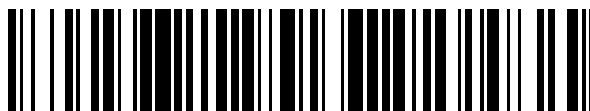


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 715**

51 Int. Cl.:
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08737621 .6**
96 Fecha de presentación: **14.03.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2124944**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54 Título: **Derivados de pirazol[3,4-B]piridina como inhibidores de fosfodiesterasa**

30 Prioridad:
14.03.2007 IN DE05502007

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.06.2012

73 Titular/es:
**Ranbaxy Laboratories Limited
12th Floor, Devika Tower06, Nehru Place
New Delhi 110019 Delhi , IN**

72 Inventor/es:
**RUDRA, Sonali;
GUPTA, Nidhi; BAREGAMA, Lalit, Kumar;
AGARWAL, Ritu; KHAIRNAR, Vinayak, Vasantrao;
RAMAIAH, Mandadapu, Raghu; PALLE, Venkata P.;
BALACHANDRAN, Sarala; KONDASKAR, Atul;
SALLA, Manohar; RAY, Abhijit;
DASTIDAR, Sunanda G. y VIJAYKRISHNAN, Lalitha**

74 Agente/Representante:
Durán Moya, Luis Alfonso

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).

ES 2 382 715 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazol[3,4-b]piridina como inhibidores de fosfodiesterasa

5 Sector de la invención

La presente invención se refiere a inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) de tipo 4, de fosfodiesterasa (PDE) de tipo 7 y dobles de PDE de tipo 4/PDE de tipo 7.

10 Los compuestos que se dan a conocer en el presente documento pueden ser útiles en el tratamiento, prevención, inhibición o supresión de enfermedades del SNC, por ejemplo, esclerosis múltiple; diversas afecciones patológicas tales como enfermedades que afectan al sistema inmunitario, incluyendo SIDA, rechazo de transplante, trastornos auto-inmunitarios tales como enfermedades relacionadas con células T, por ejemplo, artritis reumatoide; enfermedades inflamatorias tales como enfermedades de inflamación de las vías respiratorias incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, bronquitis, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) y otras enfermedades inflamatorias incluyendo aunque sin constituir limitación psoriasis, shock, dermatitis atópica, granuloma eosinófilo, conjuntivitis alérgica, osteoartritis; enfermedades de inflamación del tracto gastrointestinal tales como enfermedad de Crohn, colitis, pancreatitis, así como diferentes tipos de cánceres incluyendo leucemia; especialmente en seres humanos.

20 Se dan a conocer procesos para la preparación de compuestos descritos, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos descritos y su utilización como inhibidores de PDE de tipo 4, de PDE de tipo 7 y dobles de PDE de tipo 4/PDE de tipo 7.

25 Antecedentes de la invención

Es conocido que el adenosín-3', 5'-monofosfato cíclico (AMPC) muestra un importante papel en su actuación como mensajero secundario intracelular (Pharmacol. Rev., (1960), 12, 265). Su hidrólisis intracelular a adenosín 5'-monofosfato (AMP) causa una serie de afecciones inflamatorias que no están limitadas a EPOC, asma, artritis, psoriasis, rinitis alérgica, shock, dermatitis atópica, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), granuloma eosinófilo, conjuntivitis alérgica, osteoartritis o colitis. Los inhibidores de PDE4 están diseñados para inhibir la actividad de PDE4, la enzima que descompone el AMPC neuronal. Los estudios han demostrado que la administración de inhibidores de PDE4 puede tener un efecto restaurador sobre la pérdida de memoria en modelos animales, incluyendo los de enfermedad de Alzheimer (Expert Opin. Ther. Targets (2005) 9(6): 1283-1305; Drug Discovery today, 10, número 22, (2005) 1503-1519). El papel más importante en el control del nivel de AMPC (así como de GMPc (guanosín monofosfato cíclico)) es desempeñado por nucleótido cíclico fosfodiesterasas (PDE) que representan una superfamilia de enzimas bioquímica y funcionalmente muy variables. Actualmente están reconocidas once familias distintas de nucleótido cíclico fosfodiesterasas con más de 25 productos génicos. Aunque PDE1, PDE2, PDE3, PDE4 y PDE7 utilizan todas AMPC como sustrato, solamente PDE4 y PDE7 son altamente selectivas por la hidrólisis de AMPC. Los inhibidores de PDE, particularmente los inhibidores de PDE4, tales como rolipram o Ro-1724 son conocidos, por lo tanto, como potenciadores de AMPC. Las células inmunitarias contienen PDE de tipo 4 y de tipo 3, siendo el tipo PDE4 prevalente en células mononucleares humanas. Por lo tanto, la inhibición de fosfodiesterasa de tipo 4 ha sido una diana para la modulación y, por consiguiente, para intervención terapéutica en una gama de procesos de enfermedad.

45 La observación inicial de que los derivados de xantina, teofilina y cafeína inhiben la hidrólisis de AMPC, condujo al descubrimiento de la actividad hidrolítica requerida en las enzimas nucleótido cíclico fosfodiesterasa (PDE). Se han reconocido distintas clases de PDE (TIPS, (1990), 11, 150), y su inhibición selectiva ha conducido a una terapia con fármacos mejorada (TIPS, (1991), 12, 19). De este modo, se reconoció que la inhibición de PDE4 podía conducir a la inhibición de la liberación de mediador inflamatorio (J. Mol. Cell. Cardiol. (1989), 12 (Supl. II), S 61) y la relajación del músculo liso.

50 La actual estrategia de dirigirse a PDE4 para aliviar la inflamación crónica asociada con EPOC está comprometida por los efectos secundarios limitantes de la dosis que están demostrando ser difíciles de superar. Teóricamente, una estrategia alternativa sería utilizar inhibidores de molécula pequeña para dirigirse a otros miembros de la familia de PDE dependientes de AMPC que comparten una distribución celular pulmonar común con PDE4. Se formula la hipótesis de que dicha estrategia produciría compuestos con una proporción terapéutica mejorada. De la nueva familia de proteínas de AMPC descubiertas hasta la fecha, la PDE7A se ofrece como un candidato prometedor debido a su distribución celular en casi todas las células pro-inflamatorias e inmunitarias (Curr Pharm Des. (2006); 12: 1-14). Adicionalmente, ha demostrado ser también un modulador principal de la función de células T humanas (Science. (1999) Feb 5; 283 (5403): 848-51).

60 Por lo tanto, inhibidores de especificidad doble que se dirigen tanto a PDE4 como a PDE7 tendrían, en principio, un espectro mejorado y un marco terapéutico más amplio en clínica. Los compuestos con efectos inhibidores dobles de PDE4 y PDE7 han demostrado inhibir la función de células T tal como la producción de citoquinas, la proliferación y la activación de marcadores de expresión de CD25 en células T inducida por la estimulación con antígenos (Eur. J.

Pharmacol. 541, 106-114, (2006)). El desarrollo de inhibidores dobles de PDE4-PDE7 produciría una nueva clase de fármacos que bloquean el componente de células T de una enfermedad parcialmente a través de la inhibición de PDE7, así como poseyendo actividad anti-inflamatoria. (Eur. J. Pharmacol. 550, 166-172, (2006); Eur. J. Pharmacol. 559, 219-226, (2007)). De forma más importante, dicho farmacóforo estaría menos limitado por náuseas y vómitos, un efecto secundario fundamental asociado con la inhibición de PDE4.

El documento WO 2003/047520 da a conocer compuestos de aminometilo sustituidos y sus derivados, que se ha descrito que son útiles como inhibidores del factor Xa. El documento WO 2000/59902 da a conocer aril sulfonilos, que se ha descrito que son útiles como inhibidores del factor Xa. El documento WO 97/48697 da a conocer compuestos azabicíclicos sustituidos y su utilización como inhibidores de la producción de TNF y AMP cíclico fosfodiesterasa. Los documentos WO 98/57951 y US 6.339.099 describen heteroaromáticos y derivados que contienen nitrógeno, de los que se ha dicho que son los inhibidores del factor Xa. Los documentos WO 2005/063767 y WO 2006/001894 dan a conocer indoles, 1H-indazoles, 1,2-bencisoxazoles y 1,2-bencisotiazoles, su preparación y sus utilizaciones. Los documentos WO 2007/031977 y WO 2004/056823 dan a conocer pirazol[3,4-b]piridinas sustituidas como inhibidores de fosfodiesterasa.

Características de la invención

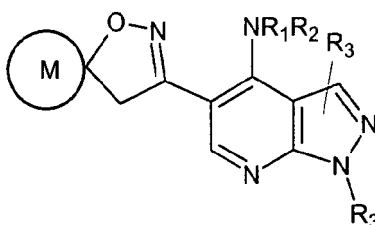
La presente invención da a conocer inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) de tipo 4, de PDE de tipo 7 y dobles de PDE de tipo 4/PDE de tipo 7, que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención, inhibición o supresión de enfermedades del SNC, por ejemplo, esclerosis múltiple; diversas afecciones patológicas tales como enfermedades que afectan al sistema inmunitario, incluyendo SIDA, rechazo de transplante, trastornos auto-inmunitarios tales como enfermedades relacionadas con células T, por ejemplo, artritis reumatoide; enfermedades inflamatorias tales como enfermedades de inflamación de las vías respiratorias incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, bronquitis, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) y otras enfermedades inflamatorias incluyendo, aunque sin constituir limitación, psoriasis, shock, dermatitis atópica, granuloma eosinófilo, conjuntivitis alérgica, osteoartritis; enfermedades de inflamación del tracto gastrointestinal tales como enfermedad de Crohn, colitis, pancreatitis, así como diferentes tipos de cánceres incluyendo leucemia; especialmente en seres humanos.

