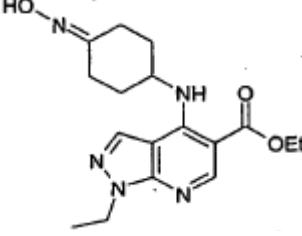
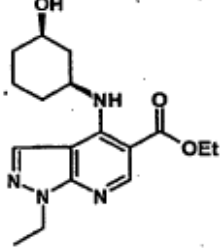
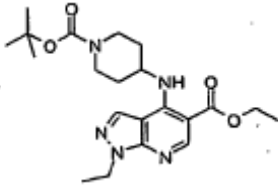
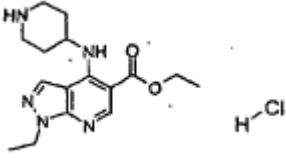
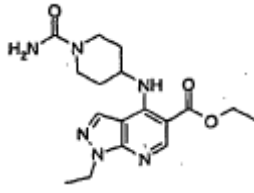
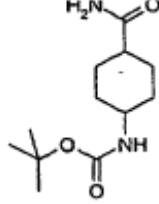
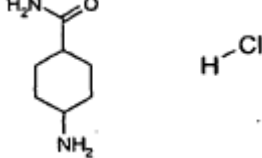
**INTERMEDIOS OPCIONALES**

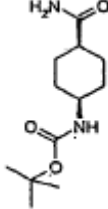
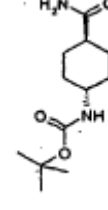
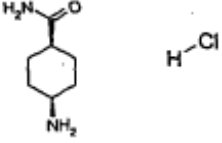
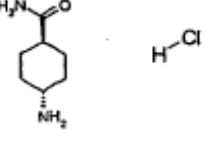
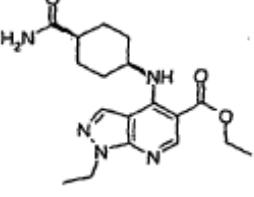
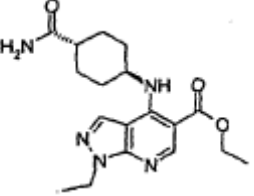
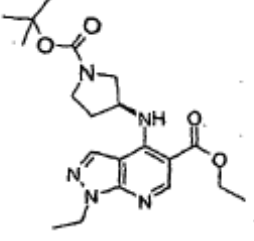
En este apartado de Intermedios opcionales, los "Intermedios" generalmente representan las síntesis de compuestos intermedios que (en algunos casos) se pueden usar teóricamente en la síntesis de los compuestos de la fórmula (I) o sales de los mismos, pero no se han usado necesariamente para preparar los compuestos específicos de la fórmula 25 (I) o sales de los mismos (y en la mayor parte de los casos o en todos no se han usado de esta forma).

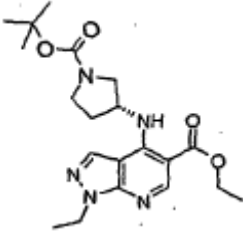
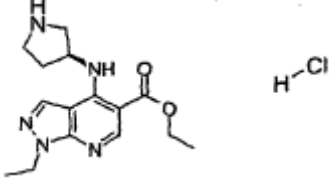
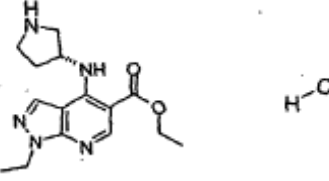
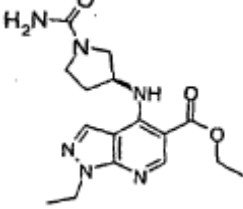
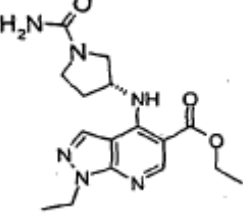
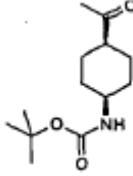
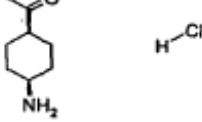
Número de intermedio opcional	Estructura del compuesto	Una o dos posibles referencias publicadas a (por ejemplo referencia de síntesis a), o una posible fuente de, compuesto
100		Intermedio 8A del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited)

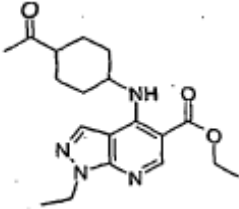
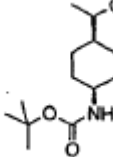
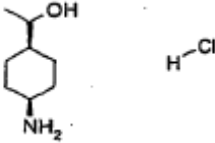
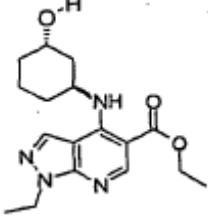
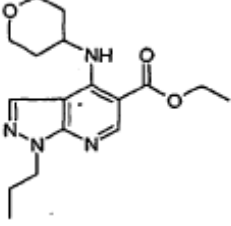
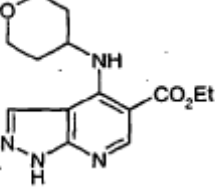
Número de intermedio opcional	Estructura del compuesto	Una o dos posibles referencias publicadas a (por ejemplo referencia de síntesis a), o una posible fuente de, compuesto
101	 <p>*por ejemplo como sal de HCl</p>	Intermedio 6 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited), que se refiere al documento WO 00 /42011
102		Intermedio 32 y/o Ejemplo 3 del documento WO2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited); o 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)
105		Ejemplo 204 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited)
106		Ejemplo 205 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited)



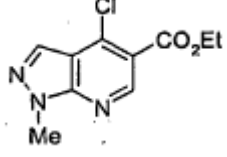
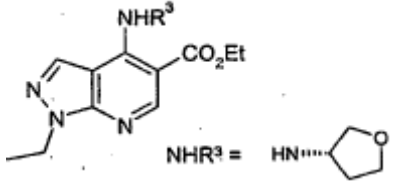
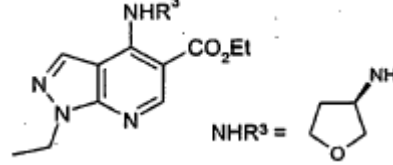
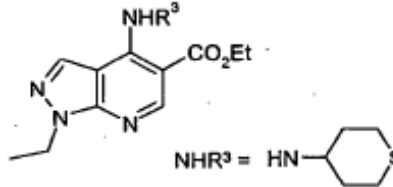
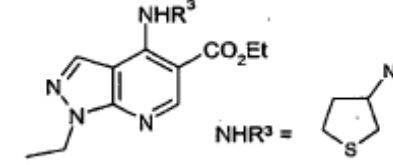
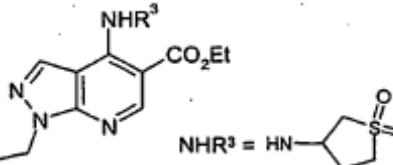
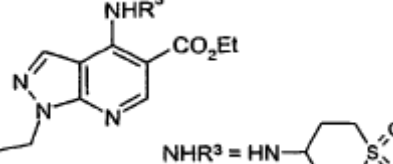
Número de intermedio opcional	Estructura del compuesto	Una o dos posibles referencias publicadas a (por ejemplo referencia de síntesis a), o una posible fuente de, compuesto
107		Ejemplo 652 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited)
108	 <p data-bbox="598 940 1029 996">[grupo cis-(3-hidroxiciclohex-1-il)amino, 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)
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)

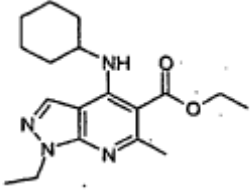
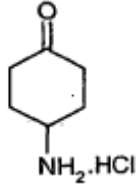
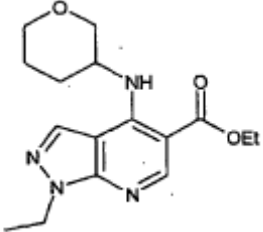
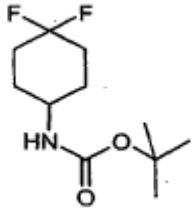
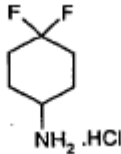
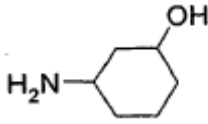
Número de intermedio opcional	Estructura del compuesto	Una o dos posibles referencias publicadas a (por ejemplo referencia de síntesis a), o una posible fuente de, compuesto
114		Intermedio 114 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited)
115		Intermedio 115 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited)
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)

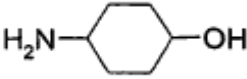
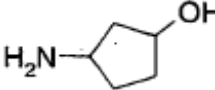
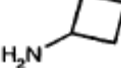
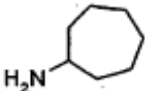
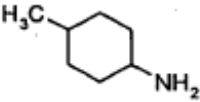
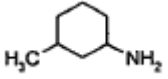
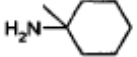
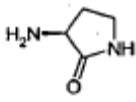
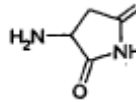
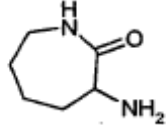

Número de intermedio opcional	Estructura del compuesto	Una o dos posibles referencias publicadas a (por ejemplo referencia de síntesis a), o una posible fuente de, compuesto
121		Intermedio 147 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited)
122		Intermedio 148 del documento WO 2005/058892 A1 (Glaxo 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)

Número de intermedio opcional	Estructura del compuesto	Una o dos posibles referencias publicadas a (por ejemplo referencia de síntesis a), o una posible fuente de, 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 of WO 2005/058892 A1 (Glaxo Group Limited)
133		Ejemplo 20 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited)


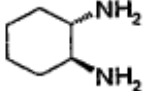
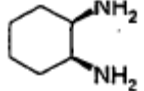
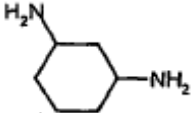
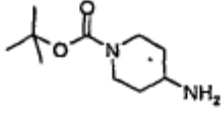
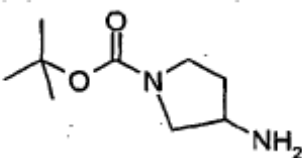
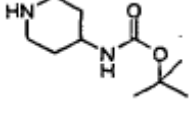
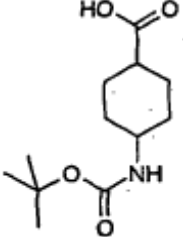
Número de intermedio opcional	Estructura del compuesto	Una o dos posibles referencias publicadas a (por ejemplo referencia de síntesis a), o una posible fuente de, compuesto
134		Ejemplo 186 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited)
135		Fluka Chemie AG, Germany (CAS 111769-27-8)
136		E. Merck, Alemania; o E. Merck (Merck Ltd), Hunter Boulevard, Magna Park, Lutterworth, Leicestershire LE17 4XN, Reino Unido (CAS 104530-80-5)
136		Intermedio 11 del documento WO 2004/024728A2, y referencias opcionalmente citadas en la presente memoria descriptiva
138		Intermedio 12 del documento WO 2004/024728A2, y referencias opcionalmente citadas en la presente memoria descriptiva
139		Sigma Aldrich Library of Rare Chemicals (SALOR) (CAS-6338-70-1)
140		Intermedio 14 del documento WO 2004/024728A2, y referencias opcionalmente citadas en la presente memoria descriptiva
141		Intermedio 3 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited)

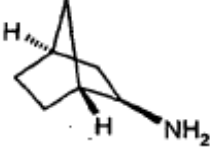
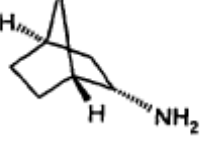
Número de intermedio opcional	Estructura del compuesto	Una o dos posibles referencias publicadas a (por ejemplo referencia de síntesis a), o una posible fuente de, compuesto
142		Intermedio 25 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited)
143		Ejemplo 8 del documento WO2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited)
144		Ejemplo 9 del documento WO2004/024728 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)
147		Ejemplo 13 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited)
148		Ejemplo 14 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited)

Número de intermedio opcional	Estructura del compuesto	Una o dos posibles referencias publicadas a (por ejemplo referencia de síntesis a), o una posible fuente de, compuesto
149		Ejemplo 190 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited)
150		Intermedio 54 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited)
151		Intermedio 58A del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited)
152	 <p data-bbox="596 1379 995 1487">[muestra que contiene (4-fluoro-3-ciclohexen-1-il)carbamato 1,1-dimetiletilo en forma de impureza]</p>	Intermedio 62 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited)
153	 <p data-bbox="596 1697 995 1805">[muestra que contiene (4-fluoro-3-ciclohexen-1-amina) en forma de impureza]</p>	Intermedio 63 del documento WO 2004/024728 A2 (Glaxo Group Limited)
154		AB Chem, Inc., Canadá (mezcla de <i>cis</i> y <i>trans</i> ); o <i>J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1</i> , 1994, 537

Número de intermedio opcional	Estructura del compuesto	Una o dos posibles referencias publicadas a (por ejemplo referencia de síntesis a), o una posible fuente de, compuesto
155	Como el Intermedio 154, pero cis-isómero racémico, es decir, cis-(3-hidroxi-ciclohex-1-il)-amina racémica	<i>J. Chem. Soc., Perkin Trans 1</i> , 1994,537 (describe una mezcla 3,3 : 1 <i>cis : trans</i> )
156		Aldrich; o TCI-America
157		Patente de EE. UU. 4.219,.60
158		Aldrich
159		Aldrich
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	 (3-aminoazepan-2-ona)	Sigma-Aldrich Company Ltd
166*		<i>J. Med. Chem.</i> , 1994, 37(17), 2360

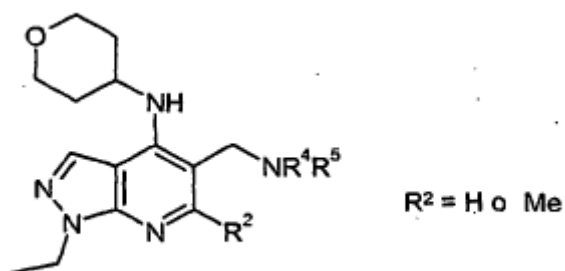


Número de intermedio opcional	Estructura del compuesto	Una o dos posibles referencias publicadas a (por ejemplo referencia de síntesis a), o una posible fuente de, compuesto
167*		Aldrich
168*	 <p>(isómero trans, por ejemplo, opcionalmente racémico)</p>	Aldrich
169		Aldrich
170		Peakdale Molecular Ltd
171	 <p>4-amino-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo</p>	AstaTech
172		
173	 <p>4-piperidincarbamato de 1,1-dimetiletilo</p>	Syngene o AstaTech
174	 <p>ácido carboxílico de 4-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino) ciclohexano</p>	Fluka

Número de intermedio opcional	Estructura del compuesto	Una o dos posibles referencias publicadas a (por ejemplo referencia de síntesis a), o una posible fuente de, compuesto
175		Aldrich
176		Aldrich

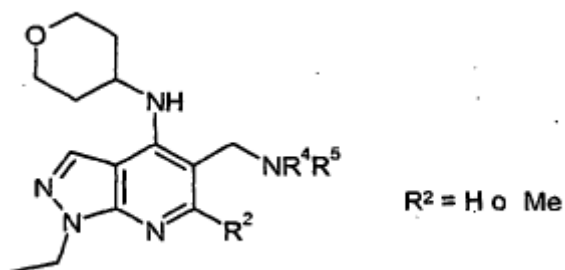
## EJEMPLOS

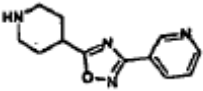
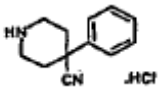
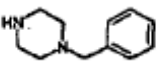
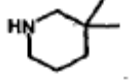
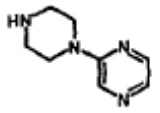
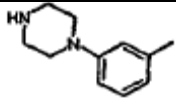
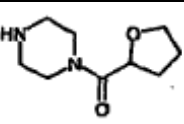
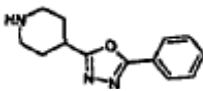
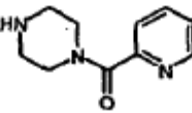
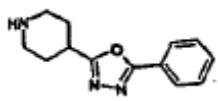
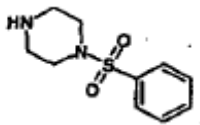
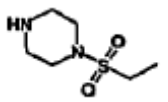
### Ejemplos 1 a 77

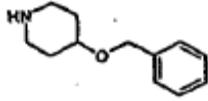
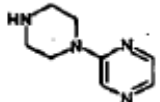
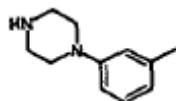
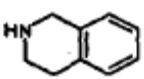
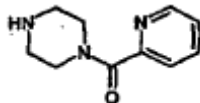
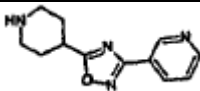
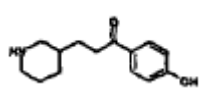
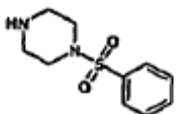
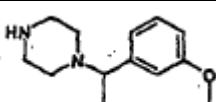
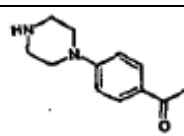
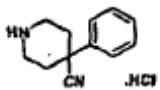


#### 5 Procedimiento general para los Ejemplos 1 a 46

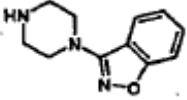
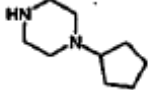
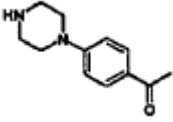
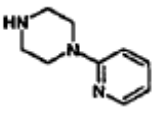
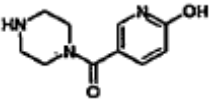
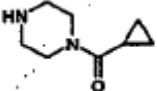
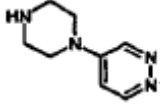
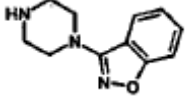
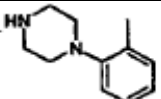
Una solución de la amina o clorhidrato de amina  $\text{HNR}^4\text{R}^5$  (0,15 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió a una mezcla del Intermedio 6 ó 7 (0,1 mmol) y DIPEA (0,02 ml) en DMF (0,5 ml). (Si se usaba clorhidrato de amina, se añadía una porción adicional de DIPEA (0,02 ml)). Después de calentar a  $70^\circ\text{C}$   $80^\circ\text{C}$  durante 18 h, la mezcla de la reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se disolvió en metanol (0,5 ml) y se aplicó a un cartucho SPE (0,5 g; SCX2). El cartucho se eluyó secuencialmente con metanol (1,5 ml) y amoníaco 2 M en metanol (1,5 ml). Las fracciones que contienen el producto deseado se concentraron *in vacuo* y en caso necesario el residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas.



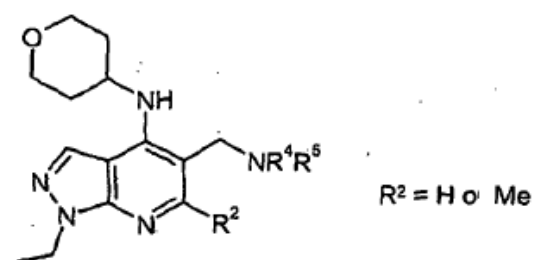
Nº de Ejemplo	R <sup>2</sup>	NHR <sup>4</sup> R <sup>5</sup>	Una fuente posible de o referencia para NHR <sup>4</sup> R <sup>5</sup>	Material de partida	ión MH <sup>+</sup>	Tiempo de retención de LC-EM (min)
1 (sal de TFA)	Me		Peakdale Molecular Ltd	Intermedio 7	503	2,35
2 (sal de TFA)	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 7	459	2,61
3 (sal de TFA)	Me		Lancaster Synthesis Ltd.	Intermedio 7	449	1,87
4 (sal de TFA)	Me		Manchester Organics Ltd	Intermedio 7	386	2,3
5 (sal de TFA)	Me		Apollo Scientific Ltd.	Intermedio 7	437	2,19
6 (sal de TFA)	Me		Apollo Scientific Ltd.	Intermedio 7	449	2,58
7 (sal de TFA)	Me		Lancaster Synthesis Ltd.	Intermedio 7	457	2,06
8 (sal de TFA)	Me		Peakdale Molecular Ltd	Intermedio 7	502	2,43
9 (sal de TFA)	Me		Documento WO03/057676	Intermedio 7	464	2,07
10 (sal de TFA)	H		Peakdale Molecular Ltd	Intermedio 6	488	2,28
11 (sal de TFA)	H		TimTec Corporation	Intermedio 6	485	2,48
12 (sal de TFA)	H		Apollo Scientific Ltd	Intermedio 6	437	2.12

Nº de Ejemplo	R <sup>2</sup>	NHR <sup>4</sup> R <sup>5</sup>	Una fuente posible de o referencia para NHR <sup>4</sup> R <sup>5</sup>	Material de partida	ión MH+	Tiempo de retención de LC-EM (min)
13 (sal de TFA)	Me		Peakdale Molecular Ltd	Intermedio 7	464	2,39
14 (sal de TFA)	H		Apollo Scientific Ltd	Intermedio 6	423	2,13
15 (sal de TFA)	H		Apollo Scientific Ltd	Intermedio 6	435	2,5
16 (sal de TFA)	H		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 6	392	2,23
17 (sal de TFA)	H		Documento WO03/057676	Intermedio 6	450	2,05
18 (sal de TFA)	H		Peakdale Molecular Ltd	Intermedio 6	489	2,19
19 (sal de TFA)	H		Desconocido	Intermedio 6	492	2,24
20 (sal de TFA)	Me		TimTec Corporation	Intermedio 7	499	2,42
21 (sal de TFA)	H		Micro Chemistry Building blocks	Intermedio 6	479	1,99
23 (sal de TFA)	H		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 6	463	2,38
24 (sal de TFA)	H		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 6	445	2,56

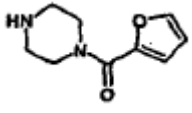
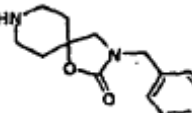
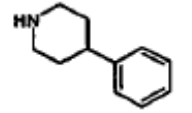
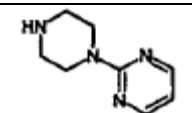
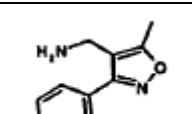
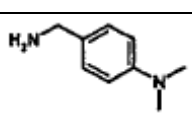
Nº de Ejemplo	R <sup>2</sup>	NHR <sup>4</sup> R <sup>5</sup>	Una fuente posible de o referencia para NHR <sup>4</sup> R <sup>5</sup>	Material de partida	ión MH <sup>+</sup>	Tiempo de retención de LC-EM (min)
25 (sal de TFA)	H		Lancaster Synthesis Ltd	Intermedio 6	435	1,9
26 (sal de TFA)	H		Manchester Organics Ltd	Intermedio 6	372	2,08
27 (sal de TFA)	Me		Lancaster Synthesis Ltd.	Intermedio 7	436	1,79
28 (sal de TFA)	H		Lancaster Synthesis Ltd.	Intermedio 6	443	2,00
29 (sal de TFA)	H		Array Biopharma Inc.	Intermedio 6	470	2,51
31 (sal de TFA)	H		Peakdale Molecular Ltd	Intermedio 6	450	2,28
32 (sal de TFA)	Me		Desconocido	Intermedio 7	506	2,29
33 (sal de TFA)	Me		Apollo Scientific Ltd.	Intermedio 7	451	2,15
34 (sal de TFA)	H		Manchester Organics	Intermedio 6	468	2,31
35 (sal de TFA)	H		Apin Chemicals Ltd.	Intermedio 6	446	2,58
36 (sal de TFA)	H		Documento WO 2003/104225	Intermedio 6	423	2,33
37 (sal de TFA)	H		Davos Chemical Corporation	Intermedio 6	464	2,17

Nº de Ejemplo	R <sup>2</sup>	NHR <sup>4</sup> R <sup>5</sup>	Una fuente posible de o referencia para NHR <sup>4</sup> R <sup>5</sup>	Material de partida	ión MH <sup>+</sup>	Tiempo de retención de LC-EM (min)
38 (sal de TFA)	H		J.Med.Chem., (1986), 29(3), 359-69	Intermedio 6	462	2,57
39 (sal de TFA)	Me		Apollo Scientific Ltd.	Intermedio 7	427	2,26
40 (Formiato)	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 7	477	2,49
41 (Formiato)	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 7	436	1,97
42 (Formiato)	Me		Desconocido	Intermedio 7	480	2,02
43 (Formiato)	Me		Documento WO 2002/032867	Intermedio 7	427	2,12
44 (Formiato)	Me		Documento 2003/104225	Intermedio 7	437	2,15
45 (Formiato)	Me		J.Med.Chem., (1986), 29(3), 359-69	Intermedio 7	476	2,59
46 (Formiato)	Me		Lancaster Synthesis Ltd.	Intermedio 7	449	2,79

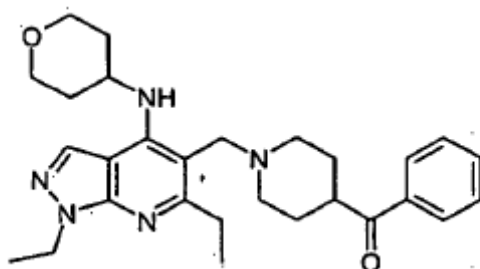
Los siguientes **Ejemplos 47 a 77** se prepararon por medio de un procedimiento análogo al descrito anteriormente añadiendo una solución de amina o clorhidrato de amina NHR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> (0,06 mmol) en DMF (0,14 ml) a una solución de Intermedio 6 ó 7 (0,05 mmol) y DIPEA (0,015 mmol) en DMF (0,5 mmol)



N° de Ejemplo	R <sup>2</sup>	NHR <sup>4</sup> R <sup>5</sup>	Una fuente posible de o referencia para NHR <sup>4</sup> R <sup>5</sup>	Material de partida	ión MH <sup>+</sup>	Tiempo de retención de LC-EM (min)
47 (sal de TFA)	H		Maybridge Chemical Company Ltd.	Intermedio 6	381	1,94
48 (sal de TFA)	H		Lancaster Synthesis Ltd.	Intermedio 6	439	2,18
50 (sal de TFA)	H		Peakdale Molecular Ltd	Intermedio 6	505	2,0
52 (sal de TFA)	H		Peakdale Molecular Ltd	Intermedio 6	420	2,33
54 (sal de TFA)	H		Maybridge Chemical Company Ltd.	Intermedio 6	448	2,29
55 (sal de TFA)	H		Apollo Scientific Ltd.	Intermedio 6	456	1,83
59 (sal de TFA)	H		Maybridge Chemical Co.	Intermedio 6	423	2,01
60 (sal de TFA)	Me		Maybridge Chemical Company Ltd.	Intermedio 7	395	1,98

Nº de Ejemplo	R <sup>2</sup>	NHR <sup>4</sup> R <sup>5</sup>	Una fuente posible de o referencia para NHR <sup>4</sup> R <sup>5</sup>	Material de partida	ión MH <sup>+</sup>	Tiempo de retención de LC-EM (min)
61 (sal de TFA)	Me		Lancaster Synthesis Ltd.	Intermedio 7	453	2,21
63 (sal de TFA)	Me		Peakdale Molecular Ltd	Intermedio 7	519	2,48
65 (sal de TFA)	Me		Peakdale Molecular Ltd	Intermedio 7	434	2,45
67 (sal de TFA)	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 7	437	1,89
71 (sal de TFA)	H		Maybridge Chemical Co.	Intermedio 6	447	1,84
77 (sal de TFA)	Me		Peakdale Molecular Ltd	Intermedio 7	423	1,61

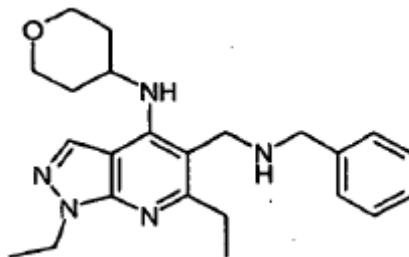
**Ejemplo 78** (1-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-piperidinil)(phenil)metanona



- 5 Una solución que contiene el Intermedio 5 (120 mg) en cloruro de tionilo (1,5 ml) se calentó a 80°C durante 1,5h y después se evaporó hasta que se secó in vacuo. El residuo se co-evaporó con tolueno (5 ml) y se disolvió en acetonitrilo (1,5 ml). Una porción de esta solución (0,5 ml) se añadió gota a gota a una solución de clorhidrato de 4-benzoilpiperidina [por ejemplo disponible de *Maybridge Chemical Company Ltd*]. (118 mg) y DIPEA (0,092 ml) en acetonitrilo (1,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se purificó por cartucho SPE (sílice)
- 10 eluyendo con acetato de etilo al 25% - 33% en ciclohexano seguido de un segundo cartucho eluyendo con metanol al 0% - 1,5% en cloroformo proporcionando el Ejemplo 78 en forma de una goma (52 mg). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 476; T<sub>RET</sub> = 2,47min.

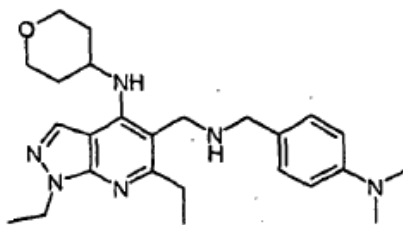
**Ejemplo 79** 1,6-dietil-5-[[fenilmetil]amino]metil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina





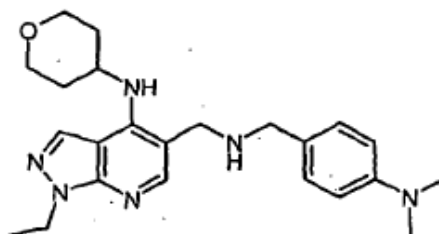
El Ejemplo 79 se preparó de forma análoga al Ejemplo 78 a partir de Intermedio 5 y bencilamina. LCEM mostró  $MH^+ = 394$ ;  $T_{RET} = 2,02$  min.