También se dan a conocer sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, estereoisómeros, tautómeros, racematos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, que también pueden contener vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse para el tratamiento, prevención, inhibición o supresión de enfermedades del SNC, por ejemplo, esclerosis múltiple; diversas afecciones patológicas tales como enfermedades que afectan al sistema inmunitario, incluyendo SIDA, rechazo de transplante, trastornos auto-inmunitarios tales como enfermedades relacionadas con células T, por ejemplo, artritis reumatoide; enfermedades inflamatorias tales como enfermedades de inflamación de las vías respiratorias incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, bronquitis, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) y otras enfermedades inflamatorias incluyendo, aunque sin constituir limitación, psoriasis, shock, dermatitis atópica, granuloma eosinófilo, conjuntivitis alérgica, osteoartritis; enfermedades de inflamación del tracto gastrointestinal tales como enfermedad de Crohn, colitis, pancreatitis, así como diferentes tipos de cánceres incluyendo leucemia; especialmente en seres humanos.

Otros aspectos se expondrán en la siguiente descripción adjunta y en parte serán evidentes a partir de la descripción o pueden aprenderse mediante la puesta en práctica de la presente invención.

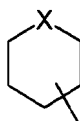
Según un aspecto, se dan a conocer compuestos que tienen la estructura de la fórmula I:



Fórmula I

o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, estereoisómeros, tautómeros, racematos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, en la que

R₁ y R₂ pueden ser independientemente hidrógeno, arilo, heteroarilo, -COR₄, -S(O)_mR₄ (en la que R₄ puede ser hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heterocicilo y m puede ser un número entero de 0-2),



o

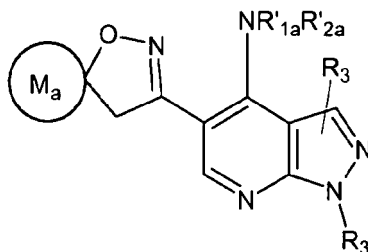


5 en la que X puede ser -O-, S(O)_m (en la que m puede ser un número entero de 0-2), C(=O), C=NOH, CR_fR_q (en la que R_f y R_q pueden ser independientemente hidrógeno, hidroxilo, carboxi o ciano) o NR₅ (en la que R₅ puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -COR₄, -S(O)_mR₄, -COOR₄ o -CONR₄R'₄ (en la que R₄ y R'₄ pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heterociclilo y m puede ser un número entero de 0-2));

10 R₃ puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo;

15 M puede ser un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene átomos de carbono en el que uno o más átomos de carbono pueden sustituirse opcionalmente por heteroátomos seleccionados entre O, S(O)_m {en la que m puede ser un número entero de 0-2} o NR₆ (en la que R₆ puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -COR₄, -S(O)_mR₄, -COOR₄ o -CONR₄R'₄ (en la que R₄ y R'₄ pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heterociclilo y m puede ser un número entero de 0-2)), o uno o más átomos de carbono pueden sustituirse opcionalmente por oxo, halógeno, heterociclilo unido a espiro, hidroxilo, ciano, alquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -(CH₂)_mNR₄R'₄, -(CH₂)_mOR₄, -(CH₂)_mCONR₄R'₄, -(CH₂)_mNR₄COR₄ o -(CH₂)_mCOOR₄ (en las que m, R₄ y R'₄ pueden ser iguales a como se han definido anteriormente).

25 Según otro aspecto, se dan a conocer compuestos para tratar, prevenir, inhibir o suprimir enfermedades inflamatorias, enfermedades del SNC o enfermedades auto-inmunitarias, en un mamífero, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PDE de tipo 7 o inhibidor doble de PDE de tipo 4/PDE de tipo 7 que tiene la estructura de fórmula Ia,



Fórmula Ia

30 o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, estereoisómeros, tautómeros, racematos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, en la que

35 R'_{1a} puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo, aralquenilo, aralquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterociclilo;

R'_{2a} puede ser ciclopropilo, ciclopentilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, aralquenilo, aralquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo o heterociclilo;

40 R₃ puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo;

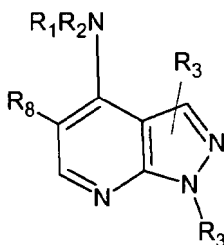
45 M_a puede ser un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene átomos de carbono, en el que uno o más átomos de carbono pueden sustituirse opcionalmente por heteroátomos seleccionados entre O, S(O)_m {en la que m puede ser un número entero de 0-2} o NR₇ (en la que R₇ puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo).

Según otro aspecto, se dan a conocer compuestos para el tratamiento, prevención, inhibición o supresión de esclerosis múltiple, SIDA, rechazo de transplante, artritis reumatoide, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva

crónica (EPOC), asma, psoriasis, rinitis alérgica, shock, dermatitis atópica, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), granuloma eosinófilo, conjuntivitis alérgica, osteoartritis, colitis, pancreatitis y cáncer en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PDE de tipo 7 o inhibidor doble de PDE de tipo 4/PDE de tipo 7 que tiene la estructura de fórmula la.

5

Según otro aspecto, se dan a conocer intermedios que tienen la estructura de fórmula Ib:



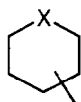
Fórmula Ib

10 o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, estereoisómeros, tautómeros, racematos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, en la que

15 R_1 y R_2 pueden ser independientemente hidrógeno, arilo, aralquilo, heteroarilo, $-\text{COR}_4$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_4$ (en la que R_4 puede ser hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o

15

heterociclilo y m puede ser un número entero de 0-2),



o

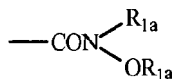


20 en la que X puede ser $-\text{O}-$, $\text{S}(\text{O})_m$ (en la que m puede ser un número entero de 0-2), $\text{C}(=\text{O})$, $\text{C}=\text{NOH}$, CR_fR_q (en la que R_f y R_q pueden ser independientemente hidrógeno, hidroxilo, carboxi o ciano) o NR_5 (en la que R_5 puede ser hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{COR}_4$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_4$, $-\text{COOR}_4$ o $-\text{CONR}_4\text{R}'_4$ (en las que R_4 y R'_4 pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heterociclilo y m puede ser un número entero de 0-2));

25

R_3 puede ser hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo;

R_8 puede ser



30

(en la que R_{1a} puede ser alquilo), $-\text{CHO}$ o $-\text{CH}=\text{NOR}_x$ (en la que R_x puede ser hidrógeno, alquilo o cicloalquilo).

Las siguientes definiciones se aplican a términos tal como se utilizan en el presente documento.

35 El término "alquilo", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada ramificada o lineal monorrádical que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. Este término puede ejemplificarse mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-decilo o tradecilo.

40 El término "alqueno", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un monorrádical de un grupo hidrocarbonado insaturado ramificado o lineal que tiene de 2 a 20 átomos de carbono con geometría cis, trans o geminal. En el caso en el que el alqueno está unido a un heteroátomo, el doble enlace no puede ser alfa con respecto al heteroátomo. Grupos tales como etenilo o vinilo ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-propileno o alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), e isopropileno ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$) ejemplifican este término.

45

El término “alquinilo”, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un monorrádical de un hidrocarburo insaturado, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono. En el caso en el que grupos alquinilo están unidos a un heteroátomo, el triple enlace no puede ser alfa con respecto al heteroátomo.

5 El término “cicloalquilo”, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados, que pueden contener opcionalmente uno o más enlaces olefínicos, a menos que estén limitados de otra forma por la definición. Dichos grupos cicloalquilo pueden incluir, por ejemplo, estructuras de único anillo, incluyendo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclooctilo, ciclopentilo, ciclohexilo o estructuras de múltiples anillos, incluyendo adamantanilo, y biciclo [2.2.1] heptano o grupos alquilo cíclicos a los que se fusiona un grupo arilo, por ejemplo, indano. También pueden incluirse estructuras de anillos espiral y fusionados.

El término “cicloalquilalquilo” se refiere a un grupo alquilo-cicloalquilo enlazando a través de la parte alquilo, en el que el alquilo y el cicloalquilo son tal como se han definido anteriormente.

15 El término “alcoxi” indica el grupo O-alquilo en el que alquilo es el mismo que se ha definido anteriormente.

El término “arilo”, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un sistema aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, en el que el sistema anular pueden ser grupos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos y carbocíclicos. Por ejemplo, los grupos arilo incluyen, aunque no constituyen limitación, anillo fenilo, bifenilo, antrilo o naftilo, opcionalmente sustituidos por de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I), hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi, acilo, ariloxi, CF₃, ciano, nitro, carboxi, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilalquilo, heteroarilalquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, o heterocicilalquilo opcionalmente sustituido. Los grupos arilo opcionalmente pueden estar fusionados con un grupo cicloalquilo, en el que el grupo cicloalquilo puede contener opcionalmente heteroátomos seleccionados entre O, N ó S.

El término “aralquilo”, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a alquilo-arilo enlazados a través de una parte alquilo (en el que alquilo y arilo son tal como se han definido anteriormente). Los ejemplos de grupos aralquilo incluyen bencilo, etilfenilo, propilfenilo y naftilmetilo.

El término “aralquenilo”, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a alquenilo-arilo enlazados a través de la parte alquenilo (en el que alquenilo y arilo son tal como se han definido anteriormente).

El término “ariloxi” indica el grupo O-arilo, en el que arilo es tal como se ha definido anteriormente.

El término “cicloalcoxi” indica el grupo O-cicloalquilo, en el que cicloalquilo es tal como se ha definido anteriormente.

El término “carboxi”, tal como se define en el presente documento, se refiere a -C(=O)OR_ψ, en el que R_ψ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o heterocicilalquilo.

El término “heteroarilo”, a menos que se especifique de otro modo, se refiere a una estructura de anillo aromático monocíclico que contiene 5 ó 6 átomos en el anillo o un grupo aromático bicíclico o tricíclico que tiene de 8 a 10 átomos en el anillo, con uno o más heteroátomo o heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O ó S y opcionalmente sustituidos por de 1 a 4 sustituyente o sustituyentes seleccionados entre halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I), hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, carboxi, arilo, alcoxi, aralquilo, ciano, nitro, heterociclilo o heteroarilo. A menos que estén limitados de otra forma por la definición, los sustituyentes están unidos a un átomo en el anillo, es decir, carbono o heteroátomo en el anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen oxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, benzoimidazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, triazinilo, furanilo, benzofuranilo, indolilo, benzotiazinilo, benzotiazinonilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, quinazonilo, carbazolil fenotiazinilo, fenoxazinilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo.

El término “heterociclilo”, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo cicloalquilo no aromático, que tiene de 5 a 10 átomos en el que de 1 a 4 átomos de carbono en un anillo se sustituyen por heteroátomos seleccionados entre O, S(O)_m (en la que m es un número entero de 0-2) o N, y opcionalmente son heteroarilo benzofusionado o fusionado que tiene 5-6 miembros en el anillo y/o opcionalmente están sustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan entre halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I), hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, acilo, arilo opcionalmente sustituido, alcoxi, aralquilo, ciano, nitro, oxo, carboxi, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. Dichos sistemas de anillos pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos. Un grupo carbonilo o sulfonilo puede sustituir a un átomo o átomos de carbono del heterociclilo. A menos que estén limitados de otra forma por la definición, los sustituyentes están unidos al átomo en el anillo, es decir, carbono o heteroátomo en el anillo. Además, a menos que esté limitado de otra forma por la definición, el anillo heterociclilo opcionalmente puede contener uno o más enlace o enlaces olefínicos. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen tetrahidropiranilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, benzoxazinilo, benzotiazinilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tetrazolilo, carbaxolilo, indolilo,

fenoxazinilo, fenotiazinilo, dihidropiridinilo, dihidroisoxazolilo, dihidrobenzofurilo, azabiciclohexilo, tiazolidinilo, dihidroindolilo, isoindol 1,3-diona, piperidinilo, piperazinilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridina, isoquinolinilo, dioxolanilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridina o piperazinilo.

5 “Heterociclilo unido a *espiro*” se refiere a un grupo heterociclilo unido al anillo M de fórmula I mediante un átomo de carbono común a ambos anillos, es decir al anillo M y al anillo heterociclilo.

“Heteroarilalquilo” se refiere a un grupo alquil-heteroarilo enlazado a través de la parte alquilo, en el que el alquilo y heteroarilo son tal como se han definido anteriormente.

10 “Heterocicilalquilo” se refiere a un grupo alquil-heterociclilo enlazado a través de la parte alquilo, en el que el alquilo y el heterociclilo son tal como se han definido anteriormente.

15 “Acilo” se refiere a $-C(=O)R_z$ (en el que R_z es alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterociclilo, heteroarilalquilo o heterocicilalquilo).

20 “Amina”, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a $-NH_2$. “Amina sustituida”, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo $-N(R_k)_2$ en el que cada R_k se selecciona independientemente entre el grupo hidrógeno siempre que ambos grupos R_k no son hidrógeno (definido como “amina”), alquilo, alqueno, alquino, aralquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilalquilo, acilo, $S(O)_mR_\psi$, (en la que m y R_ψ son los mismos que se han definido anteriormente), $-C(=R_v)NR_\lambda R_\pi$ (en la que R_v es O ó S y R_λ y R_π se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, aralquilo, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilalquilo, heteroarilalquilo o carboxi)) o $NHC(=R_v)NR_\pi R_\lambda$ (en la que R_v , R_π y R_λ son los mismos que se han definido anteriormente).

25 El término “oxo” significa “=O”. Oxo está unido a un átomo de carbono a menos que se indique otra cosa. Oxo, junto con el átomo de carbono al que está unido, forma un grupo carbonilo (es decir, $C=O$).

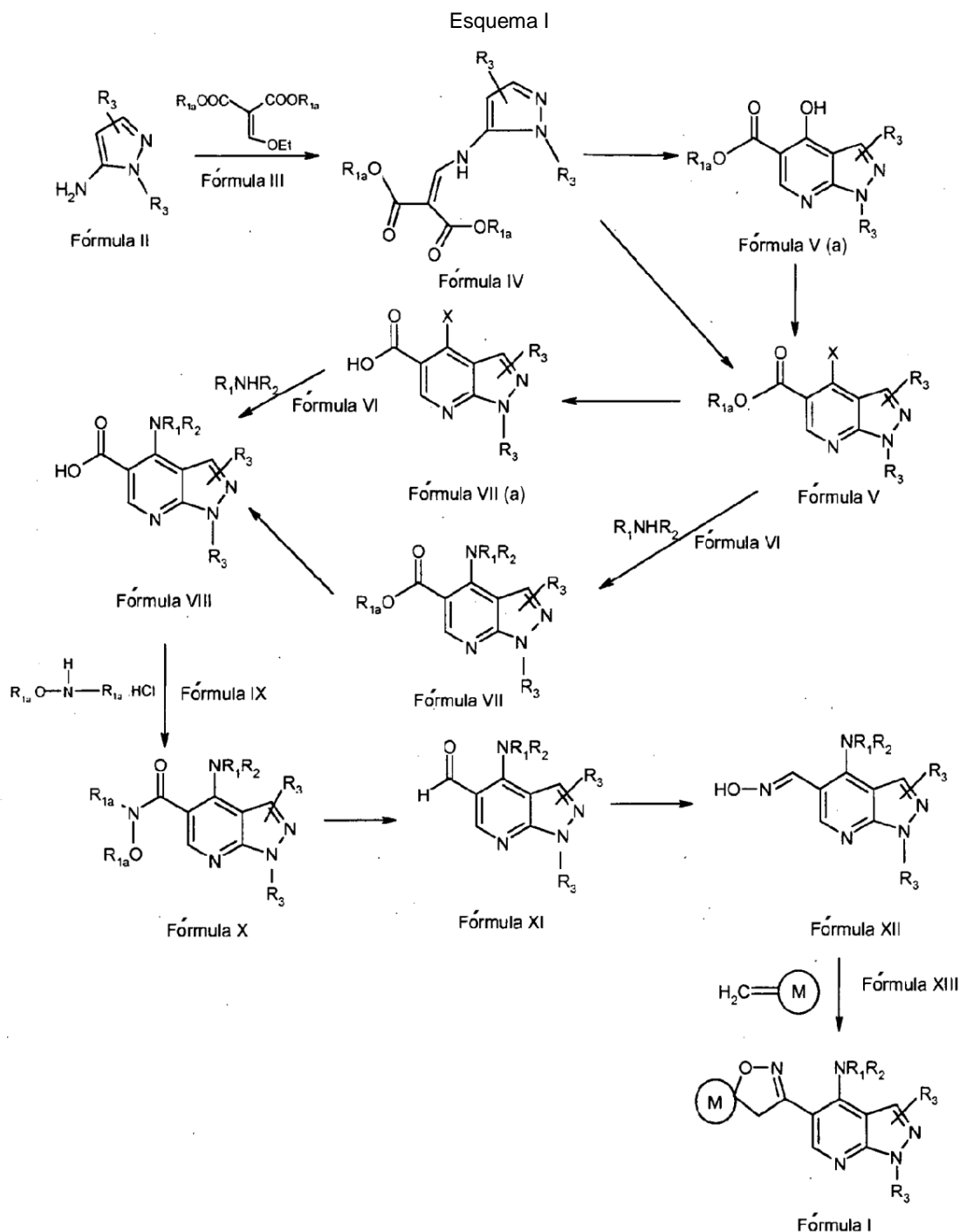
30 El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para el tratamiento, prevención, inhibición o supresión de enfermedades del SNC, por ejemplo, esclerosis múltiple; diversas afecciones patológicas tales como enfermedades que afectan al sistema inmunitario, incluyendo SIDA, rechazo de transplante, trastornos auto-inmunitarios tales como enfermedades relacionadas con células T, por ejemplo, artritis reumatoide; enfermedades inflamatorias tales como enfermedades de inflamación de las vías respiratorias incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, bronquitis, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) y otras enfermedades inflamatorias incluyendo, aunque sin constituir limitación, psoriasis, shock, dermatitis atópica, granuloma eosinófilo, conjuntivitis alérgica, osteoartritis; enfermedades de inflamación del tracto gastrointestinal tales como enfermedad de Crohn, colitis, pancreatitis, así como diferentes tipos de cánceres incluyendo leucemia; especialmente en seres humanos.

Según otro aspecto más, se dan a conocer procesos para la preparación de los compuestos tal como se describen en el presente documento.

45 Descripción detallada de la invención

Los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse mediante técnicas bien conocidas en la técnica y habituales para el experto en química orgánica sintética. Además, los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante las siguientes secuencias de reacción tal como se representan en los Esquemas I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XI a, XII, XIII, XIV y XV.