**Ejemplo 80 5-[[[4-(dimetilamino)fenil]metil]amino]metil]-1,6-dietil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina**



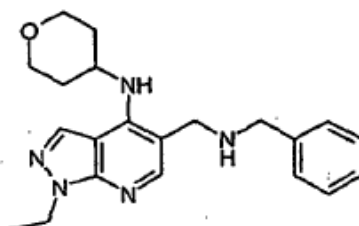
El Ejemplo 80 se preparó de forma análoga al Ejemplo 78 a partir del Intermedio 5 usando 4-dimetilaminobencilamina, diclorhidrato [por ejemplo disponible de *Aldrich Chemical Company, Inc.*] y DIPEA. LCEM mostró  $MH^+ = 437$ ;  $T_{RET} = 2,08$  min.

**10 Ejemplo 81 5-[[[4-(dimetilamino)fenil]metil]amino]metil]-1-etil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina**



Una solución que contiene el Intermedio 6 (100 mg) en acetonitrilo (3,5 ml) se añadió a una suspensión que contenía diclorhidrato de 4-dimetilaminobencilamina (269 mg) y DIPEA (0,428 ml) en acetonitrilo (3,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (5 ml) y se aplicó a un cartucho SPE (sílice; 10 g) y eluyó con acetato de etilo al 50% - 100% en ciclohexano proporcionando el Ejemplo 81 en forma de una goma (10 mg). LCEM mostró  $MH^+ = 409$ ;  $T_{RET} = 1,97$  min.

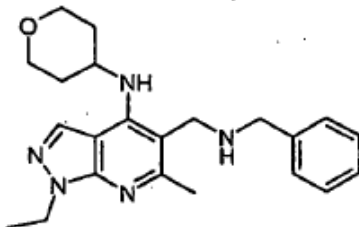
**Ejemplo 82 1-etil-5-[[[fenilmetil]amino]metil]-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina**



20 Una solución que contiene el Intermedio 6 (50 mg) y bencilamina (0,06ml) en acetonitrilo (0,5ml) se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La solución se volteó hasta que se secó y el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml), se aplicó a un cartucho SPE (sílice; 5 g) y eluyó secuencialmente con diclorometano,

cloroformo, éter y acetato de etilo proporcionando el Ejemplo 82 en forma de una goma (20 mg). LCEM mostró  $MH^+ = 366$ ;  $T_{RET} = 1,98$  min.

**Ejemplo 83** 1-etil-6-metil-5-[[fenilmetil]amino]metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-arhina

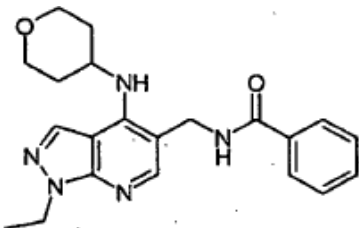


5

Una solución que contiene el Intermedio 4 (50 mg) en cloruro de tionilo (0,5 ml) se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 1,5 h y después se evaporó hasta que se secó *in vacuo*. El residuo se disolvió en acetonitrilo (1,0 ml) y se trató con bencilamina (0,27 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se purificó por cartucho SPE (SCX2) eluyendo con metanol eliminando impurezas y después con amoniaco al 10% en metanol proporcionando el producto bruto. Otra purificación usando un cartucho SPE (sílice) eluyendo con acetato de etilo seguido de un segundo cartucho eluyendo con acetato de etilo al 50% en ciclohexano dio el Ejemplo 83 en forma de una goma (21 mg). LCEM mostró  $MH^+ = 380$ ;  $T_{RET} = 1,88$  min.

10

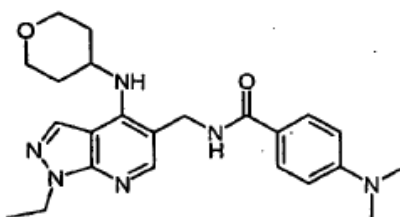
**Ejemplo 87** N-[[1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida



15 Una solución del Intermedio 14 (16 mg) en acetonitrilo anhidro (0,5ml) se trató con cloruro de benzoilo (0,01 ml) y DIPEA (0,016m) si se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución se volteó hasta que se secó y el residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas proporcionando el Ejemplo 87 en forma de una goma incolora (12 mg). LCEM mostró  $MH^+ = 380$ ;  $T_{RET} = 2,25$  min.

**Ejemplo 88** 4-(dimetilamino)-N-[[1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida

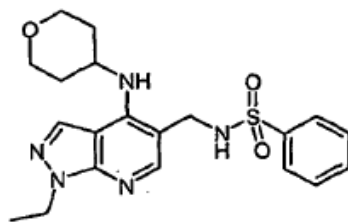
20



El Ejemplo 88 se preparó de forma análoga al Ejemplo 87 a partir del Intermedio 14 y cloruro de 4-(dimetilamino) benzoilo [por ejemplo disponible de *Lancaster Synthesis Ltd*]. LCEM mostró  $MH^+ = 423$ ;  $T_{RET} = 2,38$  min.

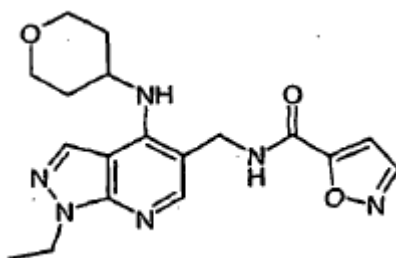
**Ejemplo 89** N-[[1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]bencenosulfonamida

25



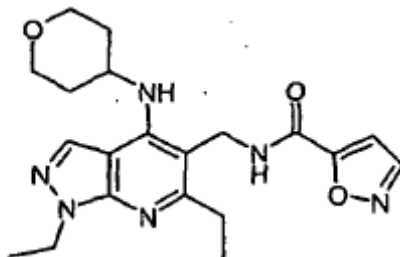
El Ejemplo 89 se preparó de forma análoga al Ejemplo 87 a partir del Intermedio 14 y cloruro de bencenosulfonilo. LCEM mostró  $MH^+ = 416$ ;  $T_{RET} = 2,27$  min.

**Ejemplo 90**                      **N-[[1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-5-**  
**isoxazolcarboxamida**



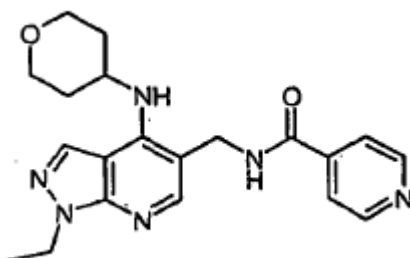
Una solución del Intermedio 14 (20 mg) en acetonitrilo anhidro (0,4 ml) se trató con cloruro de isoxazol-5-carbonilo [por ejemplo disponible de *Lancaster Synthesis Ltd.*] (13 mg) y DIPEA (0,016ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución se volteó hasta que se secó y el residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas proporcionando el Ejemplo 90 en forma de una goma incolora transparente (12 mg). LCEM mostró  $MH^+ = 371$ ;  $T_{RET} = 2,03$  min.

**Ejemplo 91**                      **N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-5-**  
**isoxazolcarboxamida**



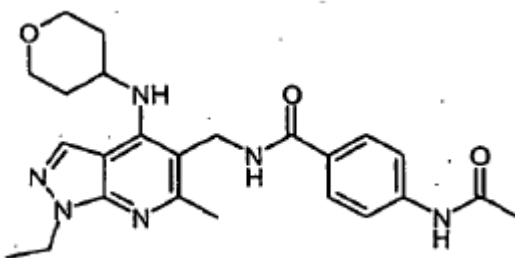
15 Una solución del Intermedio 16 (75 mg) en acetonitrilo anhidro (1,25ml) se trató con cloruro de isoxazol-5-carbonilo (33 mg) y DIPEA (0,044 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución se diluyó con diclorometano (10 ml), se lavó con cloruro sódico acuoso diluido se lavó con cloruro sódico acuoso diluido (2 x 7 ml) y se evaporó *in vacuo* proporcionando el Ejemplo 91 en forma de un sólido amarillo (104 mg). LCEM mostró  $MH^+ = 399$ ;  $T_{RET} = 1,98$  min.

**Ejemplo 92**                      **N-[[1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-**  
**piridincarboxamida**



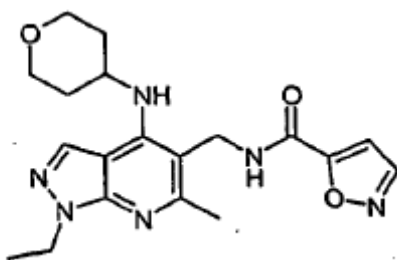
Una solución del Intermedio 14 (52 mg) en acetonitrilo anhidro (1,5 ml) se trató con cloruro de isonicotinoilo, clorhidrato de sal [por ejemplo disponible de *Aldrich Chemical Company, Inc.*] (37 mg) y DIPEA (0,073ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La solución se volteó hasta que se secó y el residuo se disolvió en diclorometano (1 ml), se aplicó a un cartucho SPE (sílice; 5 g) y eluyó con metanol al 0,5% en acetato de etilo proporcionando el Ejemplo 92 en forma de un sólido blanco (64 mg). LCEM mostró  $MH^+ = 381$ ;  $T_{RET} = 2,04$  min.

**Ejemplo 93** 4-(acetitamina)-N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida



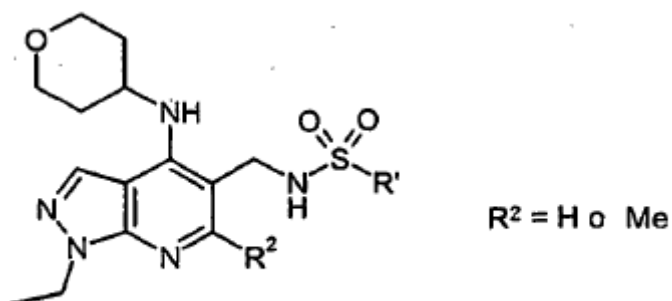
Una solución del Intermedio 15 (77 mg) en acetonitrilo anhidro (1,25 ml) se trató con cloruro de 4-acetylaminobenzoilo [por ejemplo disponible de *Lancaster Synthesis Ltd.*] (47 mg) y DIPEA (0,042ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La solución se diluyó con diclorometano (5 ml), se aplicó a un cartucho SPE (sílice; 10 g) y eluyó con metanol al 0% - 2% en acetato de etilo proporcionando el Ejemplo 93 en forma de un sólido amarillo (69 mg). LCEM mostró  $MH^+ = 451$ ;  $T_{RET} = 2,05$  min.

**Ejemplo 94** N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-5-isoxazolcarboxamida



Una solución del Intermedio 15 (77 mg) en acetonitrilo anhidro (1,25 ml) se trató con cloruro de isoxazol-5-carbonilo (32 mg) y DIPEA (0,042 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La solución se diluyó con diclorometano (5ml), se aplicó a un cartucho SPE (sílice; 10 g) y eluyó con acetato de etilo al 50% - 100% en ciclohexano proporcionando el Ejemplo 94 en forma de un sólido amarillo (63mg). LCEM mostró  $MH^+ = 385$ ;  $T_{RET} = 1,92$  min.

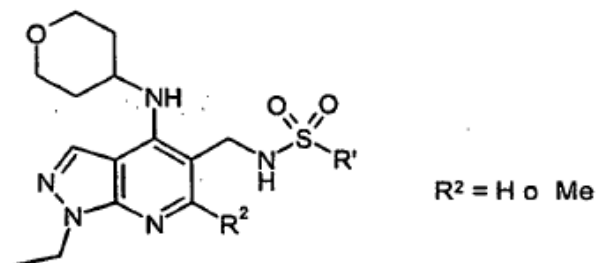
#### Ejemplos 95 a 109



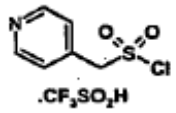
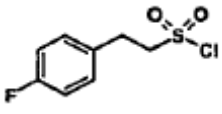
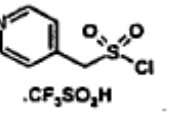
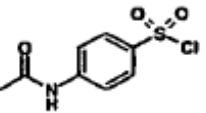
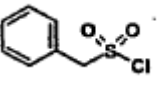
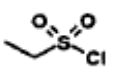
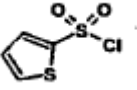
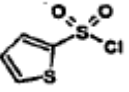
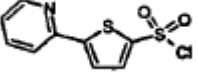
#### **Procedimiento general**

El cloruro de sulfonilo  $R'SO_2Cl$  (0,12 mmol) se disolvió en acetonitrilo (0,5 ml). [Cuando los compuestos no se disolvieron completamente, se añadió DIPEA (0,12 mmol)]. La solución se trató con una solución del Intermedio 14 o 15 (0,1 mmol) en acetonitrilo (0,5ml) [conteniendo unas pocas gotas de DMF para ayudar a la solubilidad] y DIPEA

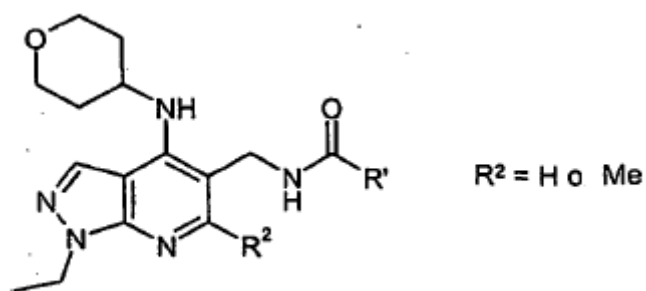
(0,15 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en cloroformo (0,5 ml) y se aplicó a un cartucho SPE (0,5 g; Flash NH<sub>2</sub>). El cartucho se eluyó secuencialmente con cloroformo (1,5 ml), acetato de etilo (1,5 ml) y metanol al 20% en acetato de etilo (1,5 ml). Las fracciones que contienen el producto deseado se concentraron *in vacuo* y en caso necesario el residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas.



Nº de Ejemplo	R <sup>2</sup>	R'SO <sub>2</sub> Cl	Una fuente posible de o referencia para R'SO <sub>2</sub> Cl	Material de partida	ión MH <sup>+</sup>	Tiempo de retención de LC-EM (min)
95 (Formiato)	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 15	487	2,01
96 (Formiato)	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 15	382	1,91
97 (Formiato)	Me		Documento WO 2002/068409	Intermedio 15	476	2,34
98 (Formiato)	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 15	444	2,16
99 (Formiato)	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 15	410	2,12
100 (Formiato)	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 15	396	1,98

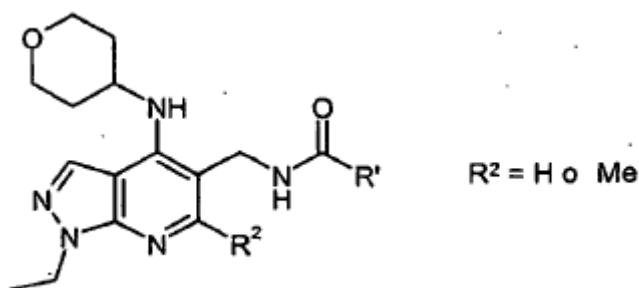
Nº de Ejemplo	R <sup>2</sup>	R'SO <sub>2</sub> Cl	Una fuente posible de o referencia para R'SO <sub>2</sub> Cl	Material de partida	ión MH+	Tiempo de retención de LC-EM (min)
101 (Formiato)	H	 .CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> H	Interchim S.A. 14	Intermedio 14	431	1,76
102 (Formiato)	H		Documento WO 2002/068409	Intermedio 14	462	2,42
103 (Formiato)	Me	 .CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> H	InterchimS.A.	Intermedio 15	445	1,76
104 (Formiato)	H		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 14	473	2,04
105 (Formiato)	H		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 14	430	2,21
106 (Formiato)	H		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 14	368	1,93
107 (Formiato)	H		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 14	422	2,15
108 (Formiato)	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 15	436	2,1
109 (Formiato)	H		Apollo Scientific Ltd.	Intermedio 14	499	2,31

**Ejemplos 110 a 127**



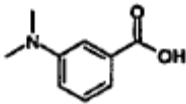
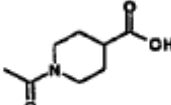
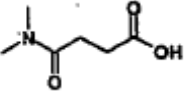
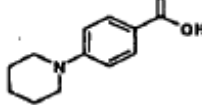
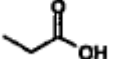
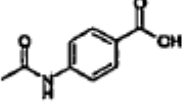
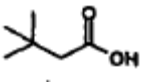
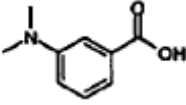
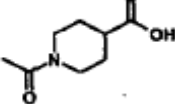
*Procedimiento general*

Una solución del ácido carboxílico  $R'COOH$  (0,1 mmol) en DMF (0,5 ml) se trató con HATU (0,12 mmol) y DIPEA (0,3 mmol). La solución resultante se trató con una solución del Intermedio 14 o 15 (0,1 mmol) en DMF (0,5 ml) a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en cloroformo (0,5 ml) y se aplicó a un cartucho SPE (0,5 g; Flash NH<sub>2</sub>). El cartucho se eluyó secuencialmente con cloroformo (1,5 ml), acetato de etilo (1,5 ml) y metanol al 20% en acetato de etilo (1,5 ml). Las fracciones que contienen el producto deseado se concentraron *in vacuo* y en caso necesario el residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas.

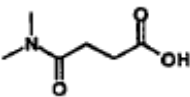
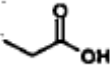
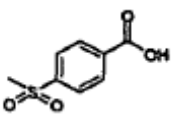
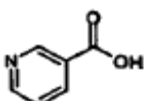
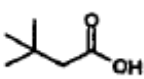
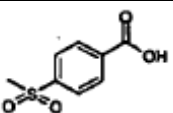


10

Nº de Ejemplo	$R^2$	$R'COOH$	Una fuente posible de o referencia para $R'COOH$	Material de partida	ión MH <sup>+</sup>	Tiempo de retención de LC-EM (min)
110	H		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 14	381	2,08
111	H		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 14	394	2,29
112	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 15	408	2,26

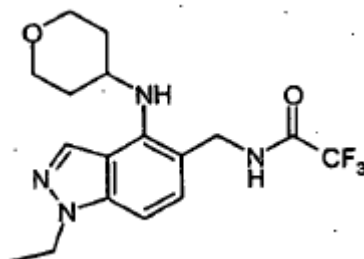
Nº de Ejemplo	R <sup>2</sup>	R'COOH	Una fuente posible de o referencia para R'COOH	Material de partida	ión MH+	Tiempo de retención de LC-EM (min)
113	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 15	437	2,38
114	Me		Lancaster Synthesis Ltd	Intermedio 15	443	2,01
115	Me		Lancaster Synthesis Ltd	Intermedio 15	417	1,98
116	Me		Maybridge Chemical Co.	Intermedio 15	477	2,58
117	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 15	346	2,00
118	H		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 14	437	2,21
119	H		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 14	374	2,31
120	H		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 14	423	2,45
121	H		Lancaster Synthesis Ltd.	Intermedio 14	429	2,01



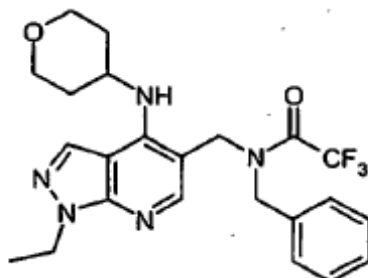
Nº de Ejemplo	R <sup>2</sup>	R'COOH	Una fuente posible de o referencia para R'COOH	Material de partida	ión MH <sup>+</sup>	Tiempo de retención de LC-EM (min)
122	H		Lancaster Synthesis Ltd.	Intermedio 14	403	1,96
123	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 14	332	2,00
124	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 15	472	2,18
125	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 15	395	2,04
126	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 15	388	2,29
127	H		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 14	458	2,23

**Ejemplo 128**  
**trifluoroacetamida**

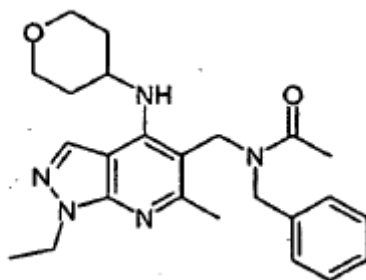
**N-[[1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2,2,2-**



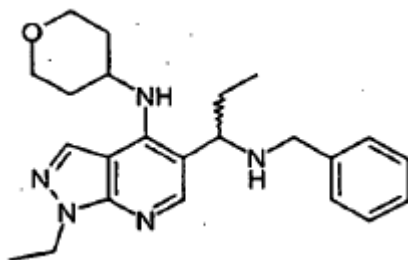
- 5 A una solución enfriada con hielo del Intermedio 14 (296 mg) en metanol (2 ml) se añadió trifluoroacetato de etilo (0,128 ml). La solución se agitó bajo nitrógeno durante 20 h y durante ese momento se dejó calentar a temperatura ambiente y después se evaporó hasta que se secó in vacuo proporcionando el Ejemplo 128 en forma de un sólido color beige (384 mg). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 372; T<sub>RET</sub> = 2,02 min.

**Ejemplo 129** *N*-[[1-etil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-2,2,2-trifluoro-*N*-(fenilmetil)acetamida

Una mezcla que contiene el Ejemplo 128 (37 mg), bromuro de bencilo (0,024 ml), bromuro de tetrabutilamonio (3,2 mg) y carbonato de potasio anhidro (41 mg) en acetonitrilo anhidro (0,4 ml) se agitó a 80°C durante 3 h. Después se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 3 ml) y se purificó por cartucho SPE (sílice). La elución usando acetato de etilo al 50% en ciclohexano dio el Ejemplo 129 (25 mg). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 462; T<sub>RET</sub> = 3,00 min.

**Ejemplo 130** *N*-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H* pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-*N*-(fenilmetil)acetamida

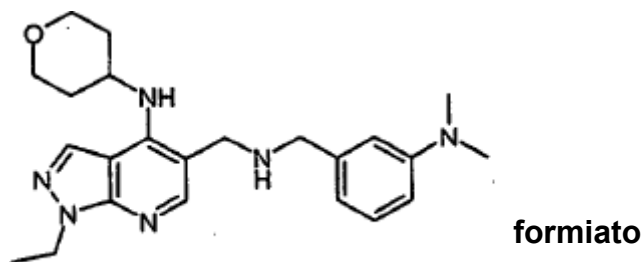
Una solución del Ejemplo 83 (10 mg) en acetonitrilo (0,1 ml) se trató con cloruro de acetilo (0,003 ml) y DIPEA (0,007 ml) durante 21 h a 21°C. La mezcla se diluyó con diclorometano (2 ml), se lavó con salmuera (1 ml) y se evaporó hasta que se secó. El residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas proporcionando el Ejemplo 130 (9 mg). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 422; T<sub>RET</sub> = 2,11 min.

**Ejemplo 134** 1-etil-5-{1-[(fenilmetil)amino]propil}-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina

Se añadió bromuro de magnesio de etilo (solución en éter 3M, 1,59 ml) a una solución agitada del Intermedio 10 (124 mg) en THF seco (10 ml) a -10°C bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se agitó a de -10°C a -5°C durante 4 h, y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se calentó a 50°C durante 4h y después se inactivó por medio de la adición prudente de solución de cloruro de amoníaco 2M (2 ml). Se añadió agua (3 ml) y diclorometano (20 ml), y la fase acuosa se extrajo con más diclorometano (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El aceite residual se purificó por HPLC autoprep referida a masas proporcionando el Ejemplo 134 en forma de un aceite incoloro (19 mg). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 394; T<sub>RET</sub> = 2,16min.

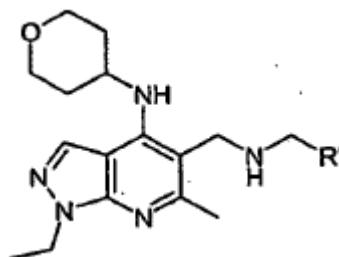
**Ejemplo 135** 5-[[[(3-(dimetilamino)fenil]metil]amino]metil]-1-etil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-

## b)piridin-4-amina, formiato



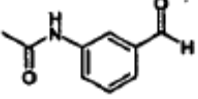
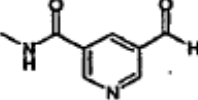
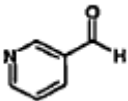
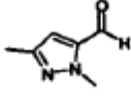
A una solución del Intermedio 14 (19 mg) en THF (0,4 ml) se añadió 3-(dimetilamino)benzaldehído [por ejemplo véase J. Am. Chem. Soc., (2000), 122 (40), 9723] (10 mg), ácido acético (0,025 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (36 mg). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 21 h, se inactivó con agua (0,5 ml) y se volteó hasta que se secó. El residuo se disolvió en metanol (2 ml), se aplicó a un cartucho SPE (1,0 g; SCX2) y se eluyó secuencialmente con metanol y amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones que contienen los productos deseados se concentraron *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas proporcionando el Ejemplo 135 (8,4 mg) LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 409; T<sub>RET</sub> = 2,12 min.

## 10 Ejemplos 137 a 143

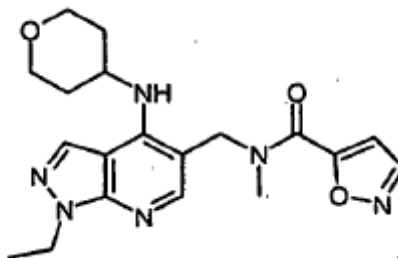
*Procedimiento general*

Una solución del Intermedio 15 (0,1 mmol) en THF (0,5ml) se trató con una solución del aldehído R'CHO (0,1 mmol) y en forma de una cantidad catalítica de ácido acético bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 0,5 h. Una solución de triacetoxiborohidruro de sodio (0,3 mmol) en THF (0,5 ml) se añadió y la solución se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 18h. La reacción se trató con metanol (0,5 ml) seguido de cloroformo (0,5 ml) y se lavó con agua (0,5 ml). La fase orgánica se separó usando una frita hidrófoba, se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas.

Nº de Ejemplo	R'CHO	Una fuente posible de o referencia para R'CHO	ión MH <sup>+</sup>	Tiempo de retención de LC-EM (min)
137 (Formiato)		N.D. Zelinsky Institute.	414	1,76
138 (Formiato)		Aldrich Chemical Company, Inc.	437	1,72

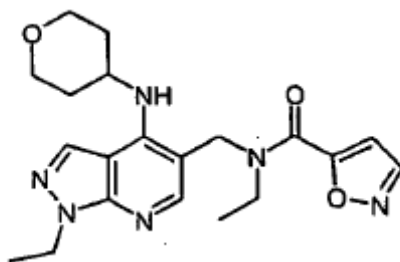
Nº de Ejemplo	R'CHO	Una fuente posible de o referencia para R'CHO	ión MH+	Tiempo de retención de LC-EM (min)
139 (Formiato)		J. Org. Chem., (1996), 61(11), 3623	437	1,74
140 (Formiato)		Desconocido	438	1,68
141 (Formiato)		Aldrich Chemical Company, Inc.	381	1,20
143 (Formiato)		Maybridge Chemical Company Ltd.	398	1,74

**Ejemplo 144** *N*-{[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-*N*-metil-5-isoxazolcarboxamida



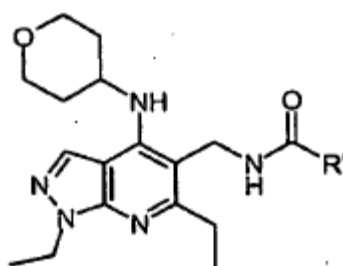
- 5 Una solución del Ejemplo 128 (32 mg) en acetonitrilo anhidro (0,8 ml) se trató con bromuro de tetrabutilamonio (3 mg), carbonato potásico (35 mg) y yoduro de metilo (0,02 ml) a temperatura ambiente durante 24h. La mezcla se trató con hidróxido de sodio 2 N (0,25 ml) y metanol (0,25 ml) durante 3h, se neutralizó con HCl 2N (0,25 ml) y después se volteó hasta que se secó. El residuo se disolvió en metanol y se purificó usando un cartucho SPE (SCX2) eluyendo con metanol y amoniaco al 10% en metanol. Las fracciones apropiadas se soplaron hasta que se secaron proporcionando 1-etil-5-[(metilamino)metil]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-4-amina. Esto se disolvió en acetonitrilo (0,4 ml) y se trató con cloruro de isoxazol-5-carbonilo (13 mg) y DIPEA (0,016 ml) durante 20 h a temperatura ambiente. La solución se volteó hasta que se secó y el residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas proporcionando el Ejemplo 144. LCEM mostró MH+ = 385; T<sub>RET</sub> = 2,05 min.

**Ejemplo 145** *N*-etil-*N*-{[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-5-isoxazolcarboxamida



El Ejemplo 145 se preparó de forma análoga al Ejemplo 144 a partir del Ejemplo 128, yoduro de etilo y cloruro de isoxazol-5-carbonilo. LCEM mostró  $MH^+ = 399$ ;  $T_{RET} = 2,17$  min.

#### Ejemplos 146 a 167

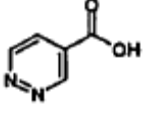
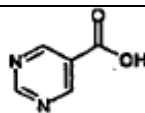
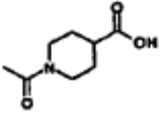
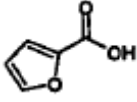
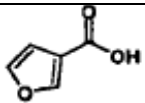
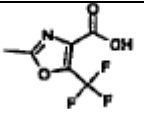
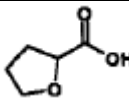
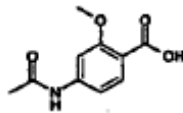
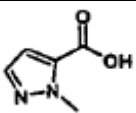
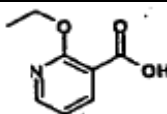
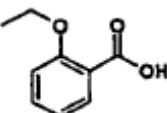


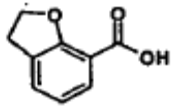
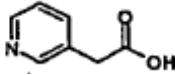
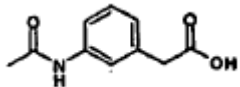
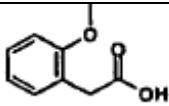
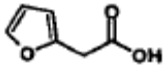
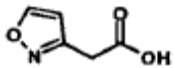

5

#### Procedimiento general

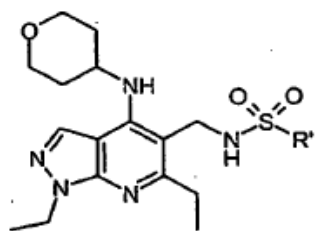
El ácido carboxílico  $R'COOH$  (0,1 mmol) se trató con una solución de HATU (0,1 mmol) en DMF (0,2 ml) y DIPEA (0,03 ml). La solución se agitó durante 5 min y se trató con una solución del Intermedio 16 (0,1 mmol) en DMF (0,2 ml) a temperatura ambiente durante 16 h y después se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en cloroformo (0,5 ml) y se aplicó a un cartucho SPE (0,5 g, Flash  $NH_2$ ). El cartucho se eluyó secuencialmente con cloroformo (1,5 ml), acetato de etilo (1,5 ml) y metanol al 20% en acetato de etilo (1,5 ml). Las fracciones que contienen el producto deseado se concentraron *in vacuo* y en caso necesario el residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas. En caso necesario, los compuestos se purificaron adicionalmente por cartucho aminopropilo SPE (0,5 g, Flash  $NH_2$ ) eluyendo con metanol.