Los compuestos de fórmula I pueden prepararse siguiendo el esquema I. Por consiguiente, los compuestos de fórmula II se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula III para dar los compuestos de fórmula IV (en la que R_{1a} es alquilo), que al calentarse con los compuestos de fórmula V(a), que al reaccionar con oxihaluro fosforoso dan los compuestos de fórmula V (en la que X es un halógeno) o los compuestos de fórmula IV se hacen reaccionar con oxihaluro fosforoso para dar los compuestos de fórmula V (en la que X es el mismo que se ha definido anteriormente), que al reaccionar con los compuestos de fórmula VI dan los compuestos de fórmula VII (en la que R_1 y R_2 son los mismos que se han definido anteriormente), que al hidrolizarse por acción de ésteres dan los compuestos de fórmula VIII, o los compuestos de fórmula V que al hidrolizarse por acción de ésteres dan los compuestos de fórmula VII (a), que al reaccionar con los compuestos de fórmula VI dan los compuestos de fórmula VIII (en la que R_1 y R_2 son los mismos que se han definido anteriormente), que al reaccionar con los compuestos de fórmula IX dan los compuestos de fórmula X (en la que R_{1a} es alquilo), que después de una reducción dan los compuestos de fórmula XI, que al reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina dan los compuestos de fórmula XII, que finalmente se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula XIII para dar los compuestos de fórmula I (en la que R_3 y M son los mismos que se han definido anteriormente).

Los compuestos de fórmula IV pueden prepararse mediante la reacción de los compuestos de fórmula II con los compuestos de fórmula III al calentarlos.

5 Los compuestos de fórmula V (a) pueden prepararse mediante el calentamiento de los compuestos de fórmula IV en uno o más disolventes, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol en presencia de un medio de elevado punto de ebullición, por ejemplo, éter difenílico, dimetilsulfóxido o una mezcla o mezclas de los mismos.

10 Los compuestos de fórmula V pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de fórmula Va con oxihaluro fosforoso al calentarlos.

Los compuestos de fórmula V también pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de fórmula IV con oxihaluro fosforoso al calentarlos.

15 La hidrólisis por acción de ésteres de los compuestos de fórmula V para dar los compuestos de fórmula VII (a) puede llevarse a cabo en uno o más disolventes, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; éteres, por ejemplo, dioxano o tetrahidrofurano; o una mezcla de alcohol y agua.

20 La hidrólisis por acción de ésteres de los compuestos de fórmula V puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases inorgánicas, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio o una mezcla o mezclas de los mismos.

25 La reacción de los compuestos de fórmula VII (a) con los compuestos de fórmula VI para dar los compuestos de fórmula VIII puede llevarse a cabo en uno o más disolventes, por ejemplo, nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo; cetonas, por ejemplo, acetona; alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; éteres, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; sulfóxidos, por ejemplo, dimetilsulfóxido; hidrocarburos, por ejemplo, hexano o tolueno; o una mezcla o mezclas de los mismos.

30 La reacción de los compuestos de fórmula VII (a) con los compuestos de fórmula VI puede llevarse a cabo en presencia opcional de una o más bases, por ejemplo, trietilamina, piridina, *tert*-butóxido potásico, hidruro sódico o una mezcla o mezclas de los mismos.

35 La reacción de los compuestos de fórmula V con los compuestos de fórmula VI para dar los compuestos de fórmula VII puede llevarse a cabo en uno o más disolventes, por ejemplo, nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo; cetonas, por ejemplo, acetona; alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; éteres, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; sulfóxidos, por ejemplo, dimetilsulfóxido; hidrocarburos, por ejemplo, hexano o tolueno; o una mezcla o mezclas de los mismos.

40 La reacción de los compuestos de fórmula V con los compuestos de fórmula VI puede llevarse a cabo en presencia opcional de una o más bases, por ejemplo, trietilamina, piridina, *tert*-butóxido potásico, hidruro sódico o una mezcla o mezclas de los mismos.

45 La hidrólisis por acción de ésteres de los compuestos de fórmula VII para dar los compuestos de fórmula VIII puede llevarse a cabo en uno o más disolventes, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; o una mezcla de alcohol y agua.

50 La hidrólisis por acción de ésteres de los compuestos de fórmula VII para dar los compuestos de fórmula VIII puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases inorgánicas, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio o una mezcla o mezclas de los mismos.

55 La reacción de los compuestos de fórmula VIII con los compuestos de fórmula IX para dar los compuestos de fórmula X puede llevarse a cabo en presencia de uno o más reactivos de activación, por ejemplo, hidroxibenzotriazol, acetona oxima, 2-hidroxipiridina o una mezcla o mezclas de los mismos, y uno o más reactivos de acoplamiento, por ejemplo, clorhidrato de 1-metil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, 1,3-diciclohexil carbodiimida o una mezcla o mezclas de los mismos en uno o más disolventes, por ejemplo, éteres, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; sulfóxidos, por ejemplo, dimetilsulfóxido; o una mezcla o mezclas de los mismos.

60 La reacción de los compuestos de fórmula VIII con los compuestos de fórmula IX puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases, por ejemplo, N-metilmorfolina; N-etil-diisopropilamina; 4-dialquilaminopiridinas, por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina; o una mezcla o mezclas de las mismas.

65 La reducción de los compuestos de fórmula X para dar los compuestos de fórmula XI puede llevarse a cabo en uno o más disolventes, por ejemplo, éteres, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico; amidas, por ejemplo,

dimetilformamida o dimetilacetamida; sulfóxidos, por ejemplo, dimetilsulfóxido; hidrocarburos, por ejemplo, hexano o tolueno; o una mezcla o mezclas de los mismos.

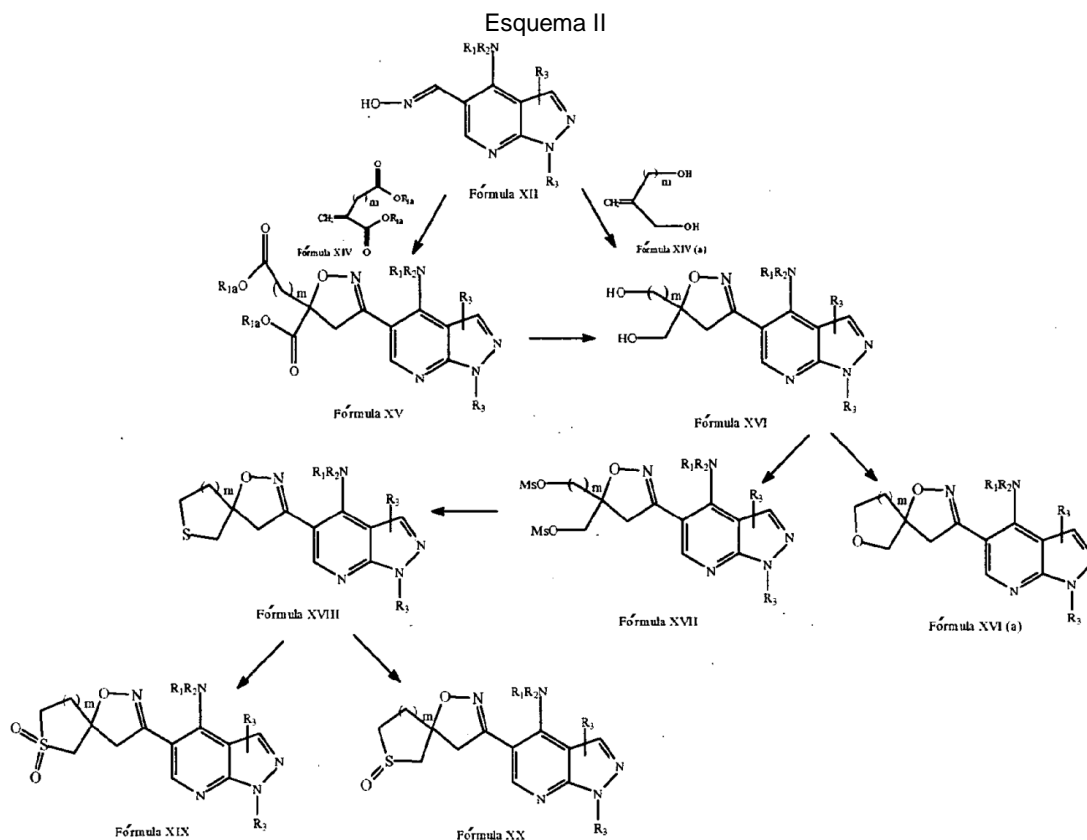
5 La reducción de los compuestos de fórmula X para dar los compuestos de fórmula XI puede llevarse a cabo en presencia de uno o más agentes reductores, por ejemplo, hidruro sódico de bis(2-metoxietoxi)aluminio (vitruro), hidruro de litio aluminio o una mezcla o mezclas de los mismos.

10 La reacción de los compuestos de fórmula XI con clorhidrato de hidroxilamina para dar los compuestos de fórmula XII puede llevarse a cabo en presencia de acetato sódico en uno o más disolventes, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; o una mezcla o mezclas de los mismos.

15 La reacción de los compuestos de fórmula XII con los compuestos de fórmula XIII para dar los compuestos de fórmula I puede llevarse a cabo en presencia de uno o más agentes halogenantes, por ejemplo, hipoclorito sódico, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o una mezcla o mezclas de los mismos en uno o más disolventes, por ejemplo, nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo; cetonas, por ejemplo, acetona; alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; éteres, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; sulfóxidos, por ejemplo, dimetilsulfóxido; hidrocarburos, por ejemplo, hexano o tolueno; hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; o una mezcla o mezclas de los mismos.

20 La reacción de los compuestos de fórmula XII con los compuestos de fórmula XIII puede llevarse a cabo en presencia opcional de una o más bases, por ejemplo, trietilamina, trimetilamina o una mezcla o mezclas de las mismas.

25



30

Los compuestos de fórmulas XVI (a), XVIII, XIX y XX pueden prepararse siguiendo el esquema II. Por consiguiente, los compuestos de fórmula XII se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula XIV para dar los compuestos de fórmula XV (en la que R_{1a} es alquilo), que, después de una reducción, dan los compuestos de fórmula XVI o los compuestos de fórmula XII se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula XIV (a) para dar los compuestos de fórmula XVI, que después de

(i) ciclación dan los compuestos de fórmula XVI (a) (en la que R_1 , R_2 , R_3 son los mismos que se han definido anteriormente y m es un número entero de 0-2).

35

(ii) mesilación dan los compuestos de fórmula XVII; que, después de la ciclación, dan los compuestos de fórmula XVIII, que se oxidan para dar los compuestos de fórmula XIX (en la que R_1 , R_2 , R_3 son los mismos que se han definido anteriormente y m es un número entero de 0-2) o los compuestos de fórmula XX (en la que R_1 , R_2 , R_3 son los mismos que se han definido anteriormente y m es un número entero de 0-2).

5 La reacción de los compuestos de fórmula XII con los compuestos de fórmula XIV o los compuestos de fórmula XIV (a) para dar los compuestos de fórmula XV o los compuestos de fórmula XVI puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante reacción de cicloadición 1,3-dipolar en presencia de uno o más agentes halogenantes, por ejemplo, hipoclorito sódico, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida o una mezcla o mezclas de los mismos en uno o más disolventes, por ejemplo, nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo; cetonas, por ejemplo, acetona; alcoholes, metanol, etanol, propanol o butanol; éteres, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; sulfóxidos, por ejemplo, dimetilsulfóxido; hidrocarburos, por ejemplo, hexano o tolueno; hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; o una mezcla o mezclas de los mismos.

15 La reacción de los compuestos de fórmula XII con los compuestos de fórmula XIV o los compuestos de fórmula XIV (a) para dar los compuestos de fórmula XV o los compuestos de fórmula XVI puede llevarse a cabo en presencia opcional de una o más bases, por ejemplo, trietilamina, trimetilamina o una mezcla o mezclas de las mismas.

20 La reducción de los compuestos de fórmula XV para dar los compuestos de fórmula XVI puede llevarse a cabo en presencia de uno o más agentes reductores, por ejemplo, borohidruro sódico, hidruro de litio aluminio, dimetilsulfuro borano en uno o más disolventes, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; éteres, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico; ésteres, por ejemplo, acetato de etilo; o una mezcla o mezclas de los mismos.

25 La ciclación de los compuestos de fórmula XVI para dar los compuestos de fórmula XVI (a) puede llevarse a cabo en condiciones de Mitsunobu con triarilfosfinas, por ejemplo, trifenilfosfina; azodicarboxilatos de dialquilo, por ejemplo, azodicarboxilato de diisopropilo; y succinimida en uno o más disolventes, por ejemplo, éteres, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico; hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; o una mezcla o mezclas de los mismos.

35 La mesilación de los compuestos de fórmula XVI para dar los compuestos de fórmula XVII puede llevarse a cabo en presencia de uno o más agentes mesilantes, por ejemplo, cloruro de metansulfonilo, anhídrido metansulfónico, anhídrido trifluorometansulfónico o una mezcla o mezclas de los mismos en uno o más disolventes, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; éteres, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico; nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo; o una mezcla o mezclas de los mismos.

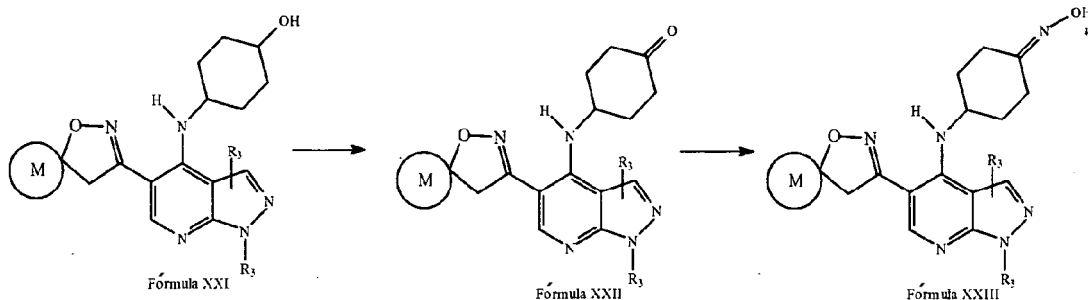
40 La mesilación de los compuestos de fórmula XVI para dar los compuestos de fórmula XVII puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases, por ejemplo, trietilamina, piridina, 2,6-lutideno, diisopropiletilamina o una mezcla o mezclas de las mismas.

45 La ciclación de los compuestos de fórmula XVII para dar los compuestos de fórmula XVIII puede llevarse a cabo en presencia de uno o más sulfuros de metales alcalinos hidratados o anhidros, por ejemplo, sulfuro de sodio en uno o más disolventes, por ejemplo, éteres, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; sulfóxidos, por ejemplo, dimetilsulfóxido; hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; o una mezcla o mezclas de los mismos.

50 La oxidación de los compuestos de fórmula XVIII para dar los compuestos de fórmula XIX o los compuestos de fórmula XX puede llevarse a cabo en presencia de uno o más agentes oxidantes, por ejemplo, peryodato sódico, ácido m-cloroperbenzoico, hidropéroxido de *tert*-butilo o una mezcla o mezclas de los mismos en uno o más disolventes, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; éteres, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; sulfóxidos, por ejemplo, dimetilsulfóxido; agua o una mezcla o mezclas de los mismos.

55

Esquema III

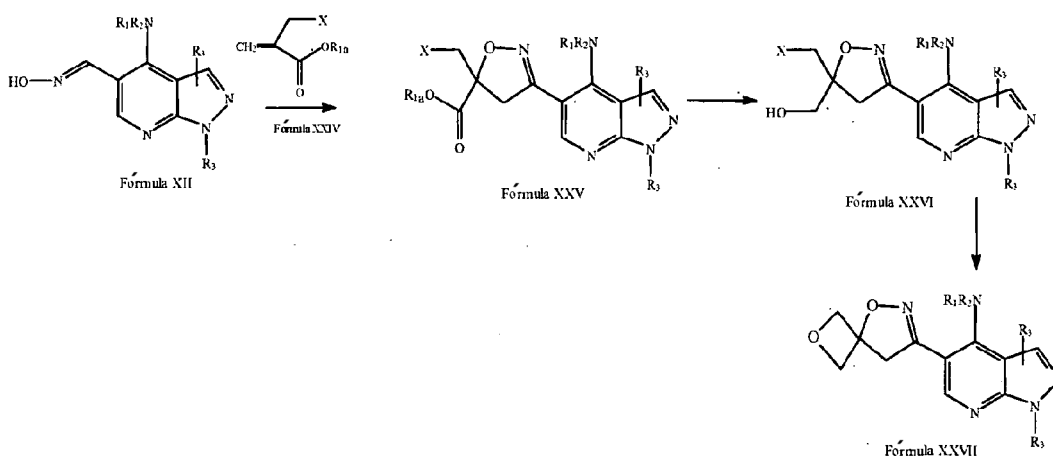


Los compuestos de fórmulas XXII y XXIII pueden prepararse siguiendo el esquema III. Por consiguiente, los compuestos de fórmula XXI se oxidan para dar los compuestos de fórmula XXII, que finalmente se hacen reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina para dar los compuestos de fórmula XXIII (en la que R₃ y M son los mismos que se han definido anteriormente).

Los compuestos de fórmula XXI pueden oxidarse para dar los compuestos de fórmula XXII en presencia de uno o más agentes oxidantes, por ejemplo, clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio, peryodinano de Dess-Martin o una mezcla o mezclas de los mismos en presencia de uno o más disolventes, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; éteres, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; sulfóxidos, por ejemplo, dimetilsulfóxido o una mezcla o mezclas de los mismos.

La reacción de los compuestos de fórmula XXII con clorhidrato de hidroxilamina para dar los compuestos de fórmula XXIII puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, acetatos de metales alcalinos, por ejemplo, acetato sódico o una mezcla o mezclas de los mismos en uno o más disolventes, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; éteres, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico; nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; o una mezcla o mezclas de los mismos.

Esquema IV



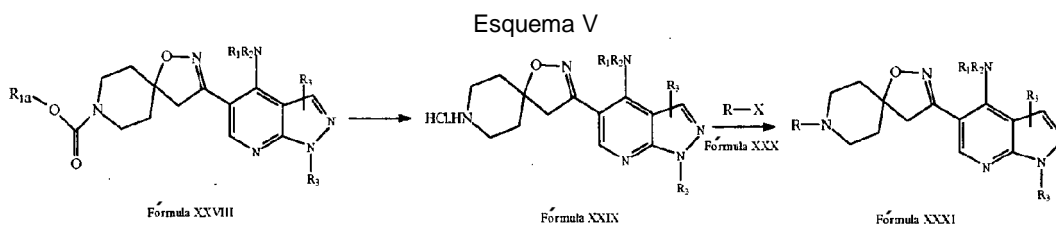
Los compuestos de fórmula XXVII pueden prepararse siguiendo el esquema IV. Por consiguiente, los compuestos de fórmula XII se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula XXIV para dar los compuestos de fórmula XXV (en la que R_{1a} es alquilo y X es halógeno), que, después de una reducción, dan los compuestos de fórmula XXVI, que, después de la ciclación, dan los compuestos de fórmula XXVII (en la que R₁, R₂ y R₃ son los mismos que se han definido anteriormente).