Nº de Ejemplo	R'COOH	Una fuente posible de o referencia para R'COOH	ión $MH^+$	Tiempo de retención de LC-EM (min)
146		Aldrich Chemical Company, Inc.	410	2,18
147		Lancaster Synthesis Ltd.	465	2,31
148		Documento US 2003/144283	474	2,68
149		Documento WO 2003/032971	491	2,38

Nº de Ejemplo	R'COOH	Una fuente posible de o referencia para R'COOH	ión MH+	Tiempo de retención de LC-EM (min)
150		Peakdale Molecular	410	2,10
151		Peakdale Molecular	410	2,12
152		Lancaster Synthesis Ltd.	457	
153		Aldrich Chemical Company, Inc.	398	2,24
154		Aldrich Chemical Company, Inc.	398	2,28
155		Peakdale Molecular	481	2,56
156		Aldrich Chemical Company, Inc.	402	2,14
157		Documento DE 2429778	495	2,39
158		Fluorochem Ltd.	412	2,25
159		Avocado Research	453	2,52
160		Aldrich Chemical Company, Inc.	452	2,63

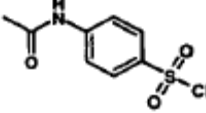
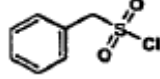
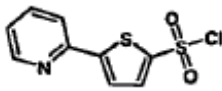
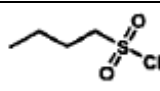
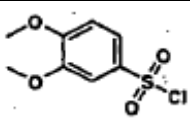
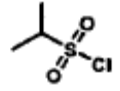
Nº de Ejemplo	R'COOH	Una fuente posible de o referencia para R'COOH	ión MH+	Tiempo de retención de LC-EM (min)
161		Fluorochem Ltd.	450	2,56
162		Apollo Scientific Ltd.	423	2,00
163		Documento WO 2003/106459	479	2,21
164		Aldrich Chemical Company, Inc.	452	2,40
165		Advanced Synthesis Technologies	412	2,25
166		MicroChemistry Ltd.	413	2,12
167		Aldrich Chemical Company, Inc.	360	2,11

## Ejemplos 168 a 173

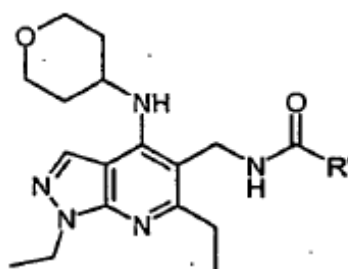


## Procedimiento general

- 5 Una solución del Intermedio 16 (0,1 mmol) en DMF (0,2 ml) se trató con el cloruro de sulfonilo R'SO<sub>2</sub>Cl (0,0 mmol) y DIPEA (0,03 ml) a temperatura ambiente durante 16h y después se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas. En caso necesario, los compuestos se purificaron adicionalmente by cartucho SPE (Flash NH<sub>2</sub>) eluyendo con metanol.

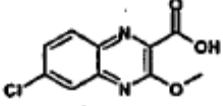
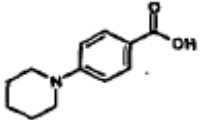
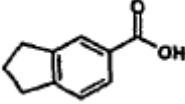
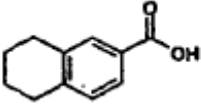
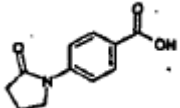
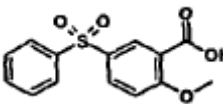
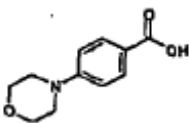
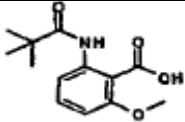
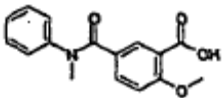
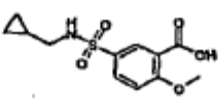
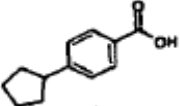
Nº de Ejemplo	R'COOH	Una fuente posible de o referencia para R'COOH	ión MH+	Tiempo de retención de LC-EM (min)
168 (sal de TFA)		Aldrich Chemical Company, Inc.	501	2,27
169 (sal de TFA)		Aldrich Chemical Company, Inc	458	2,51
170 (sal de TFA)		Maybridge Chemical Company Ltd.	527	2,64
171		Aldrich Chemical Company, Inc	424	2,44
172 (sal de TFA)		Aldrich Chemical Company, Inc	504	2,40
173		Aldrich Chemical Company, Inc	410	2,24

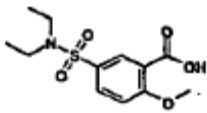
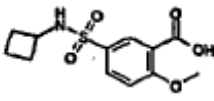
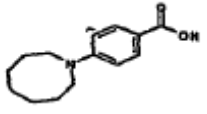
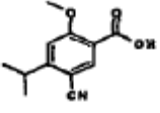
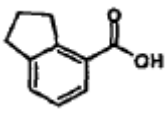
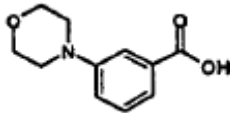
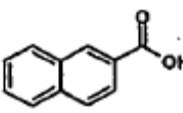
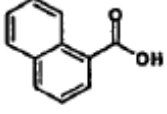
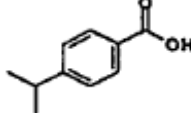
## Ejemplos 174 a 193

**Procedimiento general**

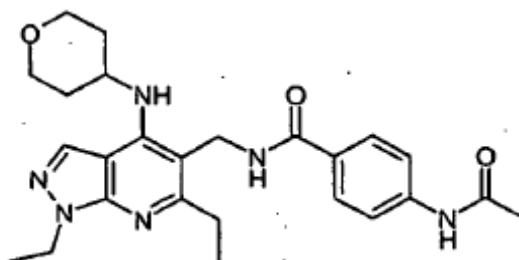
- 5 El ácido carboxílico R'COOH (0,1 mmol) se trató con una solución de HATU (0,1 mmol) en DMF (0,2 ml) y DIPEA (0,03 ml). La solución se agitó durante 5 min y se trató con una solución del Intermedio 16 (0,1 mmol) en DMF (0,2 ml) a temperatura ambiente durante 16 h y después se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en cloroformo (0,5 ml) y se aplicó a un cartucho SPE (0,5g, Flash NH<sub>2</sub>). El cartucho se eluyó secuencialmente con cloroformo (1,5 ml), acetato de etilo (1,5 ml) y metanol al 20% en acetato de etilo (1,5 ml). Las fracciones que contienen el producto deseado se concentraron *in vacuo* y en caso necesario el residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas. En caso necesario, los compuestos se purificaron adicionalmente por cartucho SPE (0,5 g, Flash NH<sub>2</sub>) eluyendo con metanol.



Nº de Ejemplo	R'COOH	Una fuente posible de o referencia para R'COOH	ión MH+	Tiempo de retención de LC-EM (min)
174		Documento DE74-2410852	524,0	2,4
175		J. Org. Chem., (1987), 52 (9), 1710 Scientific	491,5	2,1
176		Tyger Inc	448,4	2,3
177		Ubichem plc	462,5	2,4
178		Butt Park Ltd. Documento WO 94/03426	491,5	2,1
179		A1 Maybridge	578,4	2,3
180		Chemical Company Ltd. J. Org. Chem.	493,5	2,1
181		(1985), 50(5), 718	537,5	2,2
182		Desconocido	571,5	2,3
183		Documento EP 83-303097 J. Amer. Chem.	571,5	2,2
184		Soc (1968), 90 (13), 3404 WO	476,5	2,5

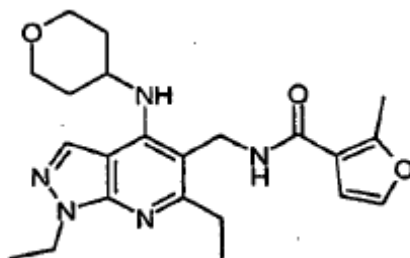
Nº de Ejemplo	R'COOH	Una fuente posible de o referencia para R'COOH	ión MH+	Tiempo de retención de LC-EM (min)
185		Documento 95/00508 A1	573,5	2,3
186		Documento EP 83-303097	571,5	2,2
187		Desconocido	519,5	2,6
188		Documento WO 98141507 A1 J. Org. Chem.	5,05	2,4
189		1981), 46(4), 783	448,5	2,3
190		MicroChemistry Building Blocks	493,5	2,1
191		Aldrich Chemical Company, Inc.	458,4	2,4
192		Aldrich Chemical Company, Inc.	458,4	2,3
139		Aldrich Chemical Company, Inc.	450,4	2,4

**Ejemplo 194** 4-(acetilamino)-N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]benzamida



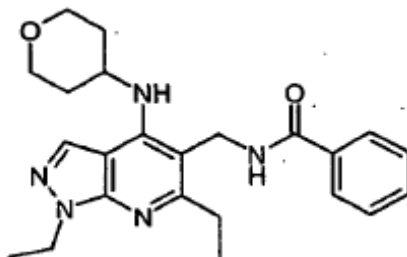
Una solución del Intermedio 16 (75 mg) en acetonitrilo anhidro (1,25ml) se trató con cloruro de 4-acetilaminobenzoilo [por ejemplo disponible de *Lancaster Synthesis Ltd*] (49 mg) y DIPEA (0,044ml) a temperatura ambiente durante 24h. La solución se volteó hasta que se secó y el residuo se disolvió en diclorometano (5 ml) y se aplicó a un cartucho SPE (sílice; 10 g). La elución usando acetato de etilo dio el Ejemplo 194 en forma de un sólido color crema (71 mg). LCEM mostró  $MH^+ = 465$ ;  $T_{RET} = 2,18$  min.

**Ejemplo 195 N-([1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil)-2-metil-3-furancarboxamida**

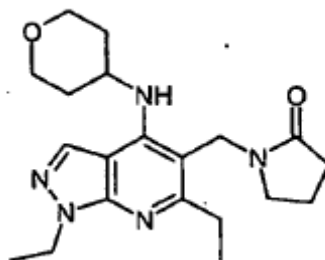


10 Una suspensión de ácido 2-metilfuran-3-carboxílico [por ejemplo disponible de *Lancaster Synthesis Ltd*] (31,5 mg) en diclorometano (0,5 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,022 ml) y DMF (una gota) a temperatura ambiente bajo nitrogen durante 0,5 h. La solución se añadió después gota a gota a una solución agitada del Intermedio 16 (69 mg) y DIPEA (0,044 ml) en acetonitrilo (1,25 ml) y la mezcla se agitó durante 90 h a temperatura ambiente. Después se diluyó con diclorometano (7 ml), se lavó con cloruro sódico acuoso diluido (2 x 7 ml) y el extracto orgánico se aplicó a un cartucho SPE (Flash  $NH_2$ ). La elución con metanol proporcionó el Ejemplo 195 en forma de un sólido color beige (85 mg). LCEM mostró  $MH^+ = 412$ ,  $T_{RET} = 2,31$  min.

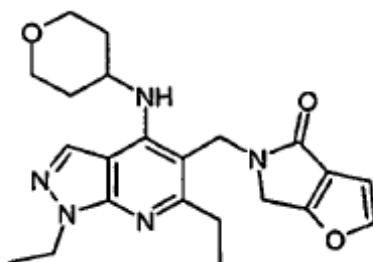
**Ejemplo 196 N-([1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil)benzamida**



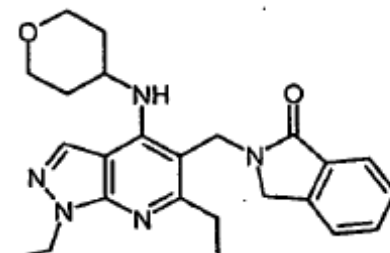
Una solución del Intermedio 16 (60 mg) en acetonitrilo anhidro (1,0 ml) se trató con cloruro de benzoilo (0,023 ml) y DIPEA (0,035 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se volteó hasta que se secó y el residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas proporcionando el Ejemplo 196 en forma de un sólido blanco (67 mg). LCEM mostró  $MH^+ = 408$ ;  $T_{RET} = 2,31$  min.

**Ejemplo 197 1-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-pirrolidinona**

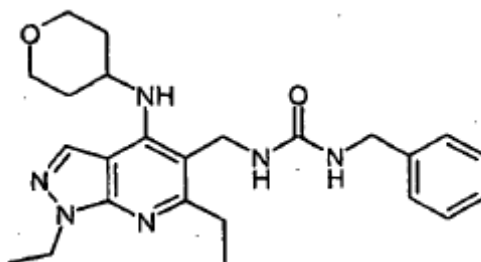
Una solución del Intermedio 16 (75 mg) en acetonitrilo anhidro (1,25 ml) se trató con cloruro de 4-clorobutirilo (0,03 ml) y DIPEA (0,044 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con cloruro sódico acuoso diluido (2 x 7 ml). La fase orgánica se separó usando una frita hidrófoba (12 ml) y se volteó hasta que se secó. La goma residual se disolvió en DMF anhidro (3 ml) y después se añadió a hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60%, 10,9 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h después se trató con agua (8 ml). La solución se extrajo con diclorometano (2 x 7 ml) y los extractos orgánicos combinados se separaron usando una frita hidrófoba (12 ml) y se cargaron directamente en un cartucho SPE (2 g, Flash NH<sub>2</sub>) que se había pre-lavado con metanol. Las dos columnas de metanos se eluyeron, se combinaron y se soplaron hasta que se secaron proporcionando el Ejemplo 197 en forma de una espuma color beige (0,091 g). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 372; T<sub>RET</sub> = 1,98 min.

**Ejemplo 198 5-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-5,6-dihidro-H-furo[2,3-c]pirrol-4-ona**

Se añadió 2-(clorometil)-3-furancarboxilato de etilo [por ejemplo véase *Bulletin de la Societe Chimique de France* (1974), (3-4, Pt. 2), 519] (62 mg) a una solución del Intermedio 16 (91 mg) en acetonitrilo anhidro (1 ml). Se añadió DIPEA (0,053 ml) y la solución se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de agitación y calentamiento a 80°C durante 2 h. La solución se dejó enfriar y después se cargó directamente en un cartucho SPE (2 g; SCX) que se había pre-lavado con metanol. Tres volúmenes de columnas de metanol se eluyeron y se descartaron, después 3 volúmenes de columnas de 0,880 solución de amoníaco / metanol al 10% se recogieron y se evaporaron hasta que se secaron proporcionando una goma marrón que se purificó en un cartucho de sílice de 2 g eluyendo con acetato de etilo al 50% en ciclohexano proporcionando 2-[[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-il]metil]amino)metil]-3-furancarboxilato de etilo en forma de una goma marrón (62 mg). Esto se disolvió en etanol (0,4 ml), se trató con hidróxido de sodio acuoso (2M, 0,27 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 42 h y después se dejó reposar durante 1 día. La solución se diluyó con agua (1 ml), se neutralizó con ácido clorhídrico, se evaporó hasta que se secó *in vacuo* y el residuo se trató con cloruro de tionilo (0,028 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 23 h, se añadió DIPEA (0,049 ml) y diclorometano (1 ml) y después de otras 24 horas a temperatura ambiente, la reacción se volteó hasta que se secó. El residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas proporcionando el Ejemplo 198 en forma de un vidrio amarillo (15 mg). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 410; T<sub>RET</sub> = 2,17 min.

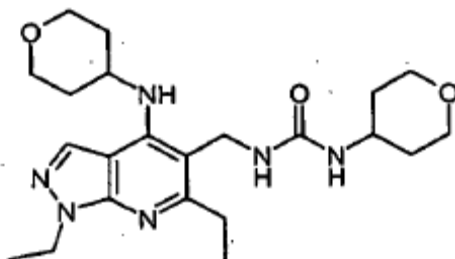
**Ejemplo 199** 2-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

Una solución del Intermedio 16 (200 mg) en acetonitrilo anhidro (1 ml) se trató con una solución de 2-(bromometil)benzoato de metilo [por ejemplo disponible de *Apin Chemicals Ltd.*] (166 mg) en acetonitrilo anhidro (1 ml) seguido de DIPEA (0,116ml) y se calentó a 80°C durante 1,75 , después se dejó enfriar. La solución se diluyó con metanol (~10 ml) y se purificó en un cartucho SCX de 10 g que se había pre-lavado con metanol. Tres volúmenes de columnas de metanol se eluyeron y se descartaron, después 3 volúmenes de columnas de 0,880 solución de amoniaco / metanol al 10% se recogieron y se evaporaron hasta que se secaron. La goma residual se disolvió en diclorometano y se purificó en un cartucho SPE (20 g; sílice) eluido con un gradiente de acetato de etilo al 0% - 100% en ciclohexano proporcionando el Ejemplo 199 en forma de un sólido color crema (137 mg). LCEM mostró MH+ = 420; T<sub>RET</sub> = 2,32 min.

**Ejemplo 200** *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-*N'*-(fenilmetil)urea

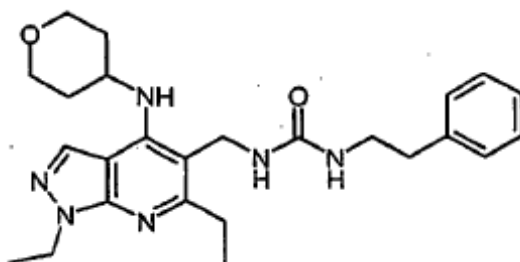
15

El Intermedio 16 (98 mg) se añadió a una solución de 4-nitrofenil(fenilmetil)-carbamato [por ejemplo disponible de *Asta Tech*] (80 mg) y DIPEA (0,061 ml) en diclorometano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrogen durante 18h. La solución se aplicó a un cartucho SPE (20 g; sílice) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 50% - 85% en ciclohexano. Las fracciones apropiadas se recogieron y se evaporaron hasta que se secaron proporcionando el Ejemplo 200 en forma de un sólido color crema (65 mg). LCEM mostró MH+ = 437; T<sub>RET</sub> = 2,36 min.

**Ejemplo 201** *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-*N'*-(tetrahidro-2H-piran-4-il)urea

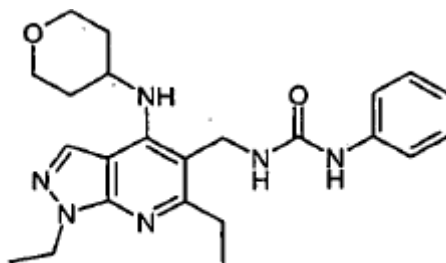
25 El Ejemplo 201 se preparó de forma análoga al Ejemplo 200 a partir de Intermedio 16 y tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamatode 4-nitrofenilo. LCEM mostró MH+ = 431; T<sub>RET</sub> = 2,01 min.

**Ejemplo 202**  $N$ -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}- $N'$ -(2-feniletil)urea



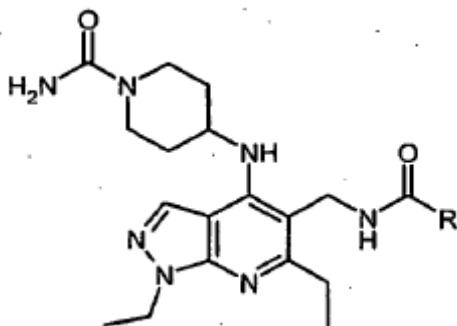
El Ejemplo 202 se preparó de forma análoga al Ejemplo 200 a partir del Intermedio 16 y 4 tetrahidro-2*H*-piran-4-ilcarbamato de 4-nitrofenilo. [por ejemplo véase *J. Org Chem.*, 1998, 63, (23), 8515]. LCEM mostró  $MH^+$  = 451;  $T_{RET}$  = 2,38 min.

**Ejemplo 203**  $N$ -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}- $N'$ -fenilurea



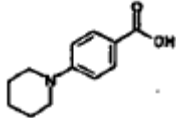
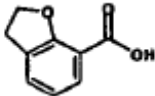
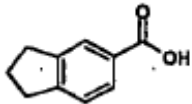
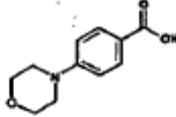
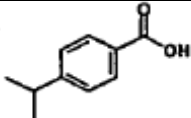
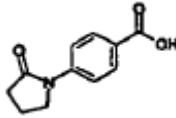
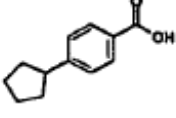
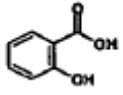
El Ejemplo 203 se preparó de forma análoga al Ejemplo 200 a partir del Intermedio 16 y tetrahidro-2*H*-piran-4-ilcarbamato de 4-nitrofenilo. [por ejemplo véase *Synthesis*, 1989, (6) 423]. LCEM mostró  $MH^+$  = 423;  $T_{RET}$  = 2,42 min.

**Ejemplos 204 a 211**

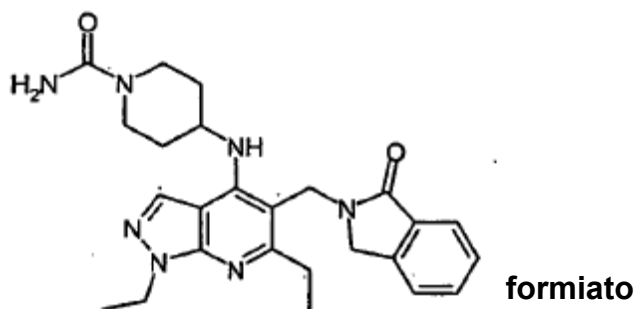


#### Procedimiento general:

Una solución del ácido carboxílico  $R'COOH$  (0,07 mmol), HATU (0,07 mmol) y DIPEA (0,18 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y después se trató con el Intermedio 26 (0,06 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de la reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en cloroformo (0,5 ml) y se aplicó a un cartucho SPE (0,5 g; Flash  $NH_2$ ). El cartucho se eluyó secuencialmente con cloroformo (1,5 ml), acetato de etilo (1,5 ml) y metanol al 20% en acetato de etilo (1,5 ml). Las fracciones que contienen el producto deseado se concentraron *in vacuo* se purificaron por HPLC autoprep referida a masas.

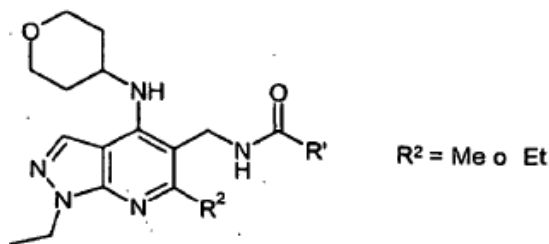
Nº de Ejemplo	R'COOH	Una fuente posible de o referencia para R'COOH	ión MH+	Tiempo de retención de LC-EM (min)
204 (formiato)		Maybridge plc	553	2,52
205 (formiato)		Fluorochem Ltd.	492	2,34
206 (formiato)		Tyger Scientific Inc	490	2,47
207 (formiato)		Maybridge plc	535	2,26
208 (formiato)		Aldrich Chemical Company, Inc.	492	2,89
209 (formiato)		Butt Park Ltd.	533	2,19
210 (formiato)		J. Am. Chem. Soc(1968) 90(13), 3404	518	2,71
211 (formiato)		Aldrich Chemical Company, Inc	466	2,30

**Ejemplo 212** [4-({1,6-dietil-5-[(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) amino)-1-piperidincarboxamida], formiato



5 El Intermedio 26 (25 mg) se disolvió en acetonitrilo (1 ml). La solución se calentó con 2-(bromometil)benzoato de metilo [por ejemplo disponible de Apin Chemicals Ltd] (18 mg) a 80°C durante 2 h. La mezcla se enfrió y el disolvente se retiró por evaporación. El residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas proporcionando el Ejemplo 212 en forma de un sólido blanco. LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 462; T<sub>RET</sub> = 2,25 min.

**Ejemplos 213 a 239**

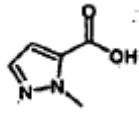
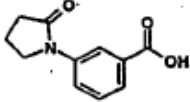
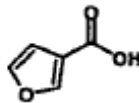
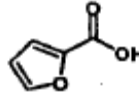
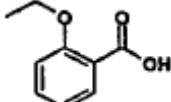
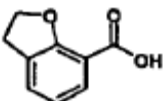
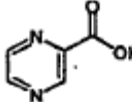
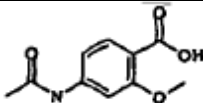
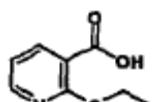
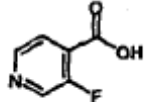
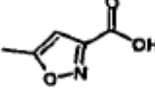
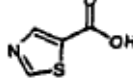


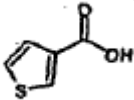
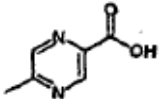
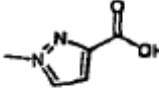
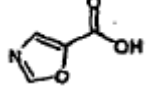
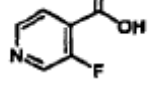
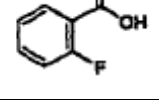
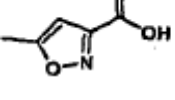
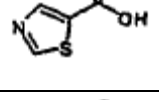
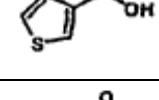
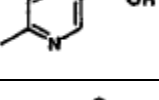
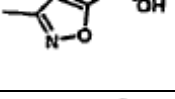
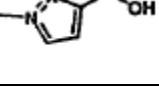
#### 10 Procedimiento general

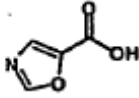
El ácido carboxílico R'COOH (0,12 mmol) se trató con una solución de HATU (0,12 mmol) en DMF (0,25 ml) y se añadió DIPEA (0,052 ml, aproximadamente 0,3 mmol). La solución se agitó durante 10 min, y se trató con una solución del Intermedio 15 ó 16 (0,1 mmol) en DMF (0,2 ml). La solución resultante se agitó durante 10 min y se dejó reposar durante 18h (por ejemplo a temperatura ambiente), y después se retiró DMF en un centrifugador Genevac al vacío. El residuo se disolvió en cloroformo (0,3 ml), se aplicó a un cartucho SPE (1 g, aminopropilo) que se había pre-lavado con cloroformo (6 ml), y se eluyó secuencialmente con cloroformo (3 ml) y metanol al 10% en acetato de etilo (3 ml). Las fracciones que contienen el product deseado se concentraron *in vacuo* en un centrifugador Genevac al vacío, y en caso necesario el residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas (por ejemplo acetonitrilo/agua). En caso necesario, el (los) compuesto(s) se disuelve(n) en cloroformo, y se purifica(n) adicionalmente cargando en un cartucho SPE (0,5 g, aminopropilo) que se había pre-lavado con cloroformo cloroformo, eluyendo con metanol al 10% en acetato de etilo.

Nº de Ejemplo	R <sup>2</sup>	R'CO <sub>2</sub> H	Una fuente posible de o referencia para ácido R'CO <sub>2</sub> H	Material de partida
213	Me		Peakdale Molecular	Intermedio 15
214	Me		Documento US 2003/144283	Intermedio 15

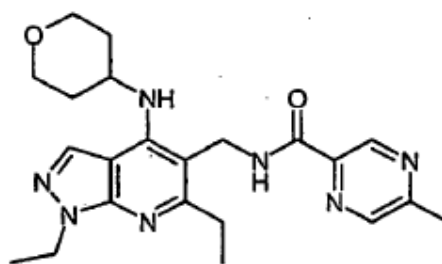


Nº de Ejemplo	R <sup>2</sup>	R'CO <sub>2</sub> H	Una fuente posible de o referencia para ácido R'CO <sub>2</sub> H	Material de partida
215	Me		Fluorochem Ltd.	Intermedio 15
216	Me		Documento WO 2003/032971	Intermedio 15
217	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 15
218	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 15
219	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 15
220	Me		Fluorochem Ltd.	Intermedio 15
221	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 15
222	Me		Documento DE 2335439	Intermedio 15
223	Me		Avocado Research	Intermedio 15
224	Me		Fluorochem Ltd.	Intermedio 15
225	Me		Lancaster Synthesis Ltd.	Intermedio 15
226	Me		Apin Chemicals Ltd	Intermedio 15

N° de Ejemplo	R <sup>2</sup>	R'CO <sub>2</sub> H	Una fuente posible de o referencia para ácido R'CO <sub>2</sub> H	Material de partida
227	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 15
228	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio
229	Me		Fluorochem Ltd.	Intermedio 15
230	Me		Documento US 4785012	Intermedio 15
231	Et		Fluorochem Ltd.	Intermedio 16
232	Et		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 16
233	Et		Aldrich Chemical Company, Inc., o quizas Lancaster Synthesis Ltd.	Intermedio 16
234	Et		Apin Chemicals Ltd.	Intermedio 16
235	Et		Aldrich Chemical Company, Inc	Intermedio 16
236	Et		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 16
237	Et		Por ejemplo, Fluorochem, Oakwood, Enamine, TimTec, y/o MicroChemistry Building Blocks	Intermedio 16
238	Et		Fluorochem Ltd.	Intermedio 16

Nº de Ejemplo	R <sup>2</sup>	R'CO <sub>2</sub> H	Una fuente posible de o referencia para ácido R'CO <sub>2</sub> H	Material de partida
239	Et		Documento US 4785012	Intermedio 16

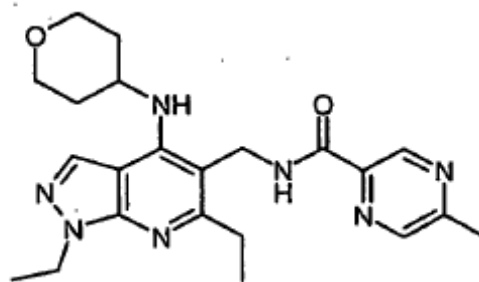
**Ejemplo 236 (Síntesis B) *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-5-metil-2-pirazinacarboxamida**



5 Un Ejemplo de una síntesis específica (Síntesis B) del Ejemplo 236 es como sigue:

Se disolvió ácido 5-Metil-2-pirazincarboxílico (0,4 mmol) en DMF (0,5 ml) y se añadió una solución de HATU (152 mg) en DMF (0,5 ml). Se añadió DIPEA (0,172 ml) y la solución se dejó reposar durante 10 min. Se añadió una solución de 5-(aminometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina (por ejemplo que puede ser como se preparó en el Intermedio 16) (100 mg) en DMF (0,5 ml) y la solución se dejó reposar durante 18 h. Se retiró el DMF en centrifugador Genevac de vacío y el residuo se disolvió en cloroformo (1 ml) y se aplicó a un cartucho SPE (2 g, aminopropilo) que se había pre-lavado con cloroformo (10 ml). El cartucho se eluyó con cloroformo (2 x 10 ml) y metanol al 10% en acetato de etilo y se recogieron las fracciones que contienen el producto y se soplaron hasta que se secaron. El residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas proporcionando el compuesto del título *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-5-metil-2-pirazinacarboxamida en forma de un sólido. (81,8 mg). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 424; T<sub>RET</sub> = 2,18 min.