La reacción de los compuestos de fórmula XII con los compuestos de fórmula XXIV para dar los compuestos de fórmula XXV puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante reacción de cicloadición 1,3-dipolar en presencia de uno o más reactivos, por ejemplo, hipoclorito sódico, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida o una mezcla o mezclas de los mismos en uno o más disolventes, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; o una mezcla o mezclas de los mismos.

La reacción de los compuestos de fórmula XII con los compuestos de fórmula XXIV para dar los compuestos de fórmula XXV puede llevarse a cabo en presencia opcional de una o más bases, por ejemplo, trietilamina, trimetilamina o una mezcla o mezclas de los mismos.

5 La reducción de los compuestos de fórmula XXV para dar los compuestos de fórmula XXVI puede llevarse a cabo en presencia de uno o más agentes reductores, por ejemplo, borohidruro sódico, hidruro de litio aluminio, dimetilsulfuro borano o una mezcla o mezclas de los mismos en uno o más disolventes, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; éteres, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico; ésteres, por ejemplo, acetato de etilo; o una mezcla o mezclas de los mismos.

10 La ciclación de los compuestos de fórmula XXVI para dar los compuestos de fórmula XXVII puede llevarse a cabo en presencia de uno o más hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio, carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo, t-butoxido potásico, hidruros de metales alcalinos, por ejemplo, hidruro sódico o una mezcla o mezclas de los mismos en uno o más disolventes, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; éteres, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; agua; o una mezcla o mezclas de los mismos.

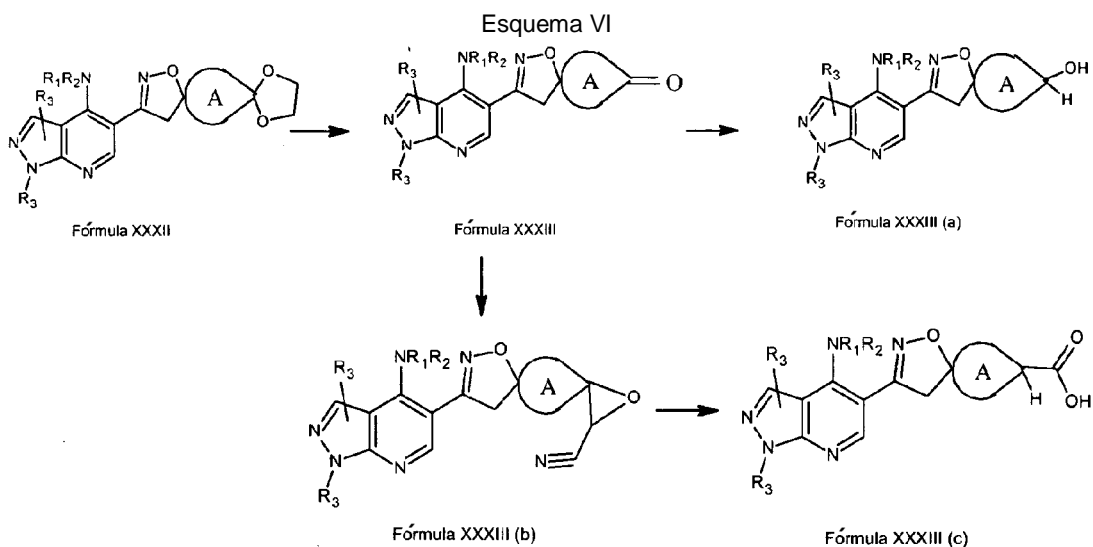


20 Los compuestos de fórmulas XXIX y XXXI pueden prepararse siguiendo el esquema V. Por consiguiente, la desprotección de los compuestos de fórmula XXVIII (en la que R_{1a} es alquilo) da los compuestos de fórmula XXIX, que, al reaccionar con los compuestos de fórmula XXX (en la que X es halógeno), dan los compuestos de fórmula XXXI (en la que R_1 , R_2 , R_3 son los mismos que se han definido anteriormente y R es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, $-COR_4$ o $-SO_2R_4$ y R_4 es el mismo que se ha definido anteriormente).

La desprotección de los compuestos de fórmula XXVIII para dar los compuestos de fórmula XXIX puede llevarse a cabo en presencia de uno o más ácidos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico o una mezcla o mezclas de los mismos en uno o más disolventes, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; o una mezcla o mezclas de los mismos.

35 La reacción de los compuestos de fórmula XXIX con los compuestos de fórmula XXX para dar los compuestos de fórmula XXXI puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases inorgánicas, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, hidruros de metales alcalinos, por ejemplo, hidruro sódico o una mezcla o mezclas de los mismos o una o más bases orgánicas, por ejemplo, trietilamina, N-etildisopropilamina o una mezcla o mezclas de los mismos en uno o más disolventes, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; o una mezcla o mezclas de los mismos.

40



Los compuestos de fórmulas XXXIII, XXXIII (a) y XXXIII (c) pueden prepararse siguiendo el esquema VI. Por consiguiente, la hidrólisis de los compuestos de fórmula XXXII da los compuestos de fórmula XXXIII, que después de la

(a) reducción dan los compuestos de fórmula XXXIII (a) (en la que R_1 , R_2 y R_3 son los mismos que se han definido anteriormente y A es un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene átomos de carbono).

(b) reacción con cloroacetnitrilo dan los compuestos de XXXIII (b), que se hidrolizan para dar los compuestos de fórmula XXXIII (c) (en la que R_1 , R_2 y R_3 son los mismos que se han definido anteriormente y A es un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene átomos de carbono).

La hidrólisis de los compuestos de fórmula XXXII para dar los compuestos de fórmula XXXIII puede llevarse a cabo en presencia de uno o más ácidos, por ejemplo ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico o una mezcla o mezclas de los mismos en uno o más disolventes, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; agua o una mezcla o mezclas de los mismos.

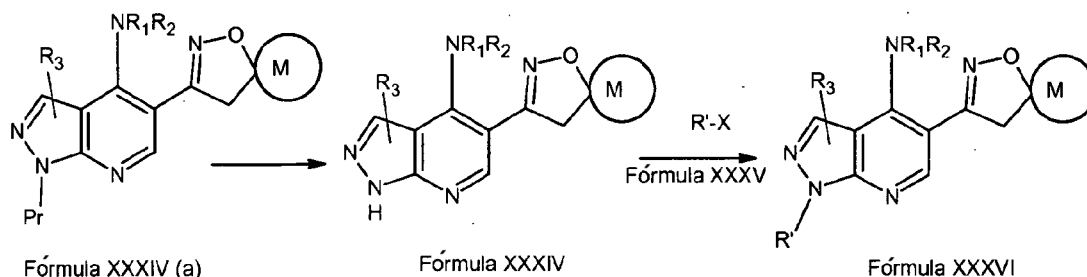
La reducción de los compuestos de fórmula XXXIII para dar los compuestos de fórmula XXXIII (a) puede llevarse a cabo en presencia de reactivos reductores, por ejemplo, borohidruro sódico en combinación con uno o más catalizadores ácidos de Lewis, por ejemplo cloruro de cerio, triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico o una mezcla o mezclas de los mismos en uno o más disolventes, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; o una mezcla o mezclas de los mismos.

La reacción de los compuestos de fórmula XXXIII con cloroacetnitrilo para dar los compuestos de fórmula XXXIII (b) puede llevarse a cabo en presencia de uno o más catalizadores de transferencia de fase, por ejemplo, cloruro de benciltrietilamonio, yoduro de benciltrietilamonio o 18-corona-6 en uno o más disolventes, por ejemplo, éteres, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico; nitrilos, por ejemplo, acetnitrilo; o una mezcla o mezclas de los mismos.

La reacción de los compuestos de fórmula XXXIII con cloroacetnitrilo puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio, o una mezcla o mezclas de los mismos.

La hidrólisis de los compuestos de fórmula XXXIII (b) para dar los compuestos de fórmula XXXIII (c) puede llevarse a cabo en presencia de reactivos ácidos de Lewis, por ejemplo, bromuro de litio, bromuro de magnesio o una mezcla o mezclas de los mismos en uno o más disolventes, por ejemplo, agua; nitrilos, por ejemplo, acetnitrilo; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; o una mezcla o mezclas de los mismos.