**Ejemplo 236 (Síntesis C) *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-5-metil-2-pirazinacarboxamida**

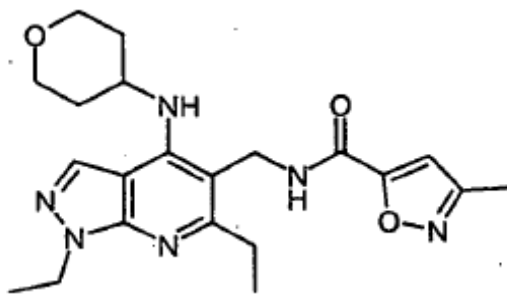


Se agitó ácido 5-Metil-2-pirazincarboxílico (6,8 g, aproximadamente 1,0 eq.), HBTU (19,3 g o 19,5 g, aproximadamente 1,08 eq.) y DMF (300 ml, 20 vol.) bajo nitrógeno, seguido de la adición de diisopropilamina (18 ml, 2,0 eq.) formando una solución negra. La mezcla se dejó agitar durante 10 minutos y se añadió 5-(aminometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina (15 g, 1,0 eq.) (por ejemplo que puede ser como se preparó en el Intermedio 16) junto con DMF (10 ml) para lavar en los sólidos. La reacción se dejó agitar durante 3h, y después se dejó reposar durante toda la noche antes de procesar. El procesamiento se desarrolló vertiendo la mezcla en solución de carbonato de hidrógeno sódico saturada (3 l) y se extrajo con DCM (2 x 800 ml). Las fases orgánicas combinadas se volvieron a lavar con agua (2 x 500 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> (50 g), se filtraron, se redujeron *in vacuo* proporcionando un aceite marrón.

Este material bruto se purificó aproximadamente como sigue:

El material bruto se purificó usando columna de cromatografía (MeOH al 2% - 5% en DCM) con gradiente de sílice (500 g); después de evaporación, el sólido resultante se disolvió en DCM (300 ml, se lavó con agua (2 x 200 ml), eliminando DMF, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se redujo *in vacuo*. La recrystalización de EtOAc / hexano (100 ml, 1:1) y secado en un horno de vacío a 40°C proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (10,578 g).

**Ejemplo 237 (Síntesis B) *N*-[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-3-metil-5-isoxazolcarboxamida**

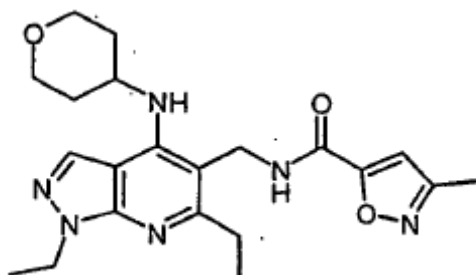


Un Ejemplo de una síntesis específica (Síntesis B) del Ejemplo 237 es como sigue:

- 10 Se suspendió ácido 3-metil-5-isoxazolcarboxílico (92 mg) en diclorometano seco (2 ml) y se trató a 20°C con cloruro de oxalilo (0,064 ml) y dietilformamida (1 gota). Se produjo efervescencia durante aproximadamente 10 min y después de 40 min de agitación a temperatura ambiente la solución se añadió gota a gota a una solución de 5-(aminometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina (198 mg) (por ejemplo que puede ser como se preparó en el Intermedio 16) en acetonitrilo anhidro (4 ml). La mezcla se trató con DIPEA (0,128 ml) y se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 15 h. Se añadió diclorometano (50 ml) a la mezcla de la reacción y la solución was se lavó con solución de cloruro sódico acuoso diluido (2 x 50 ml). La fase orgánica se separó usando una frita hidrófoba (70 ml) y se cargó directamente en un cartucho SPE (10 g, aminopropilo) que se había pre-lavado con metanol. El cartucho se eluyó con metanol (x2) y se recogieron las fracciones y se soplaron / evaporaron hasta que se secaron. La goma residual se disolvió en diclorometano y se purificó por cartucho SPE (10 g, sílice) en un Flashmaster 2 eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0% - 100% en ciclohexano durante 40 min. Se recogieron dos fracciones (de dos picos cromatográficos) y se evaporaron por separado, y cada una se purificó por HPLC autoprep referida a masas. Las fracciones relevantes de cada se evaporaron hasta que se secaron. Las dos gomas residuales (125 mg y 48 mg respectivamente) se combinaron y se purificaron por cartucho SPE (2 g, aminopropilo) que se había pre-lavado con metanol. La elución con metanol (x2), recogida de metanol, y evaporación hasta que se secaron proporcionó el compuesto del título *N*-[1,6--4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-3-metil-5-isoxazolcarboxamida en forma de una espuma blanca (173 mg). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 413; T<sub>RET</sub> = 2,.20 min.

Nota: Se piensa que el ácido 3-Metil-5-isoxazolcarboxílico está disponible en el mercado en uno o más de los siguientes suministradores: Chemical Block Stock Library, Chemical Block Building Blocks, Fluorochem, Scientific Exchange, Aurora Screening Library, Oakwood Products Catalog, Ambinter Stock Screening Collection, TimTec Building Blocks and Reagents, TimTec Overseas Stock, Enamine Building Blocks, Enamine Screening Library, Interchim Intermediates, AsInEx Express Gold Collection, y/o MicroChemistry Building Blocks. Véase cerca del principio del apartado "Intermedios y Ejemplos" anteriormente en la presente memoria descriptiva, par alas direcciones de algunos de estos suministradores.

35 **Ejemplo 237 (Síntesis C)**



***N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-3-metil-5-isoxazolcarboxamida**

Se agitaron ácido 3-Metil-5-isoxazolcarboxílico (6,59 g, 0,052 mol, 1,0 equivalente), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU) (20,88 g, 1,08 equivalentes) y diisopropiletilamina (18 ml, 2 equivalentes) en dimetilformamida (DMF, 314 ml, 20 volúmenes) bajo nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió 5-(aminometil)-1,6-dietil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-amina (15,7 g, 0,052 mol, 1,0 equivalente) (por ejemplo que puede ser como se preparó en el Intermedio 16) a la mezcla con extra DMF (20 ml) para lavar en el matraz. La mezcla de la reacción se dejó agitar durante tres (3) horas, y después se dejó bajo nitrógeno durante toda la noche. La mezcla de la reacción se repartió entre solución saturada de carbonato de hidrógeno sódico (3 l) y diclorometano (800 ml). La fase acuosa se extrajo otra vez con diclorometano (800 ml). Las fases orgánicas combinadas se volvieron a lavar con agua (2 x 500 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> (50 g), se filtraron, se redujeron *in vacuo* y se enfriaron proporcionando un aceite marrón bruto (aproximadamente 30 g) que parecía incluir DMF.

Este aceite marrón bruto se suspendió en 1 : 0,98 : 0,2 DCM : EtOAc : MeOH, donde el producto bruto se precipitó, se filtró y el sólido filtrado se lavó con éter dietílico (100 ml) proporcionando una masa humedecida (12 g). Los medios reducidos (los líquidos reducidos de la suspensión que quedan después de la filtración y los lavados con) se purificaron por cromatografía en columna (sílice, 800 ml), usando 1 : 0,98 : 0,2 DCM : EtOAc : MeOH (4 l) en forma de eluyente, proporcionando un lote adicional de producto (4 g).

Ambos lotes de producto se combinaron (aparecieron impuros por RMN de <sup>1</sup>H), y se purificaron por cromatografía en columna (sílice, 800 ml), usando MeOH 3% al 4% en DCM (3 l) en forma de eluyente, proporcionando 13 g de material que todavía parecía impuro (por TLC).

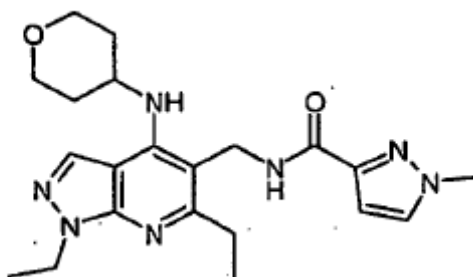
Este sólido impuro resultante (13 g) se suspendió en 1 : 0,96 : 0,4 de DCM : EtOAc : MeOH y el sólido restante se separó por filtración y se secó, proporcionando el compuesto del título *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-3-metil-5-isoxazolcarboxamida en forma de un sólido color crema (9 g).

Los medios reducidos (los líquidos reducidos de la suspensión) se purificaron por cromatografía en columna (sílice, 400 ml) usando 1 : 0,96 : 0,4 DCM : EtOAc : MeOH (2 l) en forma de eluyente, proporcionando, después de la reducción *in vacuo*, un lote adicional de producto.

Los dos lotes de producto se combinaron proporcionando 10,714 g en total del compuesto del título *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-3-metil-5-isoxazolcarboxamida en forma de un sólido color crema (más del aproximadamente 95% de pureza como se midió por RMN en disolvente CDCl<sub>3</sub> (no la RMN que se da a continuación)).

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz en d<sub>6</sub>-DMSO, δ (delta) ppm): 9,38 (ta, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,52 (d, 2H), 4,33 (c, 2H), 4,12 (sa, 1H), 3,88 (d, 2H), 3,57 (t, 2H), 2,95 (c, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,93 (d, 2H), 1,54 (c, 2H), 1,35 (t, 3H), 1,24 (t, 3H). Más indicios de otros picos: posiblemente disolvente.

**Ejemplo 238 (Síntesis B) *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il] metil}-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida**

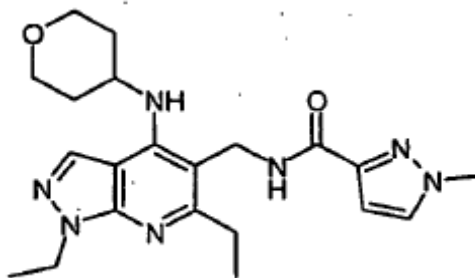


Un Ejemplo de una Síntesis específica (Síntesis B) del Ejemplo 238 es como sigue:

Se disolvió HATU (1,095g) en DMF (6 ml) y una parte alícuota (0,25 ml) de esta solución se añadió al ácido 1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico (0,12 mmol). Se añadió DIPEA (0,052 ml) y la solución se agitó durante 10 min. Mientras tanto el Intermedio 16 (364 mg) se disolvió en DMF (2,4 ml) y se añadió una parte alícuota (0,2 ml) de esta solución. La solución se agitó durante 10 min y se dejó reposar durante 18 h. Se retiró el DMF en un centrifugador Genevac de vacío y el residuo se disolvió en cloroformo (0,3 ml) y se aplicó a un cartucho SPE (1 g, aminopropilo) pre-lavado con

cloroformo (6 ml). El cartucho se eluyó con cloroformo (3 ml) y el disolvente se retiró en un Genevac. El residuo se disolvió en DMSO al 50% en metanol (0,5 ml) se purificó por HPLC autoprep referida a masas seguido de cartucho SPE (0,5 g, Flash NH<sub>2</sub>) eluyendo con metanol al 10% en acetato de etilo proporcionando el Ejemplo 238 (20,7 mg). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 462; T<sub>RET</sub> = 1,87 min.

5 **Ejemplo 238 (Síntesis C) N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-1-metil-1H-pirazole-3-carboxamida**

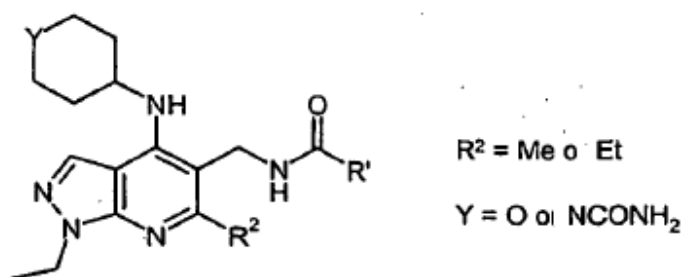


Se agitó ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (6,24 g, aproximadamente 1,0 eq.), HBTU (19,3 g o 19,5 g, aproximadamente 1,08 eq.) y DMF (300 ml, 20 vol.) bajo nitrógeno, seguido de la adición de diisopropiletilamina (18 ml, 2,0 eq.). La mezcla se dejó agitar durante 10 minutos y se añadió 5-(aminometil)-1,6-dietil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina (15 g, 1,0 eq.) (por ejemplo que puede ser como se preparó en el Intermedio 16) y se lavó con DMF (10 ml). La reacción se dejó agitar durante 3 h, y después se dejó reposar durante toda la noche antes de procesar. El procesamiento se desarrolló vertiendo la mezcla en solución saturada de carbonato de hidrógeno sódico (3 l) y se extrajo con DCM (2 x 800 ml). Las fases orgánicas combinadas se volvieron a lavar con agua (2 x 500 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> (50 g), se filtraron y se redujeron *in vacuo* proporcionando un aceite marrón.

Este material bruto se purificó aproximadamente como sigue:

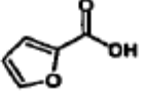
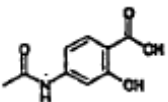
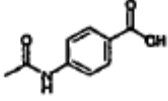
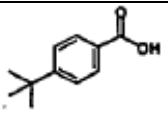
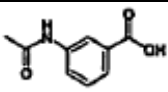
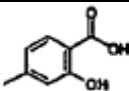
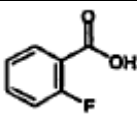
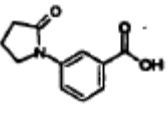
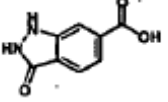
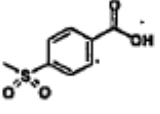
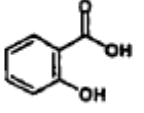
El material bruto se purificó usando columna de cromatografía (MeOH al 2% - 5% en DCM) con gradiente de sílice (500 g); después de evaporación, el sólido resultante se disolvió en DCM (300 ml, se lavó con agua (2 x 200 ml), eliminando DMF, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se redujo *in vacuo*. La recristalización de EtOAc / hexano (100 ml, 1:1) y secado en un horno de vacío a 40 °C proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido color crema (15,17 g).

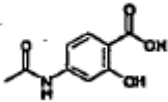
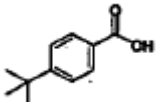
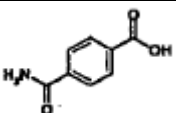
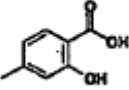
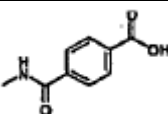
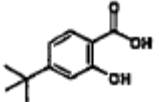
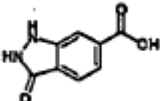
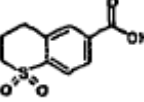
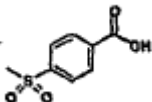
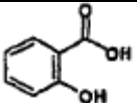
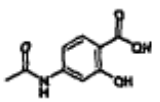
**Ejemplos 240 a 288**



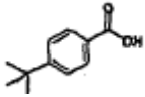
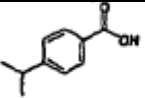
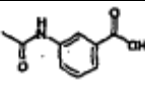
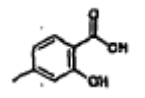
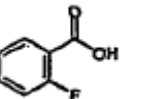
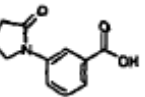
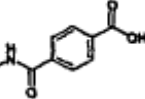
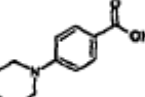
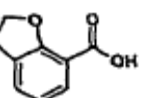
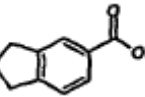
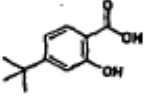
25 *Procedimiento general*

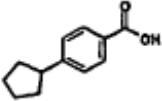
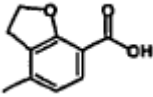
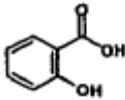
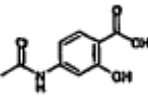
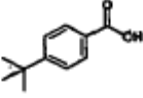
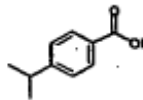
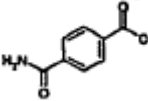
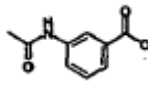
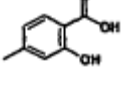
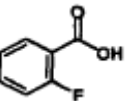
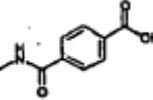
Una solución del ácido carboxílico R'COOH (0,125 mmol) en DMF (0,1 ml) se trató con una solución del Intermedio 15, 16, 26 ó 27 (0,069 mmol) en DMF (0,2 ml). Se añadió DIPEA (0,21 mmol) seguido de una solución de PyBOP (0,104 mmol) en DMF (0,2 ml). La mezcla se agitó brevemente y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas. En caso necesario, los compuestos se purificaron adicionalmente por cartucho SPEs (Flash NH<sub>2</sub>; 0,5 g) eluyendo con metanol al 10% en acetato de etilo y amoniaco en metanol, y SCX2; (0,5 g) eluyendo con amoniaco en metanol.

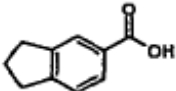
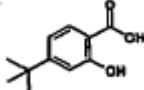
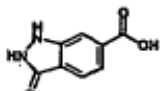
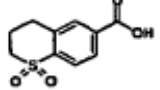
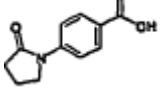
Nº de Ejemplo	Y	R <sup>2</sup>	R'CO <sub>2</sub> H	Una fuente posible de o referencia para el ácido R'CO <sub>2</sub> H	Material de partida	[MH] <sup>+</sup>	Tiempo de retención de LC-EM (min)
240	NCONH <sub>2</sub>	Et		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 26	440	2,12
241	NCONH <sub>2</sub>	Et		Apin Chemicals Ltd.	Intermedio 26	523	2,28
242	NCONH <sub>2</sub>	Et		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 26	507	2,18
243	NCONH <sub>2</sub>	Et		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 26	506	2,64
244	NCONH <sub>2</sub>	Et		Lancaster Synthesis Ltd.	Intermedio 26	507	2,19
245	NCONH <sub>2</sub>	Et		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 26	480	2,44
246	NCONH <sub>2</sub>	Et		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 26	468	2,23
247	NCONH <sub>2</sub>	Et		Documento WO 2003/032971	Intermedio 26	533	2,25
248	NCONH <sub>2</sub>	Et		Desconocido	Intermedio 26	506	2,12
249	O	Et		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 16	486	2,31
250	O	Et		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 16	424	2,54

N° de Ejemplo	Y	R <sup>2</sup>	R'CO <sub>2</sub> H	Una fuente posible de o referencia para el ácido R'CO <sub>2</sub> H	Material de partida	[MH] <sup>+</sup>	Tiempo de retención de LC-EM (min)
251	O	Et		Apin Chemicals Ltd.	Intermedio 16	481	2,42
252	O	Et		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 16	464	2,88
253	O	Et		ChemPacific Corporation	Intermedio 16	451	2,19
254	O	Et		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 16	438	2,68
255	O	Et		Documento WO 96/30329	Intermedio 16	465	2,24
256	O	Et		Documento GB 1132542	Intermedio 16	480	3,01
257	O	Et		Desconocido	Intermedio 16	464	2,22
258	O	Et		Desconocido	Intermedio 16	512	2,36
259	NCONH <sub>2</sub>	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 27	514	2,09
260	NCONH <sub>2</sub>	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 27	452	2,25
261	NCONH <sub>2</sub>	Me		Apin Chemicals Ltd.	Intermedio 27	509	2,20

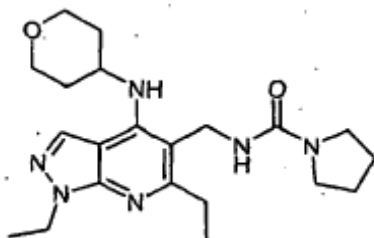


N° de Ejemplo	Y	R <sup>2</sup>	R'CO <sub>2</sub> H	Una fuente posible de o referencia para el ácido R'CO <sub>2</sub> H	Material de partida	[MH] <sup>+</sup>	Tiempo de retención de LC-EM (min)
262	NCONH <sub>2</sub>	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 27	492	2,58
263	NCONH <sub>2</sub>	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 27	478	2,48
264	NCONH <sub>2</sub>	Me		Lancaster Synthesis Ltd.	Intermedio 27	493	2,05
265	NCONH <sub>2</sub>	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 27	466	2,35
266	NCONH <sub>2</sub>	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 27	454	2,12
267	NCONH <sub>2</sub>	Me		Documento WO 2003/032971	Intermedio 27	519	2,18
268	NCONH <sub>2</sub>	Me		Documento WO 96/30329	Intermedio 27	493	2,06
269	NCONH <sub>2</sub>	Me		Maybridge plc	Intermedio 27	519	2,44
270	NCONH <sub>2</sub>	Me		Fluorochem Ltd.	Intermedio 27	478	2,27
271	NCONH <sub>2</sub>	Me		Tyger Scientific Inc	Intermedio 27	476	2,41
272	NCONH <sub>2</sub>	Me		Documento GB 1132542	Intermedio 27	508	2,64

Nº de Ejemplo	Y	R <sup>2</sup>	R'CO <sub>2</sub> H	Una fuente posible de o referencia para el ácido R'CO <sub>2</sub> H	Material de partida	[MH] <sup>+</sup>	Tiempo de retención de LC-EM (min)
273	NCONH <sub>2</sub>	Me		J. Am. Chem. Soc (1968) 90 (13), 3404	Intermedio 27	504	2,65
274	NCONH <sub>2</sub>	Me		Desconocido	Intermedio 27	492	2,37
275	O	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 15	410	2,46
276	O	Me		Apin Chemicals Ltd.	Intermedio 15	467	2,34
277	O	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 15	450	2,81
278	O	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 15	436	2,72
279	O	Me		ChemPacific Corporation	Intermedio 15	437	2,11
280	O	Me		Lancaster Synthesis Ltd.	Intermedio 15	451	2,23
281	O	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 15	424	2,59
282	O	Me		Aldrich Chemical Company, Inc.	Intermedio 15	412	2,30
283	O	Me		Documento WO 96/30329	Intermedio 15	451	2,15

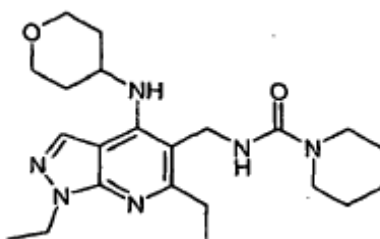
Nº de Ejemplo	Y	R <sup>2</sup>	R'CO <sub>2</sub> H	Una fuente posible de o referencia para el ácido R'CO <sub>2</sub> H	Material de partida	[MH] <sup>+</sup>	Tiempo de retención de LC-EM (min)
284	O	Me		Tyger Scientific Inc	Intermedio 15	434	2,64
285	O	Me		Documento GB 1132542	Intermedio 15	466	2,93
286	O	Me		Desconocido	Intermedio 15	450	2,14
287	O	Me		Desconocido	Intermedio 15	498	2,28
288	O	Me		Butt Park Ltd.	Intermedio 15	477	2,34

**Ejemplo 289** N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-1-pirrolidincarboxamida



5 El Intermedio 16 (92 mg) se añadió a una mezcla que contiene yoduro 3-metil-1-(1-pirrolidinilcarbonyl)-1H-imidazol-3-io [por ejemplo véase *Organic Letters*, 2002, 4 (9), 1411] (50 mg) y DIPEA (0,057 ml) en diclorometano (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y después se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cartucho SPE (sílice) seguido de autoprep referida a masas proporcionando el Ejemplo 289 en forma de una goma (50 mg). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 401; T<sub>RET</sub> = 2,2 min.

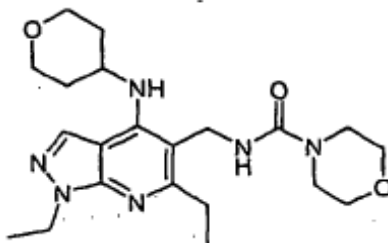
10 **Ejemplo 290** N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-1-piperidincarboxamida



El Ejemplo 290 se preparó de forma análoga al Ejemplo 289 a partir de Intermedio 16 (430 mg), yoduro de 3-metil-1-

(1-piperidinilcarbonil)-1*H*-imidazol-3-io [por ejemplo véase el documento WO 03/051841] (250 mg) y DIPEA (0,27 ml) en diclorometano (1,4 ml). LCEM mostró  $MH^+$  = 415;  $T_{RET}$  = 2,3 min.

**Ejemplo 291** N-**{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-morfolincarboxamida**

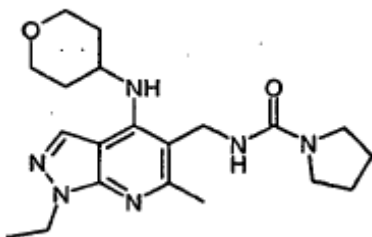


5

El Ejemplo 291 se preparó de forma análoga al Ejemplo 289 a partir de Intermedio 16 (425 mg), yoduro de 3-metil-1-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-imidazol-3-io [por ejemplo véase *Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening (2002)*, 5(3), 219] (250 mg) y DIPEA (0,27ml) en diclorometano (0,7 ml). LCEM mostró  $MH^+$  = 417;  $T_{RET}$  = 2,14 min.

**Ejemplo 292** N-**{[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-1-pirrolidinacarboxamida**

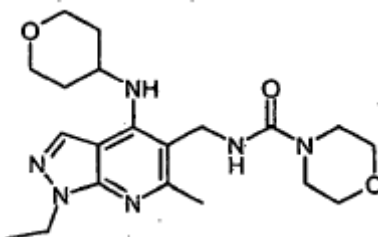
10



El Ejemplo 292 se preparó de forma análoga al Ejemplo 289 a partir del Intermedio 15 (420 mg), yoduro de 3-metil-1-(1-pirrolidinilcarbonil)-1*H*-imidazol-3-io (240 mg) y DIPEA (0,28 ml) en diclorometano (3 ml). LCEM mostró  $MH^+$  = 387;  $T_{RET}$  = 2,13 min.

**Ejemplo 293** N-**{[1-etil-6-metil-4(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-4-morfolincarboxamida**

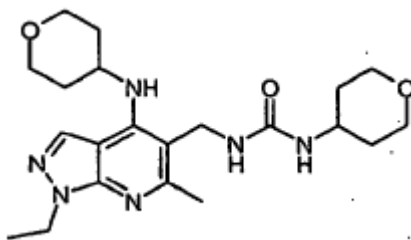
15



El Ejemplo 293 se preparó de forma análoga al Ejemplo 289 a partir l Intermedio 15 (370 mg), yoduro de 3-metil-1-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-imidazol-3-io (231 mg) y DIPEA (0,25ml) en diclorometano (3 ml). LCEM mostró  $MH^+$  = 403;  $T_{RET}$  = 2,04 min.

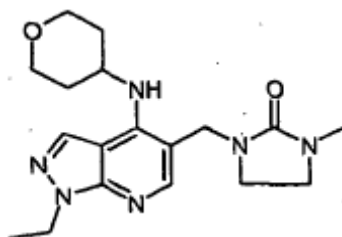
20

**Ejemplo 294** *N*-{[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-*N'*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)urea



Una solución de tetrahidro-2*H*-piran-4-amina (150 mg) y trietilamina (0,2 ml) en diclorometano (3 ml) se añadió a una solución enfriada con hielo de 4-nitrofenil-cloroformato (299 mg) en diclorometano (2 ml). La mezcla se agitó durante 18 h y durante ese momento se dejó calentar a temperatura ambiente. Después se diluyó con diclorometano (5 ml), se lavó con agua (2 ml) y se purificó en un cartucho SPE (sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0% - 100% en ciclohexano dando tetrahidro-2*H*-piran-4-ilcarbamato de 4-nitrofenilo (350 mg). Esto se disolvió en diclorometano (5 ml) y después se añadió DIPEA (0,27 ml) y el Intermedio 15 (418 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se evaporó *in vacuo*. La goma residual se purificó por cartucho SPE (sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0% - 100% en ciclohexano proporcionando el Ejemplo 294 (425 mg). LCEM mostró MH+ = 417; T<sub>RET</sub> = 2,00 min.

**Ejemplo 295** 1-{{[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-3-metil-2-imidazolidinona

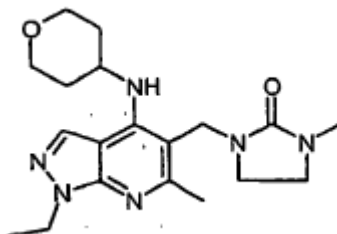


15

Se añadió 1-metil-2-imidazolidinona [por ejemplo disponible de *Acros Organics USA*] (51 mg) gota a gota a una mezcla de hidruro de sodio agitada enfriada en hielo (24.4 mg) en DMF (2 ml) bajo nitrógeno. La mezcla seagitó de este modo durante 30 min y después se trató gota a gota con una solución del Intermedio 6 (150 mg) en DMF (2 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 3 h, se inactivó con metanol y se evaporó hasta que se secó *in vacuo*. El sólido residual se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (2 ml) y el extracto orgánico se purificó en un cartucho SPE (sílice) eluyendo con un gradiente de metanol al 1% - 7,5% en diclorometano proporcionando el Ejemplo 295 en forma de un sólido blanco (55 mg). LCEM mostró MH+ = 359; T<sub>RET</sub> = 2,00min.