Esquema VII

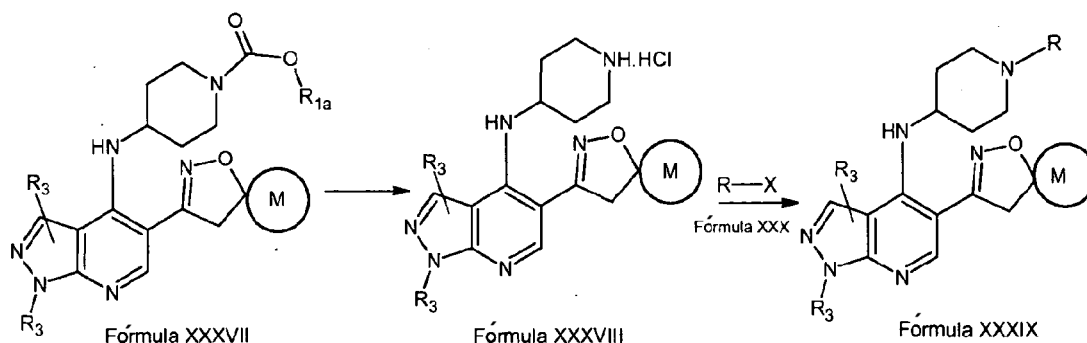


Los compuestos de fórmulas XXXIV y XXXVI pueden prepararse siguiendo el esquema VII. Por consiguiente, los compuestos de fórmula XXXIV (a) (en la que Pr es un grupo protector, por ejemplo, p-metoxibencilo, bencilo o 2-furanilmetilo) se desprotegen para dar los compuestos de fórmula XXXIV, que se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula XXXV (en la que X es halógeno) para dar los compuestos de fórmula XXXVI (en la que R' es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo y R₁, R₂, R₃ y M son los mismos que se han definido anteriormente).

La desprotección de los compuestos de fórmula XXXIV (a) para dar los compuestos de fórmula XXXIV puede llevarse a cabo en presencia de nitrato cérico de amonio; o uno o más agentes oxidantes, por ejemplo, dióxido de selenio; o uno o más ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido trifluoroacético; o en condiciones de hidrogenación utilizando hidrógeno sobre paladio/carbono; en presencia opcional de uno o más disolventes, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; ésteres, por ejemplo, acetato de etilo; o una mezcla o mezclas de los mismos.

La reacción de los compuestos de fórmula XXXIV con los compuestos de fórmula XXXV para dar los compuestos de fórmula XXXVI puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases inorgánicas, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, hidruros de metales alcalinos, por ejemplo, hidruro sódico o una mezcla o mezclas de los mismos o una o más bases orgánicas, por ejemplo, trietilamina, N-etildisopropilamina o una mezcla o mezclas de los mismos en uno o más disolventes, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; o una mezcla o mezclas de los mismos.

Esquema VIII



Los compuestos de fórmulas XXXVIII y XXXIX pueden prepararse siguiendo el esquema VIII. Por consiguiente, los compuestos de fórmula XXXVII (en la que R_{1a} es alquilo) se desprotegen para dar los compuestos de fórmula XXXVIII, que se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula XXX (en la que X es halógeno) para dar los compuestos de fórmula XXXIX (en la que R es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, -COR₄ o -SO₂R₄ y R₄ es el mismo que se ha definido anteriormente y R₃ y M son los mismos que se han definido anteriormente).

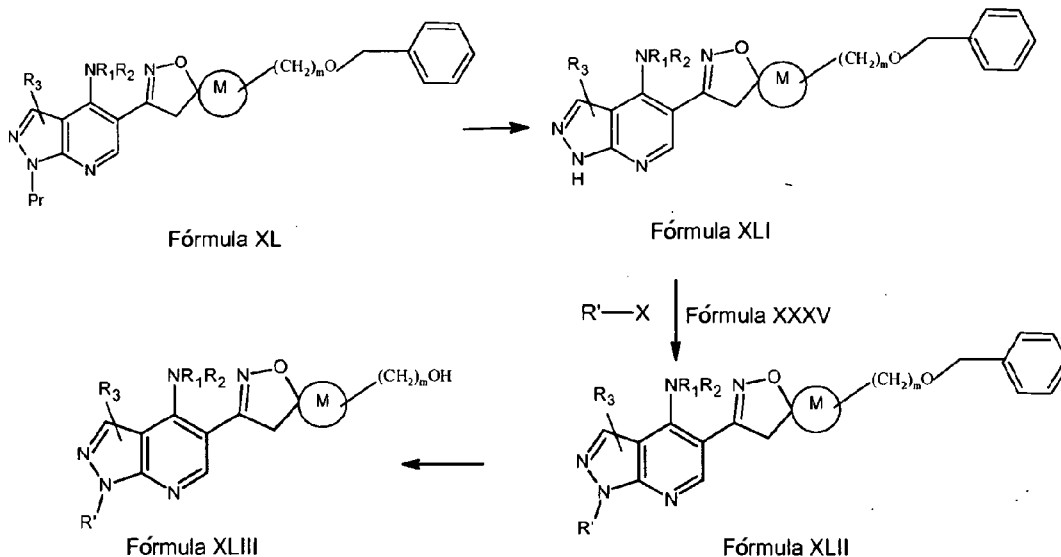
La desprotección de los compuestos de fórmula XXXVII para dar los compuestos de fórmula XXXVIII puede llevarse a cabo en presencia de uno o más ácidos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico o una mezcla o mezclas de los mismos en uno o más disolventes, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; o una mezcla o mezclas de los mismos.

La reacción de los compuestos de fórmula XXXVIII con los compuestos de fórmula XXX para dar los compuestos de fórmula XXXIX puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases inorgánicas, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, hidruros de metales alcalinos, por ejemplo, hidruro sódico o una mezcla o mezclas de los mismos o una o más bases orgánicas, por

ejemplo, trietilamina, N-etildiisopropilamina o una mezcla o mezclas de las mismas en uno o más disolventes, por ejemplo, nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo; hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; o una mezcla o mezclas de los mismos.

5

Esquema IX



10

Los compuestos de fórmulas XLI, XLII y XLIII pueden prepararse siguiendo el esquema IX. Por consiguiente, los compuestos de fórmula XL (en la que Pr es un grupo protector, por ejemplo, p-metoxibencilo, bencilo o 2-furanilmetilo) se desprotegen para dar los compuestos de fórmula XLI, que se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula XXXV (en la que X es tal como se ha definido anteriormente) para dar los compuestos de fórmula XLII, que finalmente se desbencilan para dar los compuestos de fórmula XLIII (en la que R' es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo y R₁, R₂, R₃, M y m son los mismos que se han definido anteriormente).

15

La desprotección de los compuestos de fórmula XL para dar los compuestos de fórmula XLI puede llevarse a cabo en presencia de nitrato cérico de amonio; o uno o más agentes oxidantes, por ejemplo, dióxido de selenio; o uno o más ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido trifluoroacético; o en condiciones de hidrogenación utilizando hidrógeno sobre paladio/carbono; en presencia opcional de uno o más disolventes, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; ésteres, por ejemplo, acetato de etilo; o una mezcla o mezclas de los mismos.

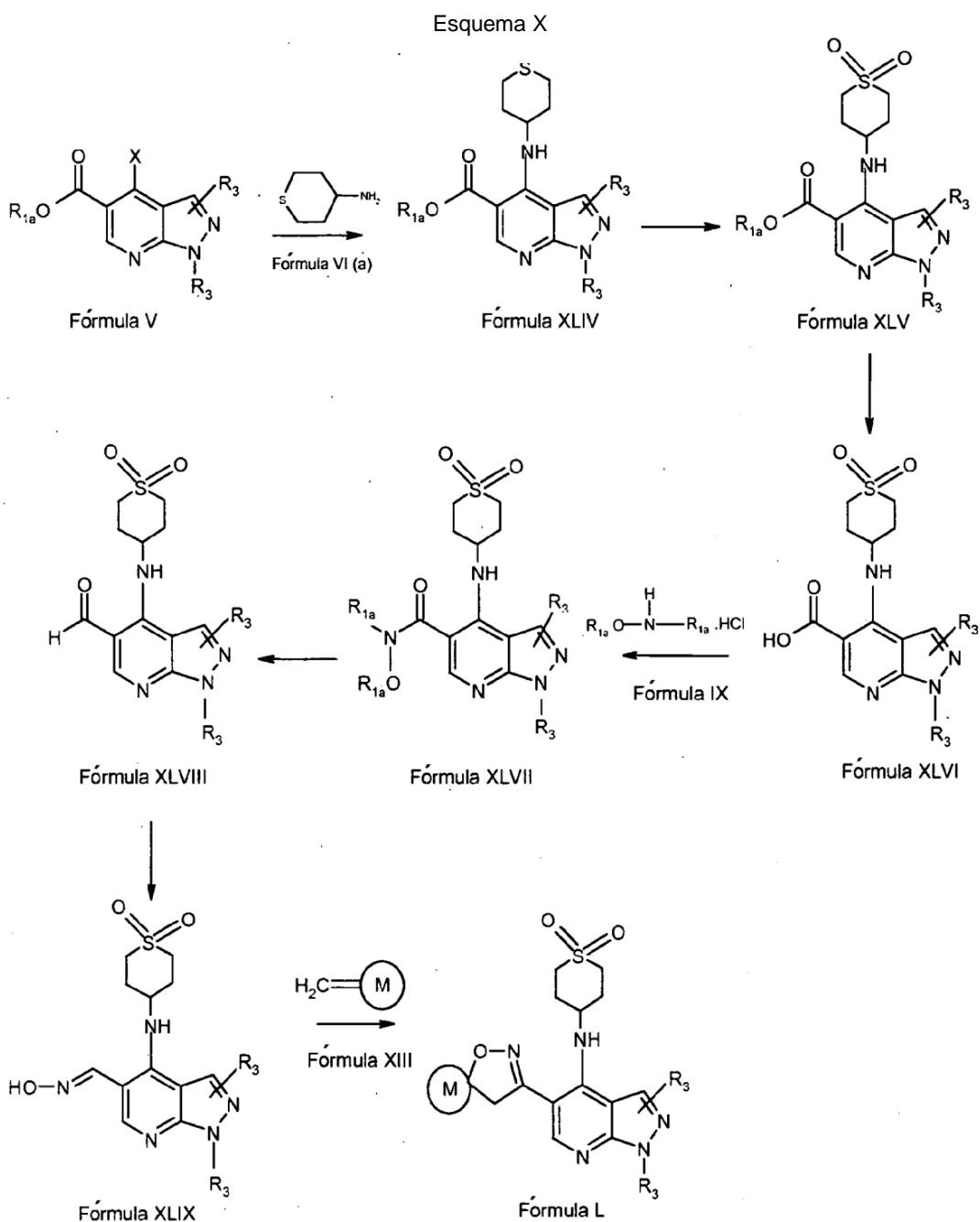
20

25

La reacción de los compuestos de fórmula XLI con los compuestos de fórmula XXXV para dar los compuestos de fórmula XLII puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases inorgánicas, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, hidruros de metales alcalinos, por ejemplo, hidruro sódico o una mezcla o mezclas de los mismos o una o más bases orgánicas, por ejemplo, trietilamina, N-etildiisopropilamina o una mezcla o mezclas de los mismos en uno o más disolventes, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; o una mezcla o mezclas de los mismos.