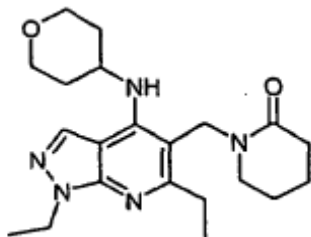
20

**Ejemplo 296** 1-{{[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-3-metil-2-imidazolidinona

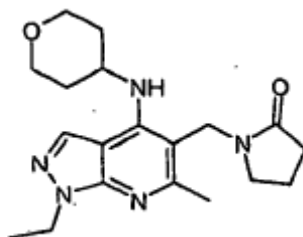


25

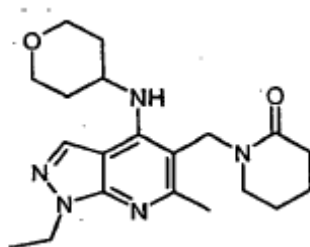
El Ejemplo 296 se preparó de forma análoga al Ejemplo 295 a partir del Intermedio 7 (150 mg) y 1-metil-2-imidazolidinona (48,6 mg) LCEM mostró MH+ = 373; T<sub>RET</sub> = 2,04 min.

**Ejemplo 297 1-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-piperidinona**

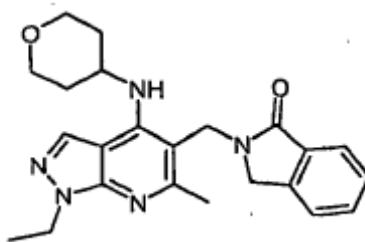
- Una mezcla que contiene el Intermedio 16 (64 mg), cloruro de 5-clorovalerilo (0,026 ml) y DIPEA (0,037 ml) en acetonitrilo (1,25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con solución de cloruro sódico acuoso diluido (2 x 7 ml) después se evaporó *in vacuo* proporcionando 5-cloro-*N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]pentanamida (90 mg). Esto se disolvió en DMF (2,5 ml) y se añadió a hidruro de sodio (10 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después se inactivó con agua (8 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 7 ml). Los extractos orgánicos combinados se soplaron hasta que se secaron y el residuo se purificó por cartucho SPE (Flash NH<sub>2</sub>) eluyendo con metanol proporcionando el Ejemplo 297 en forma de una goma de color beige (91 mg). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 386; T<sub>RET</sub> = 2,06 min.

**Ejemplo 298 1-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-pirrolidinona**

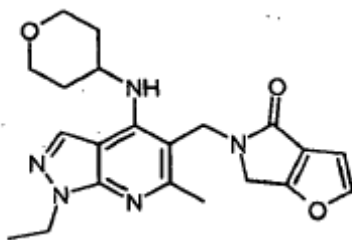
- 15 El Ejemplo 298 se preparó de forma análoga al Ejemplo 297 a partir de Intermedio 15 (58 mg) y cloruro de 4-clorobutirilo (0,024 ml). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 358; T<sub>RET</sub> = 1,95 min.

**Ejemplo 299 1-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-piperidinone**

- 20 El Ejemplo 299 se preparó de forma análoga al Ejemplo 297 a partir de Intermedio 15 (58 mg) y cloruro de 5-clorovalerilo (0,025 ml). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 372; T<sub>RET</sub> = 2,02 min.

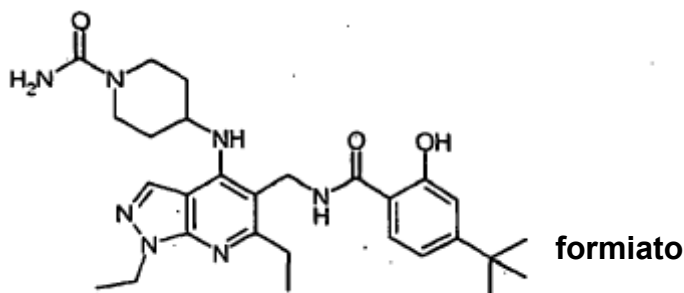
**Ejemplo 300 2-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona**

Una solución de 2-(bromometil)benzoato de metilo [por ejemplo disponible de *Apin Chemicals Ltd.*] (83 mg) en acetronitrilo (0,5 ml) se añadió a una solución del Intermedio 15 (95 mg) en acetonitrilo (0,5 ml). Se añadió DIPEA (0,058 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se volteó hasta que se secó. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml), se lavó con solución de cloruro sódico acuoso diluido (5 ml) y se purificó en un cartucho SPE (sílice). La elución con acetato de etilo al 0% - 100% en ciclohexano proporcionó el Ejemplo 300 en forma de un sólido color crema (88 mg). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 406; T<sub>RET</sub> = 2,30 min.

**10 Ejemplo 301 5-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-5,6-dihidro-4H-furo[2,3-c]pirrol-4-ona**

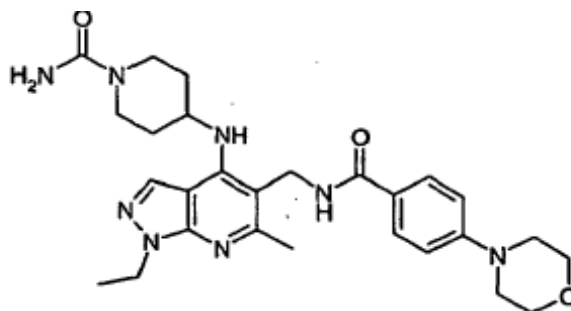
Se añadió 2-(clorometil)-3-furancarboxilato de etilo (93 mg) a una solución del Intermedio 15 (130 mg) en acetronitrilo anhidro (2 ml). Se añadió DIPEA (0,08 ml) y la solución se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 días. Después se diluyó con metanol (5 ml) se purificó por cartucho SPE (SCX2) eluyendo con metanol seguido de cartucho SPE (sílice) eluyendo con acetato de etilo al 0% - 100% en ciclohexano proporcionando 2-[[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]amino]metil]-3-furancarboxilato de etilo en forma de una goma marrón (80 mg).

Esto se disolvió en etanol (0,53 ml), Tratado con hidróxido de sodio acuoso (2 M, 0,36 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se neutralizó con ácido clorhídrico (2 M, 0,23 ml) y se volteó hasta que se secó. El sólido residual se diluyó con diclorometano (2 ml) y DMF (una gota) y se trató con cloruro de tionilo (0,074 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió DIPEA (0,063 ml) y después de otras 24 horas a temperatura ambiente se añadió una porción adicional de cloruro de tionilo (0,074 ml) y la agitación continuó durante otras 24 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso (10 ml) y se volteó hasta que se secó. El residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas seguido de SPE eluyendo con acetato de etilo proporcionando el Ejemplo 301 (7 mg). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 396; T<sub>RET</sub> = 2,14 min.

**Ejemplo 302 formiato de 4-{{5-[[[4-(1,1-dimetiletil)-2-hidroxifenil]carbonil]amino]-metil]-1,6-dietil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il}amino)-1-piperidina-carboxamida**

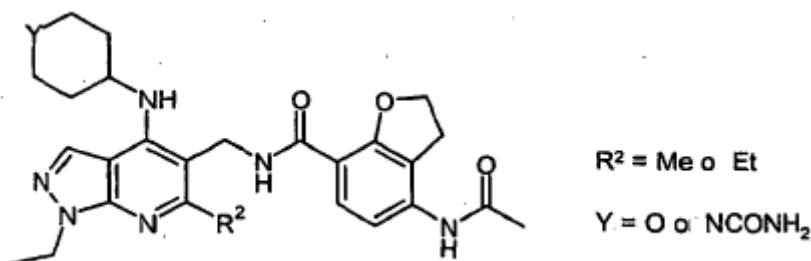
Una solución del Intermedio 26 (20 mg) en DMF (1 ml) se añadió a ácido 4-(1,1-dimetiletil)-2-hidroxi-benzoico (13,6 mg) seguido de una solución de PyBOP (36 mg) en DMF (0,3 ml) y DIPEA (0,025 ml). La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 h y después se evaporó hasta que se secó *in vacuo*. El residuo se completó en diclorometano, se lavó con agua se purificó por HPLC autoprep referida a masas proporcionando el Ejemplo 302 en forma de un sólido (11,8 mg). LCEM mostró  $MH^+ = 522$ ;  $T_{RET} = 2,71$  min.

**Ejemplo 303** 4-({1-etil-6-metil-5-[[{4-(4-morfolinil)fenil]-carbonil}amino]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il}amino)-1-piperidina-carboxamida, sal de formiato



A una solución de ácido 4-(4-morfolinil)benzoico [por ejemplo disponible de Maybridge Chemical Company Ltd.] (13,8 mg) en DMF (0,5 ml) se añadió una solución de HATU (27 mg) en DMF (0,5 ml) seguido de DIPEA (0,026 ml). La solución se dejó reposar durante 15 min y después se añadió el Intermedio 27 (20 mg). La solución se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 h y después se evaporó hasta que se secó *in vacuo*. El residuo se purificó por cartucho SPE (Flash  $NH_2$ ) eluyendo secuencialmente con cloroformo y metanol al 20% en acetato de etilo seguido de HPLC autoprep referida a masas proporcionando el Ejemplo 303 en forma de un sólido (14,8 mg). LCEM mostró  $MH^+ = 522$ ;  $T_{RET} = 2,71$  min.

#### Ejemplos 304 a 306

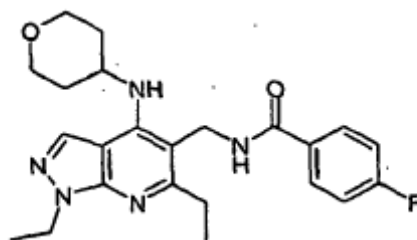


#### Procedimiento general

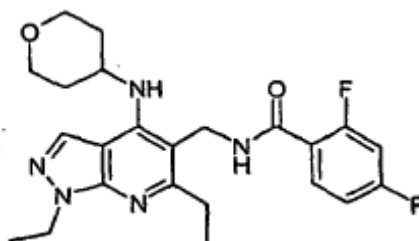
Una solución del Intermedio 28 (0,06 mmol), DIPEA (0,18 mmol) y HATU (0,06 mmol) en DMF (0,5ml) se trató con una solución del Intermedio de amina apropiado como se indica a continuación (0,06 mmol) en DMF (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se volteó hasta que se secó y el residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas.

Ejemplo	Y	$R^2$	Material de partida amina	$[MH]^+$	LC/MS Tiempo de retención (min)
304	$NCONH_2$	Et	Intermedio 26	549	2,15
305	$NCONH_2$	Me	Intermedio 27	535	2,09
305	O	Et	Intermedio 16	507	2,32



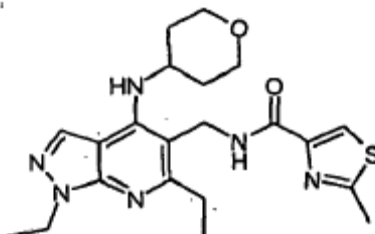
**Ejemplo 307**  
**fluorobenzamida****N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-fluorobenzamida**

Se añadió cloruro de 4-Fluorobenzilo (0,048 ml) a una solución del Intermedio 16 (108 mg) y DIPEA (0,075 ml) en acetonitrilo (2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Después se diluyó con diclorometano (3 ml) y se lavó con salmuera (3 ml). El extracto orgánico se aplicó a un cartucho SPE (5 g, aminopropilo) y se eluyó con diclorometano y con metanol. Las fracciones relevantes se evaporaron *in vacuo* y el residuo se purificó por cartucho SPE (20 g, sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 50% - 100% en ciclohexano proporcionando el Ejemplo 307 en forma de un sólido blanco (106 mg). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 426; T<sub>RET</sub> = 2,49 min.

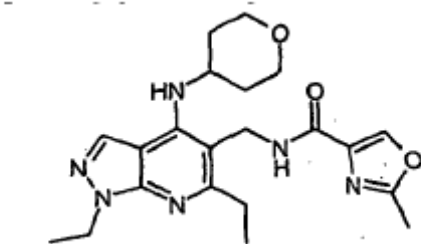
**Ejemplo 308**  
**difluorobenzamida****N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2,4-difluorobenzamida**

Se añadió cloruro de 2,4-Difluorobenzilo (0,050 ml) a una solución del Intermedio 16 (116 mg) y DIPEA (0,075 ml) en acetonitrilo (2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Después se diluyó con salmuera (2 ml) y diclorometano (2 ml). El extracto orgánico se separó usando una frita hidrófoba y se volteó hasta que se secó. La goma residual se purificó por cartucho SPE (5 g, aminopropilo) eluyendo con metanol. El eluyente se volteó hasta que se secó y la goma residual se trituró con éter proporcionando el Ejemplo 308 en forma de un sólido blanco (149 mg). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 444; T<sub>RET</sub> = 2,47 min.

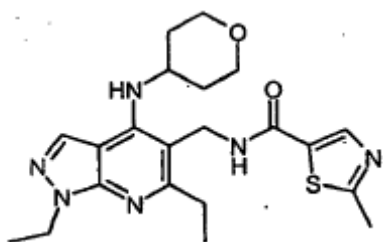
**Ejemplo 309** **N-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida**



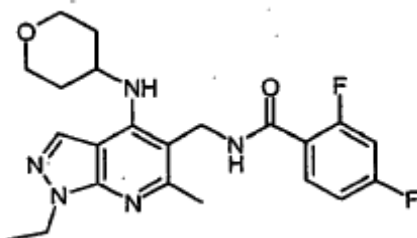
El ácido 2-Metil-1,3-tiazol-4-carboxílico [por ejemplo disponible de *Acros Organics*] (125 mg) se secó durante toda la noche en vacío sobre pentóxido de fósforo y después se suspendió en diclorometano seco (2 ml) y se trató a 20°C con cloruro de oxalilo (0,077 ml) y DMF (1 gota). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 min y después se añadió gota a gota a una solución del Intermedio 16 (240 mg) en acetonitrilo anhidro (5 ml). Se añadió DIPEA (0,155 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se volteó hasta que se secó, se purificó por HPLC autoprep referida a masas proporcionando una goma naranja claro. La goma se purificó adicionalmente usando un cartucho SPE (5 g, aminopropilo) que se había pre-lavado con metanol. La elución con metanol proporcionó el Ejemplo 309 en forma de una goma naranja claro (287mg). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 429; T<sub>RET</sub> = 2,37 min.

**Ejemplo 310 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-metil-1,3-oxazole-4-carboxamida**

Se trató 2-metil-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo [por ejemplo disponible de *AstaTech, Inc*] (50 mg) en etanol (1 ml) con hidróxido de sodio acuoso (2 M, 0,706 ml). La solución transparente se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se trató con ácido clorhídrico acuoso (2 M, 0,541 ml). La solución se volteó hasta que se secó y el sólido residual se secó bajo vacío sobre pentóxido de fósforo durante 4 días. El sólido se suspendió después en diclorometano seco (1 ml) y se trató a 20°C con cloruro de oxalilo (0,032 ml) y DMF (1 gota). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió gota a gota a una solución del Intermedio 16 (98 mg) en acetonitrilo anhidro (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (15 ml), se lavó con cloruro de sodio acuoso diluido (2 x 15 ml) y se volteó hasta que se secó. El residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas proporcionando una goma que se purificó después usando un cartucho SPE (1 g, aminopropilo) que se había pre-lavado con metanol. La elución con metanol proporcionó el Ejemplo 310 en forma de una película incolora transparente (56 mg). LCEM mostró  $MH^+ = 413$ ;  $T_{RET} = 2,14$  min.

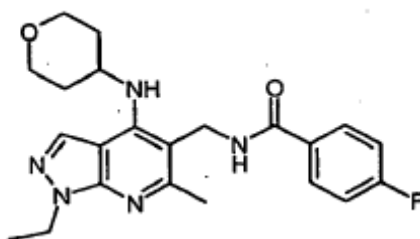
**15 Ejemplo 311 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida**

Se trató 2-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo [por ejemplo disponible de *Interchim S.A.*] (61 mg) en etanol (1 ml) con hidróxido de sodio acuoso (2 M, 0,706 ml). La solución transparente se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se trató con ácido clorhídrico acuoso (2M, 0,54 ml). La solución se volteó hasta que se secó y el sólido residual se secó bajo vacío sobre pentóxido de fósforo. El sólido se suspendió después en diclorometano seco (1 ml) y se trató a 20°C con cloruro de oxalilo (0,032 ml) y DMF (1 gota). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió gota a gota a una solución del Intermedio 16 (98 mg) en acetonitrilo anhidro (2 ml). Se añadió DIPEA (0,064 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (15 ml), se lavó con cloruro sódico acuoso diluido (2 x 15 ml) y se volteó hasta que se secó. El residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas proporcionando una película que se purificó después usando un cartucho SPE (2 g, aminopropilo) que se había pre-lavado con metanol. La elución con metanol proporcionó el Ejemplo 311 en forma de un sólido blanco (87 mg). LCEM mostró  $MH^+ = 429$ ;  $T_{RET} = 1,94$  min.

**30 Ejemplo 312 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2,4-difluorobenzamida**

- Se añadió cloruro de 2,4-difluorobenzoilo [por ejemplo disponible de *Aldrich Chemical Company*] (0,050 ml) a una solución del Intermedio 15 (116 mg) y DIPEA (0,075 ml) en acetonitrilo (2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Después se diluyó con salmuera (2 ml) y diclorometano (2 ml). El extracto orgánico se separó usando una frita hidrófoba y se volteó hasta que se secó y la goma residual se purificó por cartucho SPE (5 g, aminopropilo) eluyendo con metanol. El eluyente se volteó hasta que se secó y la goma residual se trituró con éter proporcionando el Ejemplo 312 en forma de un sólido blanco (136 mg). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 430; T<sub>RET</sub> = 2,32 min.

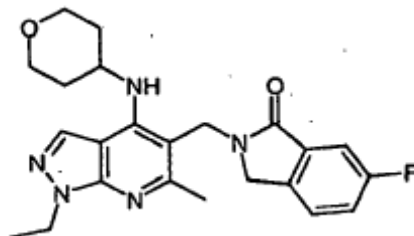
**Ejemplo 313** N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4-fluorobenzamida



10

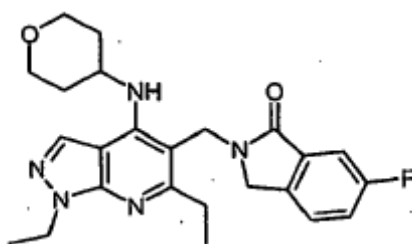
- Se añadió cloruro de 4-Fluorobenzoilo [por ejemplo disponible de *Aldrich Chemical Company*] (0,04 ml) a una solución del Intermedio 15 (100 mg) y DIPEA (0,07 ml) en acetonitrilo (2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Después se diluyó con salmuera (2 ml) y diclorometano (2 ml). El extracto orgánico se separó usando una frita hidrófoba y se evaporó hasta que se secó. La goma residual se purificó por cartucho SPE (5 g, aminopropilo) eluyendo con metanol. El eluyente se volteó hasta que se secó proporcionando el Ejemplo 313 en forma de un sólido blanco (104 mg). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 412; T<sub>RET</sub> = 2,50 min.

**Ejemplo 314** 2-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



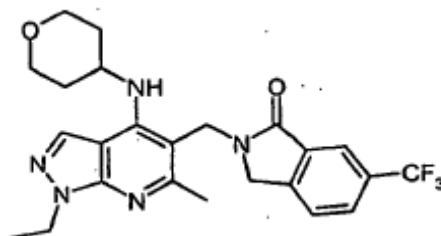
- Una solución que contiene el Intermedio 15 (117 mg), 2-(bromometil)-5-fluorobenzoato de metilo [por ejemplo véase *J. Med. Chem.*, (1992), 35 (7), 1200] (106 mg) y DIPEA (0,1 ml) en acetonitrilo anhidro (2 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Después se diluyó con salmuera (5 ml) y diclorometano (5 ml). El extracto orgánico se separó usando una frita hidrófoba y se evaporó hasta que se secó. El residuo se purificó sobre cartucho SPE (5 g, aminopropilo) eluyendo con metanol seguido de cartucho SPE (10 g; sílice) eluyendo con acetato de etilo proporcionando el Ejemplo 314 en forma de un sólido blanco (139 mg). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 424; T<sub>RET</sub> = 2,49 min.

**Ejemplo 315** 2-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



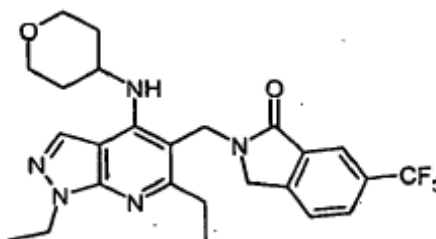
- El Ejemplo 315 se preparó de forma análoga al Ejemplo 314 a partir de Intermedio 16 (88 mg) y metil-2-(bromometil)-5-fluorobenzoato (71 mg). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 438; T<sub>RET</sub> = 2,57 min.

**Ejemplo 316** 2-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



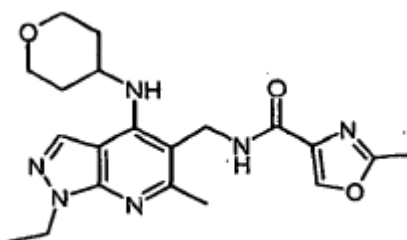
El Ejemplo 316 se preparó de forma análoga al Ejemplo 314 a partir del Intermedio15 (87 mg) y 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (95 mg). LCEM mostró MH+ = 474; T<sub>RET</sub> = 2,72min.

**Ejemplo 317** 2-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



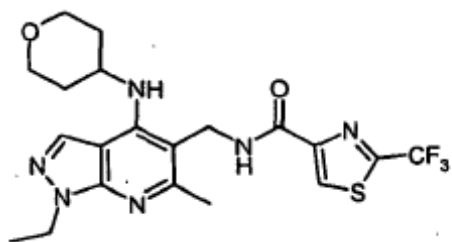
El Ejemplo 317 se preparó de forma análoga al Ejemplo 314 a partir del Intermedio 16 (91 mg) y 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (95 mg). LCEM. mostró MH+ = 488; T<sub>RET</sub> = 2,81 min.

**Ejemplo 318** N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]- 2-metil-1,3-oxazole-4-carboxamida



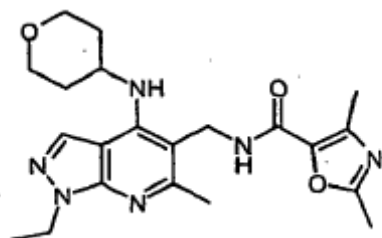
El ácido 2-Metil-1,3-oxazol-4-carboxílico [por ejemplo disponible de *ChemPacific Corporation*] (70 mg) se secó bajo vacío sobre pentóxido de fósforo y después se suspendió en diclorometano seco (1,5 ml) y se trató a temperatura ambiente con cloruro de oxalilo (0,049 ml) y DMF (1 gota). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y la solución resultante que contiene cloruro de 2-metil-1,3-oxazol-4-carbonilo se añadió gota a gota a una solución del Intermedio 15 (145 mg) en acetonitrilo (3 ml). El matraz que contiene el cloruro ácido se aclaró con acetonitrilo (1 ml) y esto se añadió a la reacción. Se añadió DIPEA (0,098 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1,7 h. La solución se volteó hasta que se secó y el residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas seguido de cartucho SPE (5 g, aminopropilo) eluyendo con metanol. El eluyente se volteó hasta que se secó proporcionando el Ejemplo 318 en forma de un sólido blanco (129 mg). LCEM mostró MH+ = 399; T<sub>RET</sub> = 2,11 min.

**Ejemplo 319** *N*-{[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida



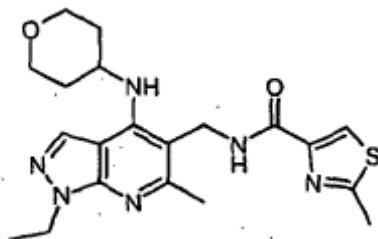
El Ejemplo 319 se preparó de forma análoga al Ejemplo 318 a partir del Intermedio 15 (145 mg) y 2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico (108mg). La solución de cloruro ácido y amina se agitó durante 1,8 h. LCEM mostró  $MH^+ = 469$ ;  $T_{RET} = 2,45$  min.

**Ejemplo 320** *N*-{[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida



10 El Ejemplo 320 se preparó de forma análoga al Ejemplo 318 a partir del Intermedio 15 (142 mg) y ácido 2,4-dimetil-1,3-oxazole-5-carboxílico [por ejemplo disponible de *Matrix Scientific*] (75 mg). La solución de cloruro ácido y amina se agitó durante 1,0 h. LCEM mostró  $MH^+ = 413$ ;  $T_{RET} = 2,21$  min.

**Ejemplo 321** *N*-{[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida

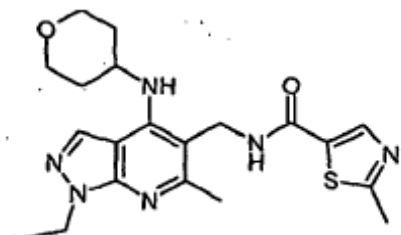


15

El Ejemplo 321 se preparó de forma análoga al Ejemplo 318 a partir del Intermedio 15 (95 mg) y ácido 2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico [por ejemplo disponible de *Acros Organics*] (52 mg). La solución de cloruro ácido y amina se agitó durante 3 h. LCEM mostró  $MH^+ = 415$ ;  $T_{RET} = 2,28$ min.

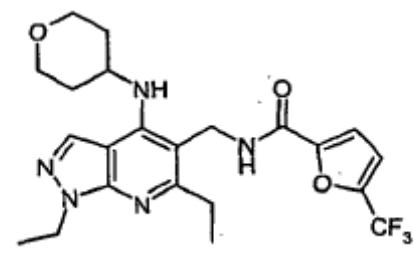
**Ejemplo 322** *N*-{[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida

20



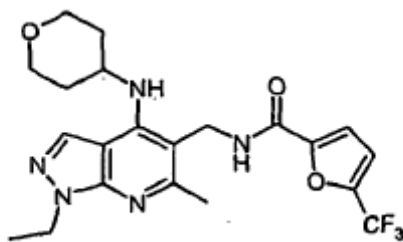
El Ejemplo 322 se preparó de forma análoga al Ejemplo 318 a partir del Intermedio 15 (145 mg) y ácido 2-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico [por ejemplo disponible de *MicroChemistry Building Blocks*] (79 mg). La solución de cloruro ácido y amina se agitó durante 1,8 h. LCEM mostró  $MH^+ = 415$ ;  $T_{RET} = 2,17$  min.

**Ejemplo 323**  $N$ -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-5-(trifluorometil)-2-furancarboxamida



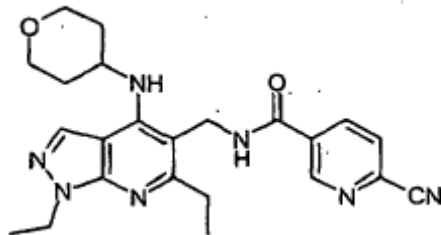
El Ejemplo 323 se preparó de forma análoga al Ejemplo 318 a partir del Intermedio 16 (143 mg) y ácido 5-(trifluorometil)-2-furancarboxílico [por ejemplo disponible de *Acros Organics*] (92 mg). La solución de cloruro ácido y amina se agitó durante 18 h. LCEM mostró  $MH^+ = 466$ ;  $T_{RET} = 2,64$ min.

**Ejemplo 324**  $N$ -{[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-5-(trifluorometil)-2-furancarboxamida



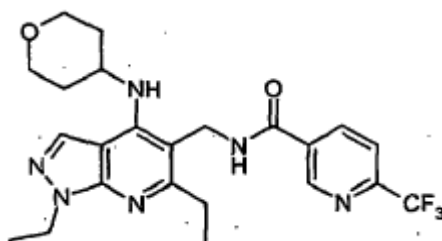
El Ejemplo 324 se preparó de forma análoga al Ejemplo 318 a partir del Intermedio 15 (137 mg) y ácido 5-(trifluorometil)-2-furancarboxílico (92 mg). La solución de cloruro ácido y amina se agitó durante 18 h. LCEM mostró  $MH^+ = 452$ ;  $T_{RET} = 2,50$  min.

**Ejemplo 325** 6-ciano- $N$ -{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-3-piridinacarboxamida



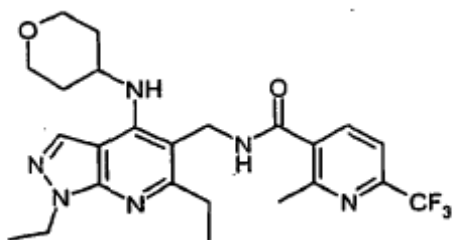
El Ejemplo 325 se preparó de forma análoga al Ejemplo 318 a partir del Intermedio 16 (91 mg) y ácido 6-ciano-3-piridinacarboxílico [por ejemplo disponible de *Lancaster Síntesis*] (49 mg). La solución de cloruro ácido y amina se agitó durante 65 h. LCEM mostró  $MH^+ = 434$ ;  $T_{RET} = 2,46$ min.

**Ejemplo 326** *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-6-(trifluorometil)-3-piridincarboxamida



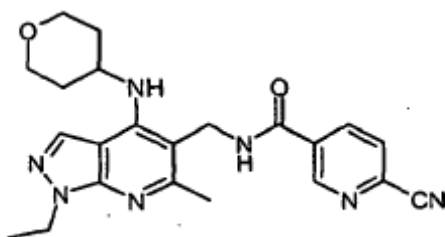
El Ejemplo 326 se preparó de forma análoga al Ejemplo 318 a partir del Intermedio 16 (91 mg) y ácido 6-trifluorometil-3-piridincarboxílico [por ejemplo disponible de *Aldrich Chemical Company*] (63 mg). La solución de cloruro ácido y amina se agitó durante 65 h. LCEM mostró  $MH^+ = 477$ ;  $T_{RET} = 2,66$  min.

**Ejemplo 327** *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridincarboxamida



10 El Ejemplo 327 se preparó de forma análoga al Ejemplo 318 a partir del Intermedio 16 (91 mg) y ácido 2-metil-6-trifluorometil-3-piridincarboxílico [por ejemplo disponible de *Apollo Scientific Ltd.*] (68 mg). La solución de cloruro ácido y amina se agitó durante 65 h. LCEM mostró  $MH^+ = 491$ ;  $T_{RET} = 2,49$  min.

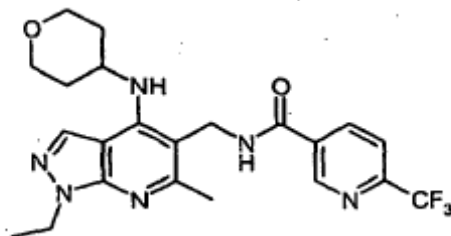
**Ejemplo 328** 6-ciano-*N*-{[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-3-piridincarboxamida



15

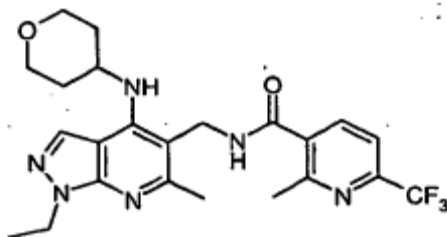
El Ejemplo 328 se preparó de forma análoga al Ejemplo 318 a partir del Intermedio 15 (87 mg) y ácido 6-ciano-3-piridincarboxílico (49 mg). La solución de cloruro ácido y amina se agitó durante 65 h. LCEM mostró  $MH^+ = 420$ ;  $T_{RET} = 2,22$  min.

**Ejemplo 329** *N*-{[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil}-6-(trifluorometil)-3-piridincarboxamida



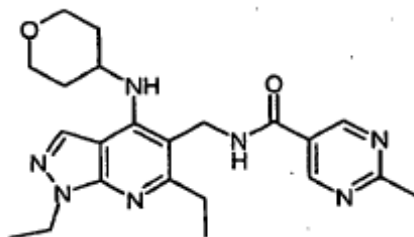
El Ejemplo 329 se preparó de forma análoga al Ejemplo 318 a partir del Intermedio 15 (87 mg) y ácido 6-trifluorometil-3-piridincarboxílico (63 mg). La solución de cloruro ácido y amina se agitó durante 65 h. LCEM mostró  $MH^+ = 463$ ;  $T_{RET} = 2,56$  min.

**Ejemplo 330** *N*-{[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil}-2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridincarboxamida



10 El Ejemplo 330 se preparó de forma análoga al Ejemplo 318 a partir del Intermedio 15 (87 mg) y ácido 2-metil-6-trifluorometil-3-piridincarboxílico (68 mg). La solución de cloruro ácido y amina se agitó durante 65 h. LCEM mostró  $MH^+ = 477$ ;  $T_{RET} = 2,55$  min.

**Ejemplo 331** *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil}-2-metil-5-pirimidincarboxamida



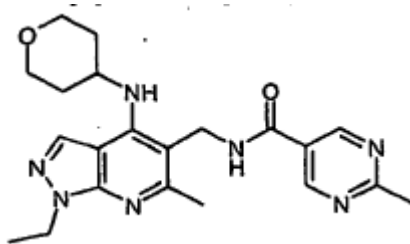
15

El ácido 2-Metil-5-pirimidinacarboxílico [por ejemplo disponible de *Cemstep*] (72 mg) se secó bajo vacío sobre pentóxido de fósforo durante 3 días y después se suspendió en diclorometano seco (1,5 ml) y se trató a 20°C con cloruro de oxalilo (0,046 ml) y DMF (1 gota). Se produjo efervescencia rápida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió gota a gota a una solución del Intermedio 16 (143 mg) en acetonitrilo (3 ml). Se añadió DIPEA (0,093 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,75 h. La mezcla se volteó hasta que se secó y el residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas. Las fracciones relevantes se recogieron y se evaporaron hasta que se secaron. El residuo se purificó adicionalmente por cartucho SPE (5 g, aminopropilo) eluyendo con metanol. Las fracciones relevantes se recogieron y se evaporaron hasta que se secaron. El residuo se purificó adicionalmente por TLC preparativa sobre una placa de sílice (20 cm x 20 cm x 1 mm) eluyendo con metanol al 5% en acetato de etilo. Se recogió la banda principal, se extrajo con metanol al 20% en cloroformo y se filtró y el filtrado se evaporó proporcionando el Ejemplo 331 (70 mg) en forma de un sólido amarillo. LCEM mostró  $MH^+ = 424$ ;  $T_{RET} = 2,21$  min.

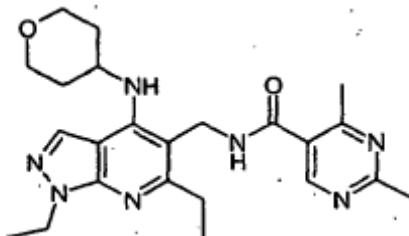
20

25



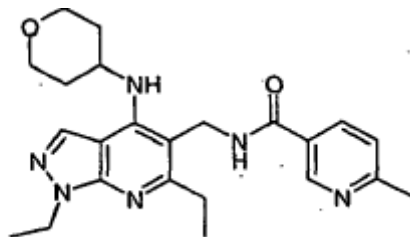
**Ejemplo 332** *N*-{[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil}-2-metil-5-pirimidincarboxamida

El Ejemplo 332 se preparó de forma análoga al Ejemplo 318 a partir del Intermedio 15 (137 mg) y ácido 2-metil-5-pirimidincarboxílico (72 mg). La solución de cloruro ácido y amina se agitó durante 2 h. El producto se purificó adicionalmente usando un cartucho SPE (5 g, sílice) eluyendo con un gradiente de metanol al 0% - 10% en acetato de etilo. LCEM mostró  $MH^+ = 410$ ;  $T_{RET} = 2,07$  min.

**Ejemplo 333** *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil}-2,4-dimetil-5-pirimidincarboxamida

10

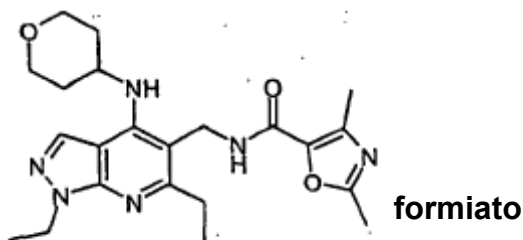
El Ejemplo 333 se preparó de forma análoga al Ejemplo 318 a partir del Intermedio 16 (143 mg) y ácido 2,4-dimetil-5-pirimidincarboxílico [por ejemplo disponible de *Chemstep*] (79 mg). La mezcla de cloruro ácido y amina se agitó durante 2 h y después se añadió una porción adicional de DIPEA (0,093 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h más. LCEM mostró  $MH^+ = 438$ ;  $T_{RET} = 2.20$  min.

**Ejemplo 334** *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil}-6-metil-3-piridincarboxamida

El Ejemplo 334 se preparó de forma análoga al Ejemplo 318 a partir del Intermedio 16 (143 mg) y ácido 6-metil-3-piridincarboxílico [*Aldrich Chemical Company*] (72 mg). La mezcla de cloruro ácido y amina se agitó durante 2 h y después se dejó reposar durante otras 17 h. LCEM mostró  $MH^+ = 423$ ;  $T_{RET} = 2,20$  min.

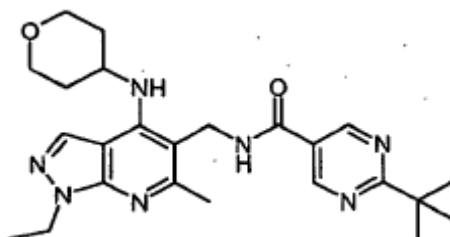
20

**Ejemplo 335 Formiato de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxamida**



Se suspendió ácido 2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-carboxílico [por ejemplo disponible de *Matrix Scientific*] (25 mg) en diclorometano seco (1,5 ml) y se trató a temperatura ambiente con cloruro de oxalilo (0,016 ml) y DMF (1 gota). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 min y después se añadió gota a gota a una solución del Intermedio 16 (50 mg) en acetonitrilo (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (7 ml) y se lavó con salmuera (2 x 7 ml) y el extracto orgánico se aplicó a un cartucho SPE (2 g, aminopropilo) que se había lavado previamente con metanol. La elución con metanol proporcionó el producto  
 5 bruto que se purificó adicionalmente usando un cartucho SPE (2 g, sílice) eluyendo con acetato de etilo seguido de HPLC autoprep referida a masas proporcionando el Ejemplo 335 en forma de una película transparente (37 mg). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 427; T<sub>RET</sub> = 2,26 min.

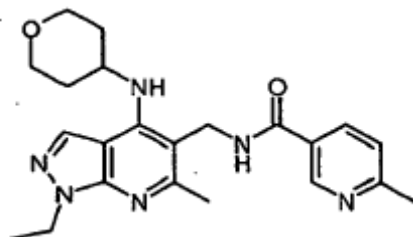
**Ejemplo 336 2-(1,1-dimetiletil)-*N*-{[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-5-pirimidincarboxamida**



15

El ácido 2-(1,1-dimetiletil)-5-pirimidincarboxílico [por ejemplo disponible de *Interchim*] (95 mg) se secó bajo vacío sobre pentóxido de fósforo y después se suspendió en diclorometano seco (1,5 ml) y se trató a temperatura ambiente con cloruro de oxalilo (0,047 ml) y DMF (1 gota). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió gota a gota a una solución del Intermedio 15 (139 mg) en acetonitrilo (3 ml). Se añadió  
 20 DIPEA (0,094 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La solución se volteó hasta que se secó y el residuo se purificó por cartucho SPE (5 g, SCX) que se había pre-lavado con metanol. El cartucho se eluyó con metanol y 880 amoniaco al 10% en metanol y los eluyentes amoniacaes se evaporaron hasta que se secaron y se azeotroparon con metanol proporcionando el Ejemplo 336 en forma de un sólido blanco (133 mg). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 452; T<sub>RET</sub> = 2,54 min.

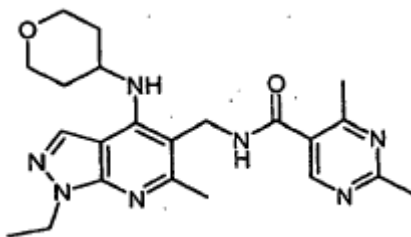
**25 Ejemplo 337 *N*-{[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-6-metil-3-piridincarboxamida**



El ácido 6-Metil-3-piridincarboxílico [por ejemplo disponible de *Aldrich Chemical Company*] (72 mg) se suspendió en diclorometano seco (1,5 ml) y se trató a temperatura ambiente con cloruro de oxalilo (0,05 ml) y DMF (1 gota). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió gota a gota a una solución del Intermedio 15 (137 mg) en acetonitrilo (3 ml). Se añadió DIPEA (0,101 ml) y la mezcla se agitó a temperatura  
 30

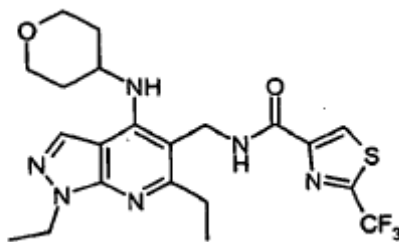
ambiente durante 2 h y se dejó reposar durante 17 h. La solución se volteó hasta que se secó y el residuo se trató con DMSO al 50% en metanol. El material no disuelto se recogió por filtración y después se disolvió en diclorometano al 50% en metanol (20 ml) y se añadió directamente a un cartucho SPE (5 g, SCX) que se había prelavado con metanol. El cartucho se eluyó con metanol y 880 amoniaco al 10% en metanol y los eluyentes amoniacaes se evaporaron hasta que se secaron y se azeotroparon con metanol proporcionando el Ejemplo 337 en forma de un sólido color crema (151 mg). LCEM mostró  $MH^+ = 409$ ;  $T_{RET} = 2,15$  min.

**Ejemplo 338** *N*-{[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-2,4-dimetil-5-pirimidincarboxamida



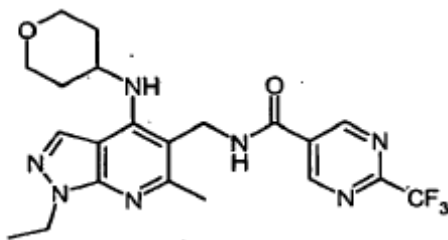
10 El ácido 2,4-Dimetil-5-pirimidincarboxílico [por ejemplo disponible de *Chemstep*] (79 mg) se secó bajo vacío sobre pentóxido de fósforo y después se suspendió en diclorometano seco (1,5 ml) y se trató a temperatura ambiente con cloruro de oxalilo (0,046 ml) y DMF (1 gota). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añadió gota a gota a una solución del Intermedio 15 (137 mg) en acetonitrilo (3 ml). Se añadió DIPEA (0,093 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h después de lo cual se añadió una segunda  
15 porción de DIPEA (0,093 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 18 h. Una porción adicional de ácido 2,4-dimetil-5-pirimidincarboxílico (20 mg) se convirtió en el cloruro ácido anterior y se añadió a la reacción y la agitación se continuó durante otras 2 h. La solución se volteó hasta que se secó y el residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas seguido de cartucho SPE (5 g, aminopropilo) eluyendo con metanol. El eluyente se volteó hasta que se secó proporcionando el Ejemplo 338 en forma de un sólido blanco (75 mg). LCEM mostró  $MH^+ = 424$ ;  
20  $T_{RET} = 2,13$  min.

**Ejemplo 339** *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxamida



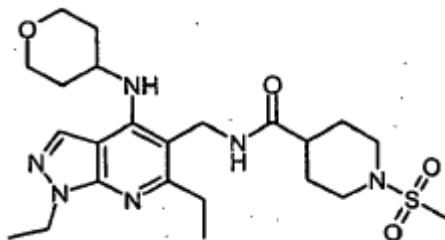
Se trató 2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (80 mg) en etanol (1 ml) con hidróxido de sodio 2 N (0,706 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió ácido clorhídrico 2M (0,54 ml) y la mezcla se volteó hasta que se secó. El residuo se secó bajo vacío sobre pentóxido de fósforo y después se suspendió en diclorometano seco (1 ml) y se trató a temperatura ambiente con cloruro de oxalilo (0,032 ml) y DMF (1 gota). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió gota a gota a una solución del Intermedio 16 (98 mg) en acetonitrilo (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (15 ml), se lavó con salmuera (2 x 15 ml) y se volteó hasta que se secó. El residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas, seguido de cartucho SPE (5 g, aminopropilo) eluyendo con metanol. El eluyente se volteó hasta que se secó proporcionando el Ejemplo 339 en forma de una goma marrón (96 mg). LCEM mostró  $MH^+ = 483$ ;  $T_{RET} = 2,57$  min.

**Ejemplo 340** *N*-{[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil}-2-(trifluorometil)-5-pirimidin carboxamida



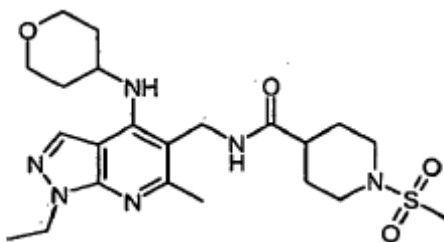
Se trató 2-(trifluorometil)-5-pirimidin carboxilato de etilo [por ejemplo disponible de J. Med. Chem., (2000), 43 (21), 3995] (49 mg) en etanol (0,63 ml) con hidróxido de sodio 2 N (0,443 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,31 ml) y la mezcla se volteó hasta que se secó. El residuo se suspendió en diclorometano seco (0,5 ml) y se trató a temperatura ambiente con cloruro de oxalilo (0,019 ml) y DMF (1 gota). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió gota a gota a una solución del Intermedio 15 (53 mg) en acetonitrilo (1 ml). Se añadió DIPEA (0,039 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se volteó hasta que se secó y el residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas seguido de cartucho SPE (1 g, aminopropilo) eluyendo con metanol. El eluyente se volteó hasta que se secó proporcionando el Ejemplo 340 en forma de un sólido color beige (9 mg). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 464; T<sub>RET</sub> = 2,42 min.

**Ejemplo 341** *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil}-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida



El ácido 1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxílico [por ejemplo disponible de *Matrix Scientific*] (150 mg) se disolvió en diclorometano seco (3 ml) y se trató a temperatura ambiente con cloruro de oxalilo (0,062 ml) y DMF (3 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió la mitad gota a gota a una solución del Intermedio 16 (100 mg) y DIPEA (0,063 ml) en acetonitrilo (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se diluyó con diclorometano (15 ml). La solución se lavó con salmuera (8 ml) y el extracto orgánico se añadió directamente a un cartucho SPE (10 g, aminometilo) que se había pre-lavado con metanol. El cartucho se eluyó con metanol proporcionando el producto bruto que se purificó por cartucho SPE (5 g, sílice) eluyendo secuencialmente con ciclohexano al 50% en acetato de etilo, acetato de etilo, metanol al 5% en diclorometano y metanol al 10% en diclorometano proporcionando el Ejemplo 341 en forma de un sólido blanco (108 mg). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 493; T<sub>RET</sub> = 2,18 min.

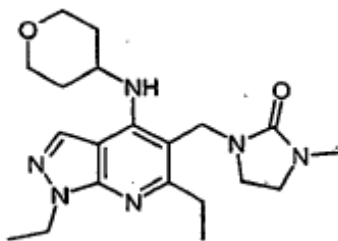
**Ejemplo 342** *N*-{[1-etil-6-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil}-1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxamida



El ácido 1-(metilsulfonil)-4-piperidincarboxílico (150 mg) se disolvió en diclorometano seco (3 ml) y se trató a temperatura ambiente con cloruro de oxalilo (0,062 ml) y DMF (3 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

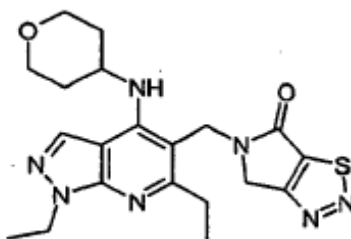
durante 30 min y después se añadió la mitad gota a gota a una solución del Intermedio 15 (95 mg) y DIPEA (0,063 ml) en acetonitrilo (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se diluyó con diclorometano (15 ml). La solución se lavó con salmuera (8 ml) y el extracto orgánico se añadió directamente a un cartucho SPE (10 g, aminometilo) que se había pre-lavado con metanol. El cartucho se eluyó con metanol proporcionando el producto  
 5 bruto que se purificó por cartucho SPE (5 g, sílice) eluyendo secuencialmente con ciclohexano al 50% en acetato de etilo, acetato de etilo, metanol al 5% en diclorometano y metanol al 10% en diclorometano seguido de HPLC autoprep referida a masas proporcionando el Ejemplo 342 en forma de un sólido blanco (62 mg). LCEM mostró MH+ = 479; T<sub>RET</sub> = 2,10min.

**Ejemplo 343** 1-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-3-metil-2-  
 10 imidazolidinona



Una solución del Intermedio 5 (150 mg) en cloruro de tionilo (2 ml) se calentó a 75°C durante 2 h. El disolvente se evaporó en vacío y el residuo se azeotropó con tolueno proporcionando el Intermedio 8. Mientras tanto, una solución  
 15 de 1-metil-2-imidazolidinona [por ejemplo disponible de *Acros Organics*] (50 mg) en DMF (1 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de hidruro de sodio (24 mg) en DMF (1 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y después se trató gota a gota con una solución Intermedio 8 anterior en DMF (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se inactivó con metanol. El disolvente se evaporó in vacuo y el residuo se purificó por cartucho SPE (20 g, sílice) eluyendo con un gradiente de [acetato de etilo (50), etanol (50), amoniaco (1)] al 5% -  
 20 eluyendo con metanol proporcionando el Ejemplo 343 en forma de un sólido blanco (42 mg). LCEM mostró MH+ = 387; T<sub>RET</sub> = 2,11 min.

**Ejemplo 344** 5-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4,5-dihidro-6H-  
 pirrolo[3,4-d][1,2,3]tiadiazol-6-onae

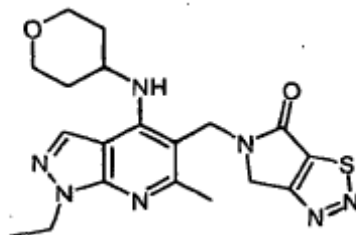


25 Una solución de 4-(bromometil)-1,2,3-tiadiazol-5-carboxilato de etilo [por ejemplo véase el documento WO 96/29871] (594 mg) en acetonitrilo (3 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada del Intermedio 16 (250 mg) y DIPEA (0,159 ml) en acetonitrilo (3 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se evaporó hasta que se secó in vacuo. El residuo se purificó por cartucho SPE (50 g, sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0% - 100% en ciclohexano y después metanol al 0% - 50% en  
 30 acetato de etilo proporcionando el 4-[[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]amino]metil]-1,2,3-tiadiazol-5-carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo (194 mg).

Se añadió hidróxido de sodio acuoso (2 N, 0,195 ml) a una mezcla de 4-[[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil] amino]metil]-1,2,3-tiadiazol-5-carboxilato de etilo (187 mg) en etanol (1,5 ml) y agua (0,195 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Los disolventes se evaporaron *in vacuo* y  
 35 el residuo se disolvió en ácido clorhídrico (2 N, 1 ml) y después se evaporó *in vacuo*. El sólido residual se secó bajo vacío sobre pentóxido de fósforo proporcionando una muestra en bruto del ácido 4-[[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]amino]metil]-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico, clorhidrato de sal (210 mg). Esto se disolvió en DMF (7 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió N-hidroxisuccinimida (49 mg). La solución se enfrió a 0°C - 5°C y se añadió clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida en porciones,  
 40 (90 mg). La mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante 18 h y después se añadió trietilamina (0,163

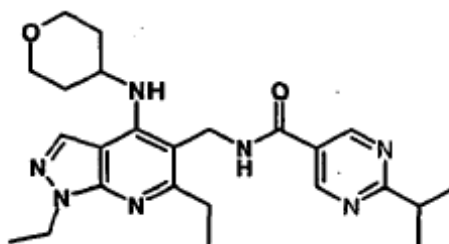
- ml) en porciones durante 2 h y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 18 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en diclorometano (30 ml) y se lavó con agua (5 ml). El extracto orgánico se evaporó in vacuo y el residuo se purificó por cartucho SPE (10 g, sílice) eluyendo secuencialmente con acetato de etilo al 20%, 33%, 50% y 100% en ciclohexano seguido de HPLC autoprep referida a masas y finalmente cartucho
- 5 SPE (2 g, aminopropilo) eluyendo con metanol proporcionando el Ejemplo 344 en forma de un sólido amarillo claro (91 mg). LCEM mostró  $MH^+ = 428$ ;  $T_{RET} = 2,20$  min.

**Ejemplo 345 5-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-4,5-dihidro-6H-pirrol[3,4-d][1,2,3]tiadiazol-6-ona**



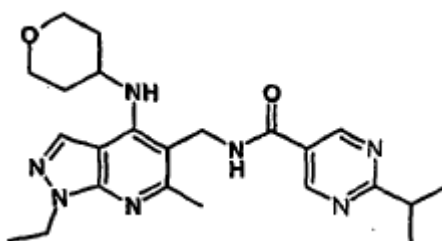
- 10 El Ejemplo 345 se preparó de forma análoga al Ejemplo 344 a partir de 4-(bromometil)-1,2,3-tiadiazol-5-carboxilato de etilo y el Intermedio 15. LCEM mostró  $MH^+ = 414$ ;  $T_{RET} = 2,06$  min.

**Ejemplo 346 N-[[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-(1-metiletil)-5-pirimidincarboxamida**



- 15 Se trató 2-(1-metiletil)-5-pirimidincarboxilato de metilo (72 mg) [por ejemplo véase *Synthesis*, 2002, 6, 720] en etanol (1,2 ml) con hidróxido de sodio 2 N (0,792 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, después se trató con HCl 2 N (0,7 ml) y se volteó hasta que se secó durante toda la noche dejando un sólido color crema que se secó adicionalmente bajo vacío sobre pentóxido de fósforo. La mitad de este sólido se suspendió después en diclorometano seco (0,5 ml) y se trató a temperatura ambiente con cloruro de oxalilo (0,018 ml) y dietilformamida (1
- 20 gota). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y la solución resultante que contiene cloruro de 2-(1-metiletil)-5-pirimidina-carbonilo se añadió gota a gota a una solución del Intermedio 16 (55 mg) en acetonitrilo (1 ml). Se añadió DIPEA (0,035 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La solución se volteó hasta que se secó y el residuo se purificó por HPLC autoprep referida a masas seguido de cartucho SPE (2 g, aminopropilo) eluyendo con metanol. El eluyente se volteó hasta que se secó proporcionando el Ejemplo 346 en
- 25 forma de una goma incolora transparente (33 mg). LCEM mostró  $MH^+ = 452$ ;  $T_{RET} = 2,36$  min.

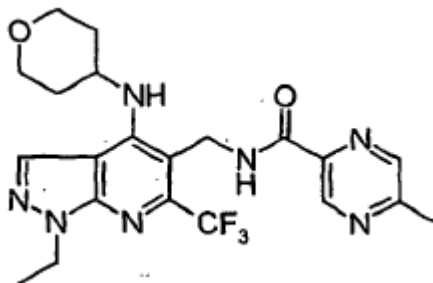
**Ejemplo 347 N-[[1-etil-6-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-Pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-(1-metiletil)-5-pirimidincarboxamida**



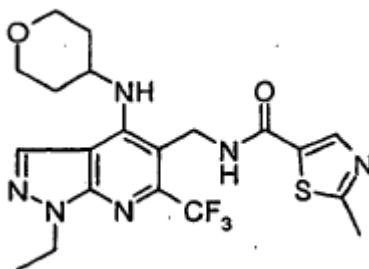
- Ejemplos 347 se preparó de forma análoga al Ejemplo 346 a partir del Intermedio 15 y 2-(1-metiletil)-5-
- 30 pirimidincarboxilato de metilo [por ejemplo véase *Synthesis*, 2002, 6, 720]. LCEM mostró  $MH^+ = 438$ ;  $T_{RET} = 2,28$

min.

**Ejemplo 348 N-[[1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-6-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-5-metil-2-pirazincarboxamida**



- 5 Se suspendió ácido 5-metil-2-pirazincarboxílico (152 mg, 1,1 mmol, disponible en el mercado de por ejemplo Avocado) en diclorometano (3 ml) y se trató a 20°C bajo nitrógeno con cloruro de oxalilo (0,288 ml, 3,3 mmol) y dietilformamida (1 gota). Se produjo una reacción enérgica. Después de 30 min la mezcla de la reacción se evaporó hasta que se secó proporcionando un aceite amarillo oscuro que se suponía que era cloruro de 5-metil-2-pirazincarbonilo.
- 10 Una solución de cloruro de 5-metil-2-pirazincarbonilo (1,1 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió bajo nitrógeno a 20°C a una mezcla agitada del Intermedio 36 (0,343 g, 1,0 mmol) y diisopropiletilamina (0,77 ml, 4,4 mmol) en cloroformo (7 ml). La solución resultante se agitó a 20°C bajo nitrógeno durante 1,5 h. La mezcla de la reacción se evaporó hasta que se secó y el aceite residual se disolvió en metanol (5 ml) y se aplicó a un cartucho aminopropilo SPE (20 g). El cartucho se eluyó con metanol (3 volúmenes de columna). La fracción que contiene el producto se evaporó proporcionando el producto bruto en forma de una espuma marrón (0,403 g). Esta espuma se disolvió en diclorometano (10 ml) y se aplicó a cartucho de sílice SPE (20 g). El cartucho se eluyó usando inicialmente un gradiente de acetato de etilo al 0% - 100% en ciclohexano seguido de un gradiente de 0 a metanol al 20% en acetato de etilo/diclorometano. La fracción que contiene el producto se evaporó proporcionando el Ejemplo 348 en forma de un sólido amarillo fluorescente (0,215 g). LCEM mostró MH<sup>+</sup> = 464; T<sub>RET</sub> = 3,23 min.
- 20 **Ejemplo 349 N-[[1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-6-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida**

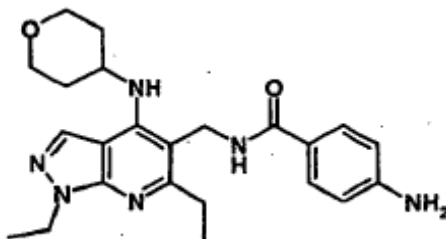


- 25 Se suspendió ácido 2-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (0,133 g, 0,93 mmol) (por ejemplo que se puede preparar de forma opcional como en el Ejemplo 311) en diclorometano (3 ml) y se trató a 20°C bajo nitrógeno con cloruro de oxalilo (0,24 ml, 2,75 mmol) y dietilformamida (1 gota). Se produjo una reacción enérgica. Después de 15 min, la mezcla de la reacción se evaporó hasta que se secó proporcionando un aceite amarillo oscuro que se suponía que era cloruro de 2-metil-1,3-tiazol-5-carbonilo.
- 30 Una solución de cloruro de 2-metil-1,3-tiazol-5-carbonilo (0,93 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió, bajo nitrógeno, a 20°C a una mezcla agitada del Intermedio 36 (0,29 g, 0,84 mmol) y diisopropiletilamina (0,59 ml, 3,39 mmol) en cloroformo (7 ml). La solución resultante se agitó a 20°C bajo nitrógeno durante 20 min. La mezcla de la reacción se diluyó con cloroformo (25 ml) y se lavó con solución de carbonato de hidrógeno sódico al 5% (5 ml). Las fases se separaron pasando a través de una frita hidrófoba, y la fase orgánica se evaporó hasta dar una espuma marrón (0,478 g). Esta espuma (0,478 g) se disolvió en diclorometano (5 ml) y se aplicó a cartucho de sílice SPE (20 g). El cartucho se eluyó usando inicialmente un gradiente de acetato de etilo al 0% - 100% en ciclohexano seguido
- 35 de un gradiente de 0 a metanol al 20% en acetato de etilo/diclorometano. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron proporcionando el producto impuro en forma de una espuma amarilla (0,2 g). Esta espuma se disolvió en diclorometano (5 ml) y se aplicó a cartucho de sílice SPE (20 g). El cartucho se eluyó usando

un gradiente de acetato de etilo al 0% - 100% en ciclohexano. Las fracciones puras que contienen el producto se combinaron y se evaporaron proporcionando el Ejemplo 349 en forma de un sólido color crema (0,078 g). LCEM mostró MH+ = 469; T<sub>RET</sub> = 3,07 min.

- 5 Las fracciones impuras que contienen el producto se combinaron y se evaporaron proporcionando un sólido amarillo (0,107 g) que se disolvió en dimetilsulfóxido-metanol-cloroformo (2,5 ml) y se purificó por HPLC autoprep referida a masas proporcionando una cantidad adicional del Ejemplo 349 en forma de un sólido blanco (0,078 g). LCEM mostró MH+ = 469; T<sub>RET</sub> = 3,08 min.

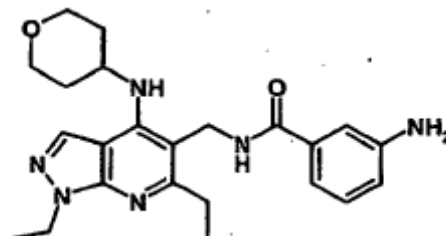
**Ejemplo 350**      **4-amino-*N*-[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}benzamida**



10

El Intermedio 37 (1,5 g) se combinó con Paladio sobre carbono al 10% (500 mg) y se agitó en etanol (200 ml) bajo una atmósfera de gas de hidrógeno (101325 pascales (1 atmósfera)) durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de celita y el catalizador se lavó con metanol/cloroformo 1:1 (100 ml) proporcionando el Ejemplo 350 (1,21 g). LCEM mostró MH+ = 423; T<sub>RET</sub> = 2,14 min.

- 15 **Ejemplo 351**      **3-amino-*N*-[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}benzamida**



El Ejemplo 351 se preparó de forma análoga al Ejemplo 350 a partir del Intermedio 38. LCEM mostró MH+ = 423; T<sub>RET</sub> = 2,11 min.

## 20 EJEMPLOS DE COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

Los siguientes son Ejemplos de composiciones farmacéuticas (formulaciones) adecuadas para la administración externa tópica (por ejemplo administración tópica a la piel).

### Composición Ejemplo 1 (Pomada D)

- 25 La siguiente composición farmacéutica (formulación) es una pomada adecuada para la administración externa tópica (por ejemplo administración tópica a la piel), y comprende 2% p/p de *N*-[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-3-metil-5-isoxazolcarboxamida (es decir, la forma de "base libre") (por ejemplo esto puede ser como se preparó en el Ejemplo 237):



---

Producto: Pomada D

Tamaño de lote: 20 g

	Concentración en composición (% p/p)	Cantidad teórica (g)	Cantidad real (g)
<i>Ingrediente</i>			
Vaselina blanca	73	14,6	14,63
Decametil-ciclopentasiloxano (ST-Ciclometiicona 5-NF™)	25	5	5,01
Ejemplo 237 (en forma de "base libre")	2	0,4	0,4006
TOTAL		20	20,1006

---

*Procedimiento de preparación:*

El siguiente procedimiento se usa aproximadamente preparando la Pomada D:

- 5 La vaselina blanca (un sólido a temperatura ambiente, y por ejemplo que puede ser de forma opcional vaselina blanca de punto de fusión alto tal como la vaselina blanca de categoría Penreco Ultima White™) y el decametil-ciclopentasiloxano (un líquido a temperatura ambiente) se calientan juntos, en un vaso de laboratorio en un baño de agua caliente, a una temperatura de aproximadamente 60°C - 65°C, fundiendo la vaselina blanca.
- 10 La sustancia del fármaco (*N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-3-metil-5-*isoxazol*carboxamida, que por ejemplo puede ser como se preparó en el Ejemplo 237, Síntesis C) se añade lentamente a la fase oleosa fundida y se agita con una espátula y se dispersa completamente. La mezcla se homogeneiza bajo condiciones de alta cizalladura (usando el ajuste n.º 5, un ajuste alto, en un homogeneizador Ultra-turrax T25), usando el eje de homogeneizador pequeño, durante 10 minutos.
- 15 La formulación se deja enfriar a temperatura ambiente (por ejemplo de aproximadamente 17°C a aproximadamente 22°C) mientras se agita. La formulación de pomada se carga en un recipiente transparente de 30 ml.

**Ejemplo Composición de Referencia 2 (Pomada Placebo AP)**

- 20 La siguiente composición farmacéutica (formulación) es una pomada adecuada para la administración externa tópica (por ejemplo administración tópica a la piel) pero no incluye ningún compuesto de la invención. De esta forma, se puede usar como pomada placebo comparadora, cuando se analiza (por ejemplo en "Ensayo In Vivo A" de la presente memoria descriptiva) una pomada correspondiente que contiene el compuesto de la invención tal como el Ejemplo de Composición 1 (Pomada D).

---

Producto: Pomada Placebo AP

Tamaño de lote: 100 g

	Concentración en composición (% p/p)	Cantidad teórica (g)	Cantidad real (g)
<i>Ingrediente</i>			
Vaselina blanca	75	75	75,61
Decametil-ciclopentasiloxano (ST-Ciclometiicona 5-NF™)	25	25	25,00
TOTAL		100	100,61

---

*Procedimiento de preparación:*

El siguiente procedimiento se usa aproximadamente preparando la Pomada Placebo AP:

La vaselina blanca (que puede ser de forma opcional vaselina blanca con punto de fusión alto tal como la vaselina blanca de categoría Penreco Ultima White™) y el decametil-ciclopentasiloxano se calientan juntos, en un vaso de laboratorio pequeño en un baño de agua caliente, a una temperatura de aproximadamente 60 - 65°C.

La mezcla se homogeneiza bajo condiciones de alta cizalladura (usando el ajuste n.º 5, un ajuste alto, en un homogeneizador Ultra-turrax T25) durante aproximadamente 10 minutos.

La formulación se deja enfriar y se agita hasta que se alcanza temperatura ambiente (por ejemplo aproximadamente de 17°C a aproximadamente 22°C).

10 La formulación de pomada se envasa en un recipiente de plástico transparente de 125 ml.

**Ejemplo de Composición 3 (Pomada D2)**

La siguiente composición farmacéutica (formulación) es una pomada adecuada para la administración externa tópica (por ejemplo administración tópica a la piel), y comprende 2% p/p de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-3-metil-5-isoxazolcarboxamida (es decir, la forma de "base libre") (por ejemplo esto puede ser como se preparó en el Ejemplo 237):

Producto: Pomada D2

Tamaño de lote: 20 g

<i>Ingrediente</i>	<i>Concentración en composición (% p/p)</i>	<i>Cantidad teórica (g)</i>	<i>Cantidad real (g)</i>
Vaselina blanca	73	14,6	14,66
Decametil-ciclopentasiloxano (ST-Ciclometiicona 5-NF™)	25	5	5,09
Ejemplo 237 (en forma de "base libre")	2	0,4	0,4012
TOTAL		20	20,1512

*Procedimiento de preparación:*

Sustancialmente el mismo procedimiento de preparación que en el Ejemplo de Composición 1 (Pomada D) se usa preparando la Pomada D2.

**20 Ejemplo Composición de Referencia 4 (Pomada Placebo AP2)**

La siguiente composición farmacéutica (formulación) es una pomada adecuada para la administración externa tópica (por ejemplo administración tópica a la piel) pero no incluye ningún compuesto de la invención. De esta forma, se puede usar como pomada placebo comparadora, cuando se analiza (por ejemplo en "Ensayo In Vivo A" de la presente memoria descriptiva) una pomada correspondiente que contiene el compuesto de la invención tal como el

25 Ejemplo de Composición 3 (Pomada D2).

---

Producto: Pomada Placebo AP2

Tamaño de lote: 100 g

	Concentración en composición (% p/p)	Cantidad teórica (g)	Cantidad real (g)
<i>Ingrediente</i>			
Vaselina blanca	75	75	75,52
Decametil-ciclopentasiloxano (ST-Ciclometiicona 5-NF™)	25	25	25,03
TOTAL		100	100,53

---

*Procedimiento de preparación:*

Sustancialmente el mismo procedimiento de preparación que en el Ejemplo Composición de Referencia 2 (Pomada Placebo AP) se usa preparando la Pomada Placebo AP2

#### **Ejemplo de Composición 5 (Crema de agua en aceite Cr-D)**

La siguiente composición farmacéutica (formulación) se piensa que es una emulsión de crema de agua en aceite, para la administración externa tópica (por ejemplo administración tópica a la piel), y comprende propilenglicol y 2% p/p de *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-3-metil-5-isoxazolcarboxamida (es decir, la forma de "base libre") (por ejemplo esto puede ser como se preparó en el Ejemplo 237):

---

Producto: Crema de agua en aceite Cr-D

Tamaño de lote: 20 g

	Concentración en composición (% p/p)	Cantidad teórica (g)	Cantidad real (g)
<i>Ingrediente</i>			
Vaselina blanca	40	8	8,05
Aceite mineral	10	2	2,00
esteareth-2 = polioxil 2 estearil éter (Volpo s-2™) (tensioactivo)	8	1,6	1,62
<u>Fase acuosa</u>			
Propilenglicol	20	4	4,01
Agua purificada	20	4	4,01
Ejemplo 237 (en forma de "base libre")	2	0,4	0,4001
TOTAL		20	20,0901

---

*Procedimiento de preparación:*

El siguiente procedimiento se usa aproximadamente preparando la Crema de agua en aceite Cr-D:

La vaselina blanca (que puede ser de forma opcional vaselina blanca con punto de fusión alto tal como la vaselina blanca de categoría Penreco Ultima White™), el aceite mineral y el estearth-2 (Volpo s-2™) se calientan juntos, a través de un baño de agua caliente, a una temperatura de aproximadamente 60 - 65°C formando una fase oleosa.

- 5 En un recipiente separado, la sustancia del fármaco (*N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-3-metil-5-isoxazolcarboxamida, que por ejemplo puede ser como se preparó en el Ejemplo 237, Síntesis C) se dispersa en agua y se sonica durante aproximadamente 10 minutos. Se añade propilenglicol a esta fase acuosa y la mezcla se sonica durante otros 10 minutos. La sustancia del fármaco está al menos en parte en suspensión.
- 10 La fase acuosa se calienta a aproximadamente la misma temperatura que la fase oleosa (por ejemplo se calienta a aproximadamente 60 - 65°C), y después la fase acuosa se añade lentamente a la fase oleosa mientras se homogeneiza la mezcla bajo condiciones altas de cizalladura (usando el ajuste n.º 5, un ajuste alto, por ejemplo en un homogeneizador Ultra-turrax T25), usando el eje de homogeneizador pequeño, durante 10 minutos.
- Después de la homogeneización, la formulación se deja enfriar a temperatura ambiente (por ejemplo de aproximadamente 17°C a aproximadamente 22°C) con mezclado constante con una espátula. La formulación de crema se envasa en un vial de centelleo de 20 ml.
- 15

#### Ejemplo Composición de Referencia 6 (Crema de agua en aceite Placebo Cr-AP)

- La siguiente composición farmacéutica (formulación) se piensa que es una emulsión de crema de agua en aceite, para la administración externa tópica, pero no incluye ningún compuesto de la invención. De esta forma, se puede usar en forma de crema placebo comparadora, cuando se analiza (por ejemplo en el "Ensayo In Vivo A" de la presente memoria descriptiva) una crema correspondiente que contiene el compuesto de la invención tal como el Ejemplo de Composición 5 (Crema de agua en aceite Cr-D).
- 20

Producto: Crema de agua en aceite Placebo Cr-AP

Tamaño de lote: 100 g

<i>Ingrediente</i>	<i>Concentración en composición (% p/p)</i>	<i>Cantidad teórica (g)</i>	<i>Cantidad real (g)</i>
Vaselina blanca	42	42	45,98
Aceite mineral	10	10	10,06
estearth-2 = polioxil 2 estearil éter (Volpo s-2™) (tensioactivo)	8	8	8,04
<u>Fase acuosa</u>			
<i>Propilenglicol</i>	20	20	20,06
<i>Agua purificada</i>	20	20	20,03
<b>TOTAL</b>		100	101,17

*Procedimiento de preparación:*

- 25 El siguiente procedimiento se usa aproximadamente preparando la Crema de agua en aceite Placebo Cr-AP:

La vaselina blanca (que puede ser de forma opcional vaselina blanca con punto de fusión alto tal como la vaselina blanca de categoría Penreco Ultima White™), el aceite mineral y el estearth-2 (Volpo s-2™) se calientan juntos, a través de un baño de agua caliente, a una temperatura de aproximadamente 60°C - 65°C formando una fase oleosa. En otro vaso de laboratorio, la fase acuosa (propilenglicol y agua) se calientan a una temperatura de aproximadamente 60°C - 65°C.

30

La fase acuosa se añade lentamente a la fase oleosa mientras se homogeneiza la mezcla a baja velocidad, y después se aumenta la velocidad a condiciones altas de cizalladura (usando el ajuste n.º 5, un ajuste alto, por ejemplo en un homogeneizador Ultra-turrax T25). La mezcla se homogeneiza, mientras se mantiene caliente a través de un baño de agua caliente, durante aproximadamente 10 minutos.

- 5 La formulación se deja enfriar después y se agita hasta que se alcanza la temperatura ambiente (por ejemplo de aproximadamente 17°C a aproximadamente 22°C). La formulación de crema se envasa en un recipiente de plástico transparente de 125 ml.

**Ejemplo de Composición 7 (Crema de agua en aceite Cr-D2)**

- 10 La siguiente composición farmacéutica (formulación) se piensa que es una emulsión de crema de agua en aceite, para la administración externa tópica (por ejemplo administración tópica a la piel), y comprende propilenglicol y 2% p/p de *N*-[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-3-metil-5-isoxazolcarboxamida (es decir, la forma de "base libre") (por ejemplo esto puede ser como se preparó en el Ejemplo 237):

---

Producto: Crema de agua en aceite Cr-D2

Tamaño de lote: 20 g

	<i>Concentración en composición (% p/p)</i>	<i>Cantidad teórica (g)</i>	<i>Cantidad real (g)</i>
<i>Ingrediente</i>			
Vaselina blanca	40	8	8,01
Aceite mineral	10	2	2,02
esteareth-2 = polioxil 2 estearil éter	8	1,6	1,64
(Volpo s-2™) (tensioactivo)			
<u>Fase acuosa</u>			
Propilenglicol	20	4	4,03
Agua purificada	20	4	4,07
Ejemplo 237 (en forma de "base libre")	2	0,4	0,4004
TOTAL		20	20,1704

---

- 15 *Procedimiento de preparación:*

Sustancialmente el mismo procedimiento de preparación que en el Ejemplo de Composición 5 (Crema de agua en aceite Cr-D) se usa preparando la Crema de agua en aceite Cr-D2, salvo que la formulación de crema se envasa en un recipiente transparente de 30 ml.

**Ejemplo Composición de Referencia 8 (Crema de agua en aceite Placebo Cr-AP2)**

- 20 La siguiente composición farmacéutica (formulación) se piensa que es una emulsión de crema de agua en aceite, para la administración externa tópica, pero no incluye ningún compuesto de la invención. De esta forma, se puede usar en forma de crema placebo comparadora, cuando se analiza (por ejemplo en el "Ensayo In Vivo A" de la presente memoria descriptiva) una crema correspondiente que contiene el compuesto de la invención tal como el Ejemplo de Composición 7 (Crema de agua en aceite Cr-D2).

---

Producto: Crema de agua en aceite Placebo Cr-AP2

Producto: Crema de agua en aceite Placebo Cr-AP2

Tamaño de lote: 100 g

	Concentración en composición (% p/p)	Cantidad teórica (g)	Cantidad real (g)
<i>Ingrediente</i>			
Vaselina blanca	42	42	42,71
Aceite mineral	10	10	10,15
esteareth-2 = polioxil 2 estearil éter	8	8	8,01
(Volpo s-2™) (tensioactivo)			
<u>Fase acuosa</u>			
Propilenoglicol	20	20	20,00
Agua purificada	20	20	20,02
TOTAL		100	101,89

*Procedimiento de preparación:*

Sustancialmente el mismo procedimiento de preparación que en el Ejemplo Composición de Referencia 6 (Crema de agua en aceite placebo Cr-AP) se usa preparando la Crema de agua en aceite Placebo Cr-AP2.

##### 5 Ejemplo de Composición 9 (Pomada C)

La siguiente composición farmacéutica (formulación) es una pomada adecuada para la administración externa tópica (por ejemplo administración tópica a la piel), y comprende 2% p/p de *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-5-metil-2-pirazincarboxamida (es decir, la forma de "base libre") (por ejemplo esto puede ser como se preparó en el Ejemplo 236):

Producto: Pomada C

Tamaño de lote: 20 g

	Concentración en composición (% p/p)	Cantidad teórica (g)	Cantidad real (g)
<i>Ingrediente</i>			
Vaselina blanca	73	14,6	14,69
Decametil-ciclopentasiloxano (ST-Ciclometiicona 5-NF™)	25	5	5,00
Ejemplo 236 (en forma de "base libre")	2	0,4	0,4014
TOTAL		20	20,0914

10

*Procedimiento de preparación:*

El siguiente procedimiento se usa aproximadamente preparando la Pomada C:

La vaselina blanca (un sólido a temperatura ambiente, y por ejemplo que puede ser de forma opcional vaselina blanca con punto de fusión alto tal como la vaselina blanca de categoría Penreco Ultima White™) y el decametil-ciclopentasiloxano (un líquido a temperatura ambiente) se calientan juntos, en un vaso de laboratorio en un baño de agua caliente, a una temperatura de aproximadamente 60 - 65°C, fundiendo la vaselina blanca.

- 5 La sustancia del fármaco (*N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-5-metil-2-pirazincarboxamida, que por ejemplo puede ser como se preparó en el Ejemplo 236, Síntesis C) se añade lentamente a la fase oleosa fundida y se agita con una espátula y se dispersa completamente. La mezcla se homogeneiza bajo condiciones de alta cizalladura (usando el ajuste n.º 5, un ajuste alto, en un homogeneizador Ultra-turrax T25), usando el eje de homogeneizador pequeño, durante 10 minutos.
- 10 La formulación de pomada se deja enfriar a temperatura ambiente (por ejemplo de aproximadamente 17 a aproximadamente 22°C) mientras se agita.

#### Ejemplo de Composición 10 (Pomada E)

- La siguiente composición farmacéutica (formulación) es una pomada adecuada para la administración externa tópica (por ejemplo administración tópica a la piel), y comprende 2% p/p de *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida (es decir, la forma de "base libre") (por ejemplo esto puede ser como se preparó en el Ejemplo 238):

Producto: Pomada E

Tamaño de lote: 20 g

	Concentración en composición (% p/p)	Cantidad teórica (g)	Cantidad real (g)
<i>Ingrediente</i>			
Vaselina blanca	73	14,6	14,61
Decametil-ciclopentasiloxano (ST-Ciclometiicona 5-NF™)	25	5	5,01
Ejemplo 238 (en forma de "base libre")	2	0,4	0,4009
TOTAL		20	20,0209

#### Procedimiento de preparación:

El siguiente procedimiento se usa aproximadamente preparando la Pomada E:

- 20 La vaselina blanca (un sólido a temperatura ambiente y por ejemplo que puede ser de forma opcional vaselina blanca con punto de fusión alto tal como la vaselina blanca de categoría Penreco Ultima White™) y el decametil-ciclopentasiloxano (un líquido a temperatura ambiente) se calientan juntos, en un vaso de laboratorio en un baño de agua caliente, a una temperatura de aproximadamente 60 - 65°C, fundiendo la vaselina blanca.
- 25 La sustancia del fármaco *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida, que por ejemplo puede ser como se preparó en el Ejemplo 238, Síntesis C) se añade lentamente a la fase oleosa fundida y se agita con una espátula y se dispersa completamente. La mezcla se homogeneiza bajo condiciones de alta cizalladura (usando el ajuste n.º 5, un ajuste alto, en un homogeneizador Ultra-turrax T25), usando el eje de homogeneizador pequeño, durante 10 minutos.
- 30 La formulación de pomada se deja enfriar a temperatura ambiente (por ejemplo de aproximadamente 17°C a aproximadamente 22°C) mientras se agita.

#### Ejemplo de Composición 11 (Crema de agua en aceite Cr-C)

Se cree que la siguiente composición farmacéutica (formulación) es una emulsión de crema de agua en aceite, para la administración externa tópica (por ejemplo administración tópica a la piel), y comprende propilenoglicol y 2% p/p

de *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-5-metil-2-pirazincarboxamida (es decir, la forma de "base libre") (por ejemplo esto puede ser como se preparó en el Ejemplo 236):

Producto: Crema de agua en aceite Cr-C

Tamaño de lote: 20 g

	Concentración en composición (% p/p)	Cantidad teórica (g)	Cantidad real (g)
<i>Ingrediente</i>			
Vaselina blanca	40	8	8,09
Aceite mineral	10	2	2,02
esteareth-2 = polioxil 2 estearil éter	8	1,6	1,61
(Volpo s-2™) (tensioactivo)			
<u>Fase acuosa</u>			
Propilenoglicol	20	4	4,01
Agua purificada	20	4	4,03
Ejemplo 236 (en forma de "base libre")	2	0,4	0,4004
TOTAL		20	20,1604

##### 5 Procedimiento de preparación:

El siguiente procedimiento se usa aproximadamente preparando la Crema de agua en aceite Cr-C:

La vaselina blanca (que puede ser de forma opcional vaselina blanca con punto de fusión alto tal como la vaselina blanca de categoría Penreco Ultima White™), el aceite mineral y el esteareth-2 (Volpo s-2™) se calientan juntos, a través de un baño de agua caliente, a una temperatura de aproximadamente 60 - 65°C formando una fase oleosa.

10 En un recipiente separado, la sustancia del fármaco (*N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-5-metil-5-pirazincarboxamida, que por ejemplo puede ser como se preparó en el Ejemplo 236, Síntesis C) se dispersa en agua y se sonica durante aproximadamente 10 minutos. Se añade propilenoglicol a esta fase acuosa y la mezcla se sonica durante otros 10 minutos. La sustancia del fármaco está al menos en parte en suspensión.

15 La fase acuosa se calienta a aproximadamente la misma temperatura que la fase oleosa (por ejemplo se calienta a aproximadamente 60 - 65°C), y después la fase acuosa se añade lentamente a la fase oleosa mientras se homogeneiza la mezcla bajo condiciones altas de cizalladura (usando el ajuste n.º 5, un ajuste alto, por ejemplo en un homogeneizador Ultra-turrax T25), durante aproximadamente 10 minutos.

20 Después de la homogeneización, la formulación se deja enfriar a temperatura ambiente (por ejemplo de aproximadamente 17°C a aproximadamente 22°C) con mezclado constante con una espátula. La formulación de crema se envasa en un vial de centelleo de 20 ml.

##### Ejemplo de Composición 12 (Crema de agua en aceite Cr-E)

La siguiente composición farmacéutica (formulación) se piensa que es una emulsión de crema de agua en aceite, para la administración externa tópica (por ejemplo administración tópica a la piel), y comprende propilenoglicol y 2% p/p de *N*-[[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil]-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida (es decir, la forma de "base libre") (por ejemplo esto puede ser como se preparó en el Ejemplo 238):

25



Producto: **Crema de agua en aceite Cr-E**

Tamaño de lote: 20 g

Ingrediente	Concentración en composición (% p/p)	Cantidad teórica (g)	Cantidad real (g)
Vaselina blanca	40	8	8,07
Aceite mineral	10	2	2,01
esteareth-2 = polioxil 2 estearil éter	8	1,6	1,61
(Volpo s-2™) (tensioactivo)			
<u>Fase acuosa</u>			
Propilenoglicol	20	4	4,06
Agua purificada	20	4	4,02
Ejemplo 238 (en forma de "base libre")	2	0,4	0,4000
TOTAL		20	20,17

*Procedimiento de preparación:*

El siguiente procedimiento se usa aproximadamente preparando la Crema de agua en aceite Cr-E:

5 La vaselina blanca (que puede ser de forma opcional vaselina blanca con punto de fusión alto tal como la vaselina blanca de categoría Penreco Ultima White™), el aceite mineral y el esteareth-2 (Volpo s-2™) se calientan juntos, a través de un baño de agua caliente, a una temperatura de aproximadamente 60 - 65°C formando una fase oleosa.

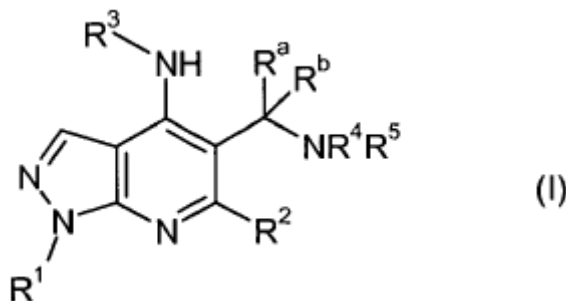
10 En un recipiente separado, la sustancia del fármaco *N*-{[1,6-dietil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]metil}-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida, que por ejemplo puede ser como se preparó en el Ejemplo 238, Síntesis C) se dispersa en agua y se sonica durante aproximadamente 10 minutos. Se añade propilenoglicol a esta fase acuosa y la mezcla se sonica durante otros 10 minutos. La sustancia del fármaco está al menos en parte en suspensión.

15 La fase acuosa se calienta a aproximadamente la misma temperatura que la fase oleosa (por ejemplo se calienta a aproximadamente 60 - 65°C), y después la fase acuosa se añade lentamente a la fase oleosa mientras se homogeneiza la mezcla bajo condiciones altas de cizalladura (usando el ajuste n.º 5, un ajuste alto, por ejemplo en un homogeneizador Ultra-turrax T25), durante aproximadamente 10 minutos.

Después de la homogeneización, la formulación se deja enfriar a temperatura ambiente (por ejemplo de aproximadamente 17°C a aproximadamente 22°C) con mezclado constante con una espátula. La formulación de crema se envasa en un vial de centelleo de 20 ml.

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula (I) o sal del mismo (en particular, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo):

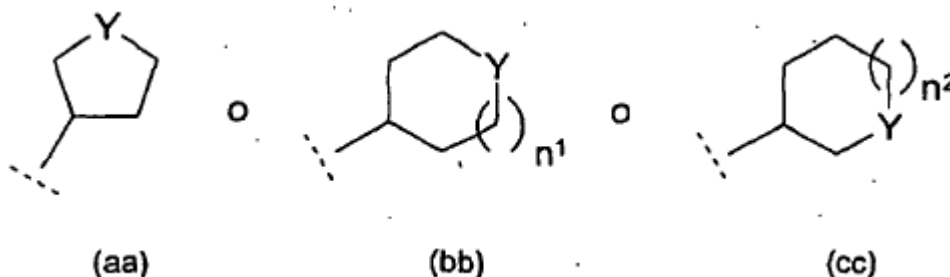


en la que:

5 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH;

R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno (H), metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, fluoroalquilo C<sub>1-2</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, (ciclopropil)metil-, ciano (-CN), o -CH<sub>2</sub>OH

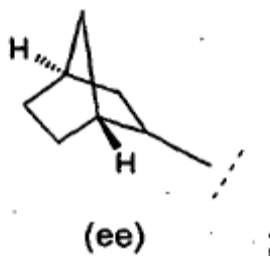
R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido o cicloalqueno C<sub>5-7</sub> mono-insaturado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido de la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc);



10

en las que n<sup>1</sup> y n<sup>2</sup> son independientemente 1 ó 2 y en el que Y es O, S, SO<sub>2</sub> o NR<sup>10</sup>; donde R<sup>10</sup> es un átomo de hidrógeno (H), metilo, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)-metilo, o fluoroalquilo C(O)-C<sub>1</sub>;

o R<sup>3</sup> es un grupo bicíclico de la sub-fórmula (ee):



15 y en la que, cuando R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido, entonces R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido en un carbono del anillo con uno o dos sustituyentes que son independientemente: oxo (=O); OH; metoxi; fluoroalcoxi C<sub>1</sub>; NH<sub>2</sub>; alquilo C<sub>1-2</sub>; fluoroalquilo C<sub>1</sub>; -CH<sub>2</sub>OH; -CH(Me)OH; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; -C(O)OH; -C(O)NHR<sub>24</sub> en el que R<sup>24</sup> es H o metilo; -C(O)R<sup>25</sup> en el que R<sup>25</sup> es metilo; fluoro; hidroxiimino (=N-OH); o (alcoxi C<sub>1-2</sub>)imino (=N-OR<sup>26</sup> en el que R<sup>26</sup> es alquilo C<sub>1-2</sub>); y en el que cualquier sustituyente OH, metoxi, fluoroalcoxi o NH<sub>2</sub> no está sustituido en el carbono del anillo de R<sup>3</sup> unido (enlazado) al grupo -NH- de la fórmula (I);

20

y en la que, cuando R<sup>3</sup> es el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido de la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc), entonces R<sup>3</sup> es el grupo heterocíclico de la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc) opcionalmente sustituido en un carbono del anillo con uno o dos sustituyentes que son independientemente oxo (=O), OH o metilo; y en el que cualquier sustituyente OH no está sustituido en el carbono del anillo de R<sup>3</sup> unido (enlazado) al grupo -NH- de la fórmula (I) y no está sustituido

en ningún carbono del anillo de R<sup>3</sup> unido al grupo Y del grupo heterocíclico (aa), (bb) o (cc);

y en el que, cuando R<sup>3</sup> es cicloalqueno C<sub>5-7</sub> 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 de R<sup>3</sup> unido al grupo -NH- de la fórmula (I) no participa en el doble enlace de cicloalqueno;

5 siempre que:

cuando R<sup>3</sup> es el grupo heterocíclico de la sub-fórmula (aa) e Y es NR<sup>10</sup>, entonces R<sup>10</sup> no es C(O)-metilo, o C(O)-fluoroalquilo C<sub>1</sub>; y

cuando R<sup>3</sup> es el grupo heterocíclico de la sub-fórmula (bb), e Y es NR<sup>10</sup>, entonces R<sup>10</sup> no es metilo; y

10 cuando R<sup>3</sup> es el grupo heterocíclico de la sub-fórmula (cc), entonces Y es O S, SO<sub>2</sub> o NR<sup>10</sup> en el que R<sup>10</sup> es H o metilo;

y en la que:

15 cuando R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido, entonces cualquier sustituyente -C(O)NHR<sup>24</sup> o -C(O)R<sup>25</sup> en un carbono de anillo está: en la posición 3 de un anillo ciclobutilo R<sup>3</sup>; o en la posición 3 ó 4 de un anillo ciclopentilo R<sup>3</sup>; o en la posición 4 de un anillo ciclohexilo de R<sup>3</sup>; o en la posición 3, 4, 5 o 6 de un anillo cicloheptilo R<sup>3</sup> (en el que, en esta conexión, la posición 1 del anillo cicloalquilo R<sup>3</sup> se considera que es el punto de conexión al -NH- en la fórmula (I), que es el átomo del anillo que se conecta al -NH- en la fórmula (I));

y en la que:

20 cuando R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido, entonces cualquier sustituyente OH, metoxi, fluoroalcoxi, -CH<sub>2</sub>OH -CH(Me)OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, o -C(O)OH en un carbono de anillo está: en la posición 3 de un anillo ciclobutilo R<sup>3</sup>; o en la posición 3 o 4 de un anillo ciclopentilo R<sup>3</sup>; o en la posición 3, 4 o 5 de un anillo ciclohexilo R<sup>3</sup>; o en la posición 3, 4, 5 o 6 de un anillo cicloheptilo de R<sup>3</sup>; y

y en la que:

25 cuando R<sup>3</sup> es el grupo heterocíclico de la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc), entonces cualquier sustituyente OH en un carbono de anillo está: en la posición 5 de un grupo heterocíclico R<sup>3</sup> de seis elementos de la sub-fórmula (cc) en el que n<sup>2</sup> es 1; o en la posición 5 ó 6 de un grupo heterocíclico R<sup>3</sup> de siete elementos de la sub-fórmula (cc) en el que n<sup>2</sup> es 2; o en la posición 6 de un grupo heterocíclico R<sup>3</sup> de siete elementos de la sub-fórmula (bb) en el que n<sup>1</sup> es 2 (en el que, en esta conexión, la posición 1 del anillo heterocíclico R<sup>3</sup> se considera que es el punto de conexión al -NH- en la fórmula (I), que es el átomo del anillo que se conecta al -NH- en la fórmula (I), y el resto de las posiciones del anillo se numeran después de tal forma que el heteroátomo del anillo toma el número más bajo posible);

30 y en la que:

R<sup>a</sup> es un átomo de hidrógeno (H), metilo o etilo;

R<sup>b</sup> es un átomo de hidrógeno (H) o metilo;

en la que, cuando R<sup>b</sup> es metilo, entonces R<sup>a</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno (H);

R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno (H), metilo, etilo, n-propilo, -C(O)-Me, o -C(O)-fluoroalquilo C<sub>1</sub>;

35 siempre que cuando R<sup>4</sup> es -C(O)-Me o -C(O)-fluoroalquilo C<sub>1</sub>, entonces R<sup>5</sup> es -CH<sub>2</sub>-Ar;

y

R<sup>5</sup> es:

-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, -C(O)-Het, -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)-fluoroalquilo C<sub>1</sub>,

-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(O)-NR<sup>15b</sup>NR<sup>15b</sup>, -C(O)-CH<sub>2</sub>-C(O)-NR<sup>15b</sup>NR<sup>15b</sup>,

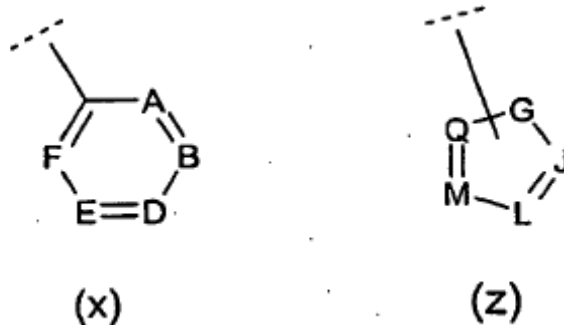
40 -C(O)-NR<sup>15b</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub><sup>1</sup>-Ar, -C(O)-NR<sup>15b</sup>-Het, -C(O)-NR<sup>15b</sup>-alquilo C<sub>1-6</sub>,

-C(O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub><sup>2</sup>-Ar, -S(O)<sub>2</sub>-Het, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>,

o -CH<sub>2</sub>-Ar;

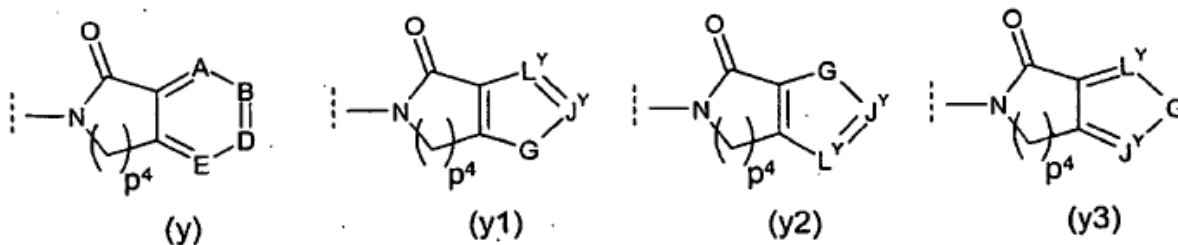
en los que n y m<sup>1</sup> y m<sup>2</sup> son independientemente 0, 1 ó 2; y

Ar, independiente de otro Ar, tiene la sub-fórmula (x) o (z), en el que (z) está conectado a un carbono de anillo:



o  $R^4$  y  $R^5$  tomados en conjunto son  $-(CH_2)_{p^1}^1$  (opcionalmente sustituido), o  $-(CH_2)_2-X^5-(CH_2)_2-$ , o  $-C(O)-(CH_2)_p^2-$ , o  $-C(O)-N(R^{15})-(CH_2)_{p^3}-$ , en el que:  $X^5$  es  $NR^{17}$  y  $p^1$  es 4, 5 ó 6, y  $p^2$  es 3, 4 ó 5, y  $p^3$  es 2 ó 3;

5 o  $NR^4R^5$  es de la sub-fórmula (y), (y1), (y2) o (y3) en el que  $p^4$  es 1 ó 2:



y en la que, cuando  $R^4$  y  $R^5$  tomados en conjunto es  $-(CH_2)_{p^1}^1$ , entonces el anillo  $NR^4R^5$  está opcionalmente sustituido en el átomo de carbono del anillo de la posición 3 y/o en el átomo de carbono del anillo de la posición 4 (en el que el nitrógeno del anillo es la posición 1) por uno o dos sustituyentes que son independientemente:

10 fenilo; fenilo sustituido por uno o dos (por ejemplo uno) sustituyentes que independientemente son metilo o  $CF_3$  o flúor o cloro o metoxi o difluorometoxi;

fenil-C(O)-; fenil-C(O)- cuyo anillo fenilo está sustituido por uno o dos (por ejemplo uno) sustituyentes que independientemente son metilo o flúor o cloro o metoxi;

15 benciloxi; feniloxi; feniloxi cuyo anillo fenilo está sustituido por uno o dos (por ejemplo uno) sustituyentes que independientemente son metilo o  $CF_3$  o flúor o cloro o metoxi o difluorometoxi;

un anillo heteroaromático de cinco elementos que son oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo; triazolilo o tetrazolilo, en el que el anillo heteroaromático de cinco elementos está opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por un sustituyente que es metilo o etilo o isopropilo o t-butilo o fenilo o piridinilo y/o está opcionalmente sustituido en un nitrógeno del anillo por un sustituyente

20 que es metilo o etilo o isopropilo o t-butilo o fenilo;  $-CH_2$ -(pirrol-1-ilo);

un anillo heteroaromático de seis elementos que son piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en el que el anillo heteroaromático de seis elementos está opcionalmente sustituido en un carbono del anillo bien por un sustituyente metilo o bien por un sustituyente OH, que está sustituido en un carbono del anillo unido a un nitrógeno del anillo (incluyendo el tautómero ceto del mismo);

25 alquilo  $C_{1-2}$  (por ejemplo, metilo);

ciano (-CN);

o (4-hidroxifenil)-C(O)- $CH_2-CH_2-$ ;

o de forma alternativa cuando  $R^4$  y  $R^5$  tomados en conjunto es  $-(CH_2)_{p^1}^1$  y  $p^1$  es 5, entonces el anillo  $NR^4R^5$  está opcionalmente sustituido en el átomo de carbono del anillo de la posición 4 por dos sustituyentes que cuando se

30 toman en conjunto son  $-O-C(O)-N$ (bencil)- $CH_2-$ ;

o de forma alternativa cuando  $R^4$  y  $R^5$  tomados en conjunto son  $-(CH_2)_{p^1}^1$  y  $p^1$  es 4 ó 5, entonces el anillo  $NR^4R^5$  está

opcionalmente sustituido en los átomos de carbono del anillo de la posición 3 y posición 4 por dos sustituyentes que cuando se toman en conjunto son =CH-CH=CH-CH=;

y en la que, en la sub-fórmula (x), e independientemente en la sub-fórmula (y):

A es C-R<sup>6A</sup> o nitrógeno (N),

5 B es C-R<sup>6B</sup> o nitrógeno (N),

D es C-R<sup>6D</sup> o nitrógeno (N),

E es C-R<sup>6E</sup> o nitrógeno (N),

F es C-R<sup>6F</sup> o nitrógeno (N),

10 en los que, R<sup>6A</sup>, R<sup>6B</sup>, R<sup>6D</sup>, R<sup>6E</sup> y R<sup>6F</sup> son independientemente: un átomo de hidrógeno (H), un átomo de halógeno; alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-2</sub>); fluoroalquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, fluoroalquilo C<sub>1-2</sub>); cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; alcoxi C<sub>1-4</sub> (por ejemplo alcoxi C<sub>1-2</sub>); fluoroalcoxi C<sub>1-2</sub>; cicloalquil C<sub>3-6</sub> oxi; -C(O)R<sup>16</sup>; -C(O)OR<sup>30</sup>; -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>16</sup> (por ejemplo, alquilo C<sub>1-3</sub>-S(O)<sub>2</sub>-); R<sup>16</sup>-S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>15</sup>- (por ejemplo alquilo C<sub>1-3</sub>-S(O)<sub>2</sub>-NH-); R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>N-S(O)<sub>2</sub>-; alquilo C<sub>1-2</sub>-C(O)-R<sup>15</sup>N-S(O)<sub>2</sub>-; alquilo C<sub>1-4</sub>-S(O)-, Ph-S(O)-, R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>N-C(O)-; -NR<sup>15</sup>-C(O)R<sup>16</sup>; R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N; nitro (-NO<sub>2</sub>); OH (incluyendo cualquier tautómero del mismo); alcoxi C<sub>1-4</sub> metilo; alcoxi C<sub>1-4</sub> etilo; alquil C<sub>1-2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>N-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; alquil C<sub>1-2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>15</sup>-CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>-OH; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH; -CH<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; -CH<sub>2</sub>-C(O)OR<sup>30</sup>; -CH<sub>2</sub>-C(O)-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>; -CH<sub>2</sub>-NR<sup>15</sup>-C(O) alquilo C<sub>1-3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>14</sup>-Het<sup>1</sup> en el que n<sup>14</sup> es 0 ó 1; ciano (-CN); Ar<sup>6</sup>; 1-pirrolilo; o fenilo, piridinilo o pirimidinilo, en el que el fenilo, piridinilo o pirimidinilo independientemente están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes que independientemente son flúor, cloro, alquilo C<sub>1-2</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub> o fluoroalcoxi C<sub>1</sub>;

20 siempre que R<sup>6A</sup>, R<sup>6B</sup>, R<sup>6D</sup>, R<sup>6E</sup> y R<sup>6F</sup> no pueden ser independientemente un átomo de cloro, bromo o yodo (y opcionalmente no pueden ser un átomo de flúor) cuando están sustituidos en un carbono del anillo que está unido a un nitrógeno del anillo;

25 y/o dos grupos adyacentes seleccionados de R<sup>6A</sup>, R<sup>6B</sup>, R<sup>6D</sup>, R<sup>6E</sup> y R<sup>6F</sup> se toman en conjunto y son: -CH=CH-CH=CH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>14a</sup>- en el que n<sup>14a</sup> es 3, 4 ó 5 (por ejemplo 3 ó 4), -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>14b</sup>-O- en el que n<sup>14b</sup> es 1 ó 2; -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>14c</sup>- ó -S(O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>14c</sup>- en el que n<sup>14c</sup> es 2 ó 3 (por ejemplo 2); -CH=CH-NR<sup>15b-</sup>; -N=CH-NR<sup>15b-</sup>; -CH=N-NR<sup>15b-</sup>; -N=N-NR<sup>15b-</sup>; -NH-NH-C(O)-; -CH=CH-O-; -N=CH-O-; o -CH=CH-S-;

siempre que:

dos o más de A, B, D, E y F son independientemente C-H (carbono-hidrógeno), C-F (carbono-flúor), o nitrógeno (N); y no más de dos de A, B, D, E y F son nitrógeno (N),

y en la que, en la sub-fórmula (z), e independientemente en las sub-fórmulas (y1), (y2) e (y3):

30 G es O o S o NR<sup>9</sup> en el que R<sup>9</sup> es un átomo de hidrógeno (H), alquilo C<sub>1-4</sub>, o fluoroalquilo C<sub>1-2</sub>;

J es C-R<sup>6J</sup>, C-[punto de conexión a la fórmula (I)], o nitrógeno (N),

L es C-R<sup>6L</sup>, C-[punto de conexión a la fórmula (I)], o nitrógeno (N),

M es C-R<sup>6M</sup>, C-[punto de conexión a la fórmula (I)], o nitrógeno (N),

Q es C-R<sup>6Q</sup>, C-[punto de conexión a la fórmula (I)], o nitrógeno (N),

35 J<sup>Y</sup> es C-R<sup>6J</sup> o nitrógeno (N), y

L<sup>Y</sup> es C-R<sup>6L</sup> o nitrógeno (N),

40 en los que, R<sup>6J</sup>, R<sup>6L</sup>, R<sup>6M</sup> y R<sup>6Q</sup> son independientemente: un átomo de hidrógeno (H), un átomo de halógeno; alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo alquilo C<sub>1-2</sub>); fluoroalquilo C<sub>1-3</sub> (por ejemplo fluoroalquilo C<sub>1-2</sub>); cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; alcoxi C<sub>1-4</sub> (por ejemplo alcoxi C<sub>1-2</sub>); fluoroalcoxi C<sub>1-2</sub>; cicloalquil C<sub>3-6</sub> oxi; -CH<sub>2</sub>-OH; -CH<sub>2</sub>-OMe; OH (incluyendo cualquier tautómero del mismo); 2-piridinilo; 3-piridinilo; 4-piridinilo; o fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes que independientemente son flúor, cloro, alquilo C<sub>1-2</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub> o fluoroalcoxi C<sub>1</sub>;

siempre que:

dos o más de J, L, M y Q son independientemente C-H, C-F, C-alquilo C<sub>1-2</sub> (por ejemplo C-Me), C-fluoroalquilo C<sub>1</sub> (por ejemplo C-CF<sub>3</sub>), C-[punto de conexión a la fórmula (I)], o nitrógeno (N);

y no más de tres de J, L, M y Q son nitrógeno (N);

y uno o ambos de J<sup>Y</sup> y L<sup>Y</sup> son independientemente C-H, C-F, C-alquilo C<sub>1-2</sub> (por ejemplo C-Me), C-fluoroalquilo C<sub>1</sub> (por ejemplo C-CF<sub>3</sub>), o nitrógeno (N);

y en la que:

5 NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup> es un grupo 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, o N-morfolino (4-morfolinilo);

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente un átomo de hidrógeno (H); alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo alquilo C<sub>1-2</sub> tal como metilo); cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; (cicloalquilo C<sub>3-6</sub>)metilo-; o fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes siendo independientemente: flúor, -cloro, alquilo C<sub>1-2</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub> o fluoroalcoxi C<sub>1</sub>;

10 o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> juntos son -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>6</sup>- o -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>7</sup>- o -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>10</sup>-C(O)- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X<sup>7</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o -C(O)-X<sup>7</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>10</sup>- en el que: n<sup>6</sup> es 3, 4, 5, 6 ó 7, n<sup>7</sup> es 3, 4 ó 5, n<sup>10</sup> es 2 ó 3, y X<sup>7</sup> es O o NR<sup>14</sup>;

R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son independientemente H; alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo alquilo C<sub>1-2</sub>); cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; (cicloalquilo C<sub>3-6</sub>)metil-; o fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes siendo independientemente: flúor, -cloro, alquilo C<sub>1-2</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub> o fluoroalcoxi C<sub>1</sub>;

o R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> conjuntamente son -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>6a</sup>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-X<sup>12</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- en los que: n<sup>6a</sup> es 3, 4, 5, 6 ó 7, y X<sup>12</sup> es O o NR<sup>14</sup>;

15 R<sup>14</sup>, independiente de otros R<sup>14</sup>, es: un átomo de hidrógeno (H); alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo alquilo C<sub>1-2</sub>); fluoroalquilo C<sub>1-2</sub> (por ejemplo, CF<sub>3</sub>); ciclopropilo; -C(O)- alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, -C(O)Me); -C(O)NR<sup>7a</sup>R<sup>8a</sup> (por ejemplo, -C(O)NH<sub>2</sub>); o -S(O)<sub>2</sub>- alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, -S(O)<sub>2</sub>Me);

R<sup>7a</sup> es un átomo de hidrógeno (H) o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>8a</sup> es un átomo de hidrógeno (H) o metilo;

20 R<sup>15</sup>, independiente de otros R<sup>15</sup>, es un átomo de hidrógeno (H) o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>15b</sup>, independiente de otros R<sup>15b</sup>, es H o alquilo C<sub>1-2</sub>;

R<sup>16</sup>, independiente de otros R<sup>16</sup>, es:

alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-2</sub>);

cicloalquilo C<sub>3-6</sub> (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>5-6</sub>);

25 cicloalquilo C<sub>3-6</sub> -CH<sub>2</sub>- (por ejemplo, cicloalquilo C<sub>5-6</sub>-CH<sub>2</sub>-);

piridinilo (por ejemplo, piridin-2-ilo) opcionalmente sustituido en un átomo de carbono del anillo por uno de: un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1-2</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub> o fluoroalcoxi C<sub>1</sub>;

Ar<sup>16</sup>;

30 fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes que independientemente son: un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1-2</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub> o fluoroalcoxi C<sub>1</sub>;

bencilo opcionalmente sustituido en su anillo por uno o dos sustituyentes que independientemente son: un átomo de halógeno, alquilo C<sub>1-2</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub> o fluoroalcoxi C<sub>1</sub>; o

35 un anillo heterocíclico saturado de 4, 5, 6 ó 7 elementos conectado en un carbono del anillo y que contiene uno o dos átomos heterogéneos del anillo independientemente seleccionados de O, S, y N; en el que cualquier nitrógeno del anillo que está presente está presente como NR<sup>27</sup>, en el que R<sup>27</sup> es H, alquilo C<sub>1-2</sub> o -C(O)Me; y en el que el anillo está opcionalmente sustituido en carbono por un sustituyente alquilo C<sub>1-2</sub> u oxo (=O), siempre que cualquier sustituyente oxo (=O) esté sustituido en un átomo de carbono del anillo unido a un nitrógeno del anillo;

R<sup>17</sup>, independiente de otro R<sup>17</sup>, es:

40 cicloalquilo C<sub>5-6</sub>; -C(O)- alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, -C(O)- alquilo C<sub>3-4</sub>); -C(O)-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> (por ejemplo, -C(O)-ciclopropilo); -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, -S(O)<sub>2</sub>Me o -S(O)<sub>2</sub>Et); -C(O)-Ar<sup>176</sup>, -C(O)-Ar<sup>175</sup>, -C(O)-Het<sup>1</sup>; -CH<sub>2</sub>-C(O)-Het<sup>1</sup>; -CH<sub>2</sub>-C(O)-(pirrolidin-1-ilo); -S(O)<sub>2</sub>-Ar<sup>176</sup>, -S(O)<sub>2</sub>-Ar<sup>175</sup>, Ar<sup>176</sup>, Ar<sup>175</sup>, -C(O)-fenilo o -S(O)<sub>2</sub>-fenilo, en los que, independientemente, el anillo de fenilo no está sustituido o está sustituido por uno o dos (por ejemplo, uno) sustituyentes que independientemente son metilo o etilo o CF<sub>3</sub> o flúor o cloro o metoxi o difluorometoxi o ciano (-CN) o -C(O)NH<sub>2</sub> o -C(O)-Me;

fenilo; fenilo sustituido por uno o dos (por ejemplo, uno) sustituyentes que independientemente son metilo o etilo o  $\text{CF}_3$  o flúor o cloro o metoxi o difluorometoxi o ciano ( $-\text{CN}$ ) o  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{7a}\text{R}^{8a}$  (por ejemplo,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ) o  $-\text{C}(\text{O})-\text{Me}$ ;

o bencilo o  $-\text{CH}(\text{Me})-$  fenilo, en el que, independientemente, el anillo de fenilo no está sustituido o está sustituido por uno o dos (por ejemplo, uno) sustituyentes que independientemente son metilo o flúor o cloro o metoxi;

- 5 en los que  $\text{Ar}^{175}$  es un anillo heteroaromático de 5 elementos que es oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furanilo, tienilo, pirroliilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo,

en los que el anillo heteroaromático de 5 elementos  $\text{Ar}^{175}$  está opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por un sustituyente que es metilo o etilo o isopropilo o t-butilo o fenilo o piridinilo y/o está opcionalmente sustituido en un nitrógeno del anillo por un sustituyente que es metilo o etilo o isopropilo o t-butilo o fenilo;

- 10 o en los que el anillo heteroaromático de 5 elementos  $\text{Ar}^{175}$  está opcionalmente condensado a un anillo de fenilo en el que el punto de conexión al resto de la molécula está dentro del anillo de cinco elementos;

y en los que  $\text{Ar}^{176}$  es un anillo heteroaromático de 6 elementos que es piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, en el que el anillo heteroaromático de 6 elementos está opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por un sustituyente metilo o por un sustituyente OH que está sustituido en un carbono del anillo unido a un nitrógeno del

- 15 anillo (incluyendo el tautómero ceto del mismo);

$\text{R}^{30}$ , independiente de otro  $\text{R}^{30}$ , es un átomo de hidrógeno (H), alquilo  $\text{C}_{1-4}$  o cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ;

$\text{Ar}^6$  y  $\text{Ar}^{16}$  independientemente es/son un anillo heterocíclico aromático de 5 elementos conectado a un carbono del anillo y que contiene uno de O, S o  $\text{NR}^{15}$  en el anillo de 5 elementos, en el que el anillo de 5 elementos puede contener opcionalmente además uno o dos átomos N, y en el que el anillo heterocíclico está opcionalmente

- 20 sustituido en un átomo de carbono del anillo por uno de: un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquilo  $\text{C}_{1-2}$ , fluoroalquilo  $\text{C}_1$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OMe}$ , u OH (incluyendo cualquier tautómero ceto del mismo);

Het, independiente de otro Het, es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5, 6 ó 7 elementos conectado a un carbono del anillo y que contiene uno o dos átomos heterogéneos del anillo independientemente seleccionados de O, S, y N; en el que cualquier nitrógeno del anillo que está presente está presente como  $\text{NR}^{31}$ , en el que  $\text{R}^{31}$  es H, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , -

- 25  $\text{C}(\text{O})-$  alquilo  $\text{C}_{1-4}$  o  $-\text{S}(\text{O})_2-$  alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ; y en el que el anillo Het está opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por un sustituyente metilo u oxo ( $=\text{O}$ ), siempre que cualquier sustituyente oxo ( $=\text{O}$ ) esté sustituido en un átomo de carbono del anillo unido a un nitrógeno del anillo en el que  $\text{R}^{31}$  es H o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

y  $\text{Het}^1$ , independiente de otro  $\text{Het}^1$ , es un anillo heterocíclico saturado de 4, 5, 6 ó 7 elementos conectado a un carbono del anillo y que contiene uno o dos átomos heterogéneos del anillo independientemente seleccionados de

- 30 O, S, y N; en el que cualquier nitrógeno del anillo que está presente está presente como  $\text{NR}^{31a}$ , en el que  $\text{R}^{31a}$  es H, alquilo  $\text{C}_{1-2}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{Me}$  o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$ ; y en el que el anillo  $\text{Het}^1$  está opcionalmente sustituido en un carbono del anillo por un sustituyente metilo u oxo ( $=\text{O}$ ), siempre que cualquier sustituyente oxo ( $=\text{O}$ ) esté sustituido en un átomo de carbono del anillo unido a un nitrógeno del anillo en el que  $\text{R}^{31a}$  es H o alquilo  $\text{C}_{1-2}$ .

2.- Un compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que  $\text{R}^1$  es etilo.

- 35 3.- Un compuesto o sal según la reivindicación 1 ó 2, en el que  $\text{R}^2$  es metilo o etilo.

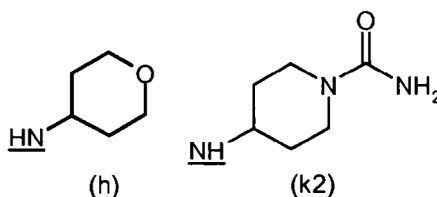
4.- Un compuesto o sal según cualquier reivindicación precedente, en el que  $\text{R}^3$  es cicloalquilo  $\text{C}_{4-7}$  opcionalmente sustituido o el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido de la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc).

5.- Un compuesto o sal según cualquier reivindicación precedente, en el que, cuando  $\text{R}^3$  es el grupo heterocíclico de la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc), entonces Y es O o  $\text{NR}^{10}$ .

- 40 6.- Un compuesto o sal según cualquier reivindicación precedente, en el que, cuando  $\text{R}^3$  es el grupo heterocíclico de la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc), entonces  $\text{R}^3$  es el grupo heterocíclico de sub-fórmula (bb) y  $\text{n}^1$  es 1.

7.- Un compuesto o sal según cualquier reivindicación precedente, en el que, en  $\text{R}^3$ , el grupo heterocíclico de la sub-fórmula (aa), (bb) o (cc) no está sustituido en un anillo de carbono.

- 45 8.- Un compuesto o sal según cualquier reivindicación precedente, en el que  $\text{R}^3$  es tetrahidro-2H-piran-4-ilo o 1-(aminocarbonil)-4-piperidinilo; es decir  $\text{NHR}^3$  es de la sub-fórmula (h) o (k2).



9.- Un compuesto o una sal del mismo según cualquier reivindicación precedente, en el que R<sup>a</sup> es un átomo de hidrógeno (H) y R<sup>b</sup> es un átomo de hidrógeno (H).

10.- Un compuesto o una sal del mismo según cualquier reivindicación precedente, en el que R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno (H).

11.- Un compuesto o una sal del mismo según cualquier reivindicación precedente, en el que R<sup>5</sup> es:

-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar, -C(O)-Het, -C(O)-NR<sup>15b</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub><sup>1</sup>-Ar, o -C(O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>,

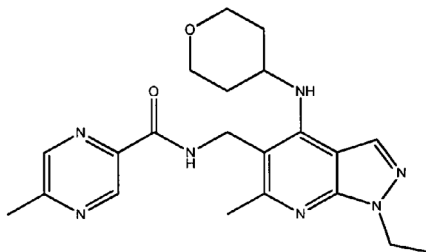
y R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno (H);

o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tomados conjuntamente son -C(O)-N(R<sup>15</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub><sup>3</sup>-

10 o NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> es de sub-fórmula (y), (y1), (y2) o (y3).

-S(O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub><sup>2</sup>-Ar, -S(O)<sub>2</sub>-Het, -S(O)<sub>2</sub>- alquilo C<sub>1-6</sub>, o -CH<sub>2</sub>-Ar;

12.- N-((1-etil-6-metil-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil)-5-metilpirazina-2-carboxamida



15 o una sal de la misma.

13.- Un compuesto o sal según cualquier reivindicación precedente, para usar en forma de una sustancia activa terapéutica en un mamífero.

14.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 14, para usar en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad alérgica y/o inflamatoria, deterioro cognitivo o depresión en un mamífero.

16.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 15 en la que el deterioro cognitivo está en un trastorno neurológico.

17.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 16 en la que el trastorno neurológico se selecciona de enfermedad de Alzheimer o esquizofrenia.

18.- El uso de un compuesto de la fórmula (I), como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, granuloma eosinófilo, psoriasis, artritis reumatoide, choque séptico, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, lesión por reperfusión del miocardio y cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, esclerosis múltiple, deterioro cognitivo, depresión o dolor inflamatorio, en un mamífero.

19.- El uso de un compuesto según la reivindicación 18 en el que el deterioro cognitivo está en un trastorno



neurológico.

20.- El uso de un compuesto según la reivindicación 19 en el que el trastorno neurológico se selecciona de enfermedad de Alzheimer o esquizofrenia.

5 21.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para usar en el tratamiento y/o profilaxis de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, granuloma eosinófilo, psoriasis, artritis reumatoide, choque séptico, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, lesión por reperusión del miocardio y cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, esclerosis múltiple, deterioro cognitivo, depresión o dolor inflamatorio, en un mamífero.

10 22.- Un compuesto según la reivindicación 21 en el que el deterioro cognitivo está en un trastorno neurológico.

23.- Un compuesto según la reivindicación 21 en el que el trastorno neurológico se selecciona de enfermedad de Alzheimer o esquizofrenia.