30

La desbencilación de los compuestos de fórmula XLII para dar los compuestos de fórmula XLIII puede llevarse a cabo en presencia de uno o más agentes desbencilantes, por ejemplo, paladio sobre carbono/hidrógeno, paladio sobre carbono con formiato de amonio, hidróxido de paladio o una mezcla o mezclas de los mismos, en uno o más disolventes, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; o una mezcla o mezclas de los mismos.



Los compuestos de fórmula L pueden prepararse siguiendo el esquema X. Por consiguiente, los compuestos de fórmula V (en la que X es halógeno y R_{1a} es alquilo) se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula VI (a) para dar los compuestos de fórmula XLIV, que al oxidarse dan los compuestos de fórmula XLV, que al hidrolizarse por acción de ésteres dan los compuestos de fórmula XLVI, que al reaccionar con los compuestos de fórmula IX (en la que R_{1a} es alquilo) dan los compuestos de fórmula XLVII, que, después de una reducción, dan los compuestos de fórmula XLVIII, que al reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina dan los compuestos de fórmula XLIX, que se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula XIII para dar los compuestos de fórmula L (en la que R_3 y M son los mismos que se han definido anteriormente).

La reacción de los compuestos de fórmula V con los compuestos de fórmula VI (a) para dar los compuestos de fórmula XLIV puede llevarse a cabo en uno o más disolventes, por ejemplo, nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo; cetonas, por ejemplo, acetona; alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; éteres, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; sulfóxidos, por ejemplo, dimetilsulfóxido; hidrocarburos, por ejemplo, hexano o tolueno; o una mezcla o mezclas de los mismos.

La reacción de los compuestos de fórmula V con los compuestos de fórmula VI (a) puede llevarse a cabo en presencia opcional de una o más bases, por ejemplo, trietilamina, piridina, *tert*-butóxido potásico, hidruro sódico o una mezcla o mezclas de las mismas.

5 La oxidación de los compuestos de fórmula XLIV para dar los compuestos de fórmula XLV puede llevarse a cabo en presencia de uno o más agentes oxidantes, por ejemplo, ácido *m*-cloroperbenzoico, oxona o peróxido de hidrógeno en uno o más disolventes, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; o una mezcla o mezclas de los mismos.

10 La hidrólisis por acción de ésteres de compuestos de fórmula XLV para dar los compuestos de fórmula XLVI puede llevarse a cabo en uno o más disolventes, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; o una mezcla de alcohol y agua.

15 La hidrólisis por acción de ésteres de compuestos de fórmula XLV puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases inorgánicas, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio o una mezcla o mezclas de las mismas.

20 La reacción de los compuestos de fórmula XLVI con los compuestos de fórmula IX para dar los compuestos de fórmula XLVII puede llevarse a cabo en presencia de uno o más reactivos de activación, por ejemplo, hidroxibenzotriazol, acetona oxima, 2-hidroxipiridina o una mezcla o mezclas de los mismos, y uno o más reactivos de acoplamiento, por ejemplo, clorhidrato de 1-metil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida, 1,3-diciclohexil carbodiimida o una mezcla o mezclas de los mismos en uno o más disolventes, por ejemplo, éteres, por ejemplo, éter dietílico o tetrahydrofurano; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; sulfóxidos, por ejemplo, dimetilsulfóxido; o una mezcla o mezclas de los mismos.

25 La reacción de los compuestos de fórmula XLVI con los compuestos de fórmula IX puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases, por ejemplo, N-metilmorfolina; N-etildiisopropilamina; 4-dialquilaminopiridinas, por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina; o una mezcla o mezclas de las mismas.

30 La reducción de los compuestos de fórmula XLVII para dar los compuestos de fórmula XLVIII puede llevarse a cabo en uno o más disolventes, por ejemplo, éteres, por ejemplo, éter dietílico o tetrahydrofurano; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; sulfóxidos, por ejemplo, dimetilsulfóxido; hidrocarburos, por ejemplo, hexano o tolueno; o una mezcla o mezclas de los mismos.

35 La reducción de los compuestos de fórmula XLVII puede llevarse a cabo en presencia de uno o más agentes reductores, por ejemplo, hidruro sódico de bis (2-metoxietoxi)aluminio (vitruro), hidruro de litio aluminio o una mezcla o mezclas de los mismos.

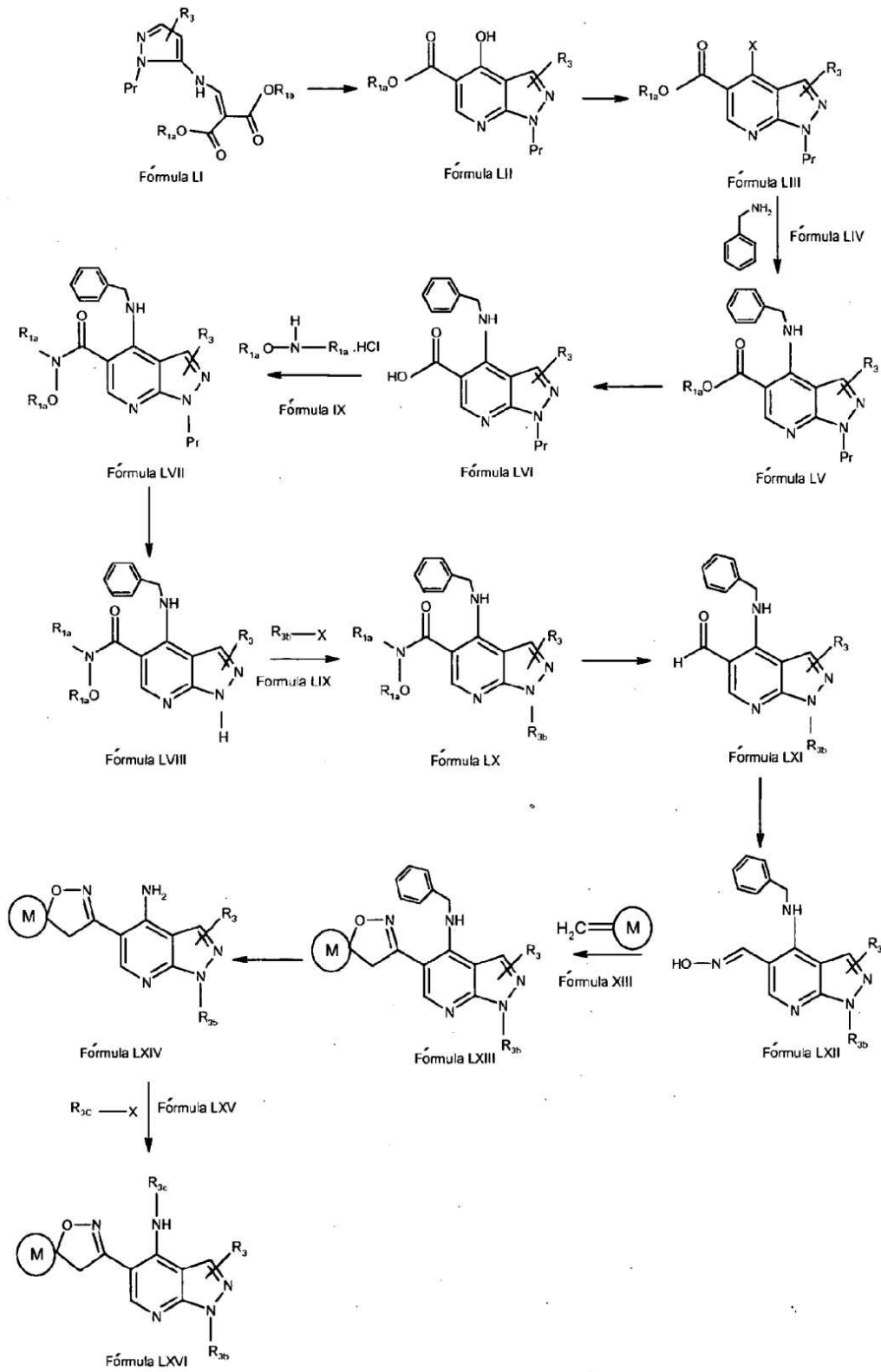
40 La reacción de los compuestos de fórmula XLVIII con clorhidrato de hidroxilamina para dar los compuestos de fórmula XLIX puede llevarse a cabo en presencia de acetato sódico en uno o más disolventes, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol o una mezcla o mezclas de los mismos.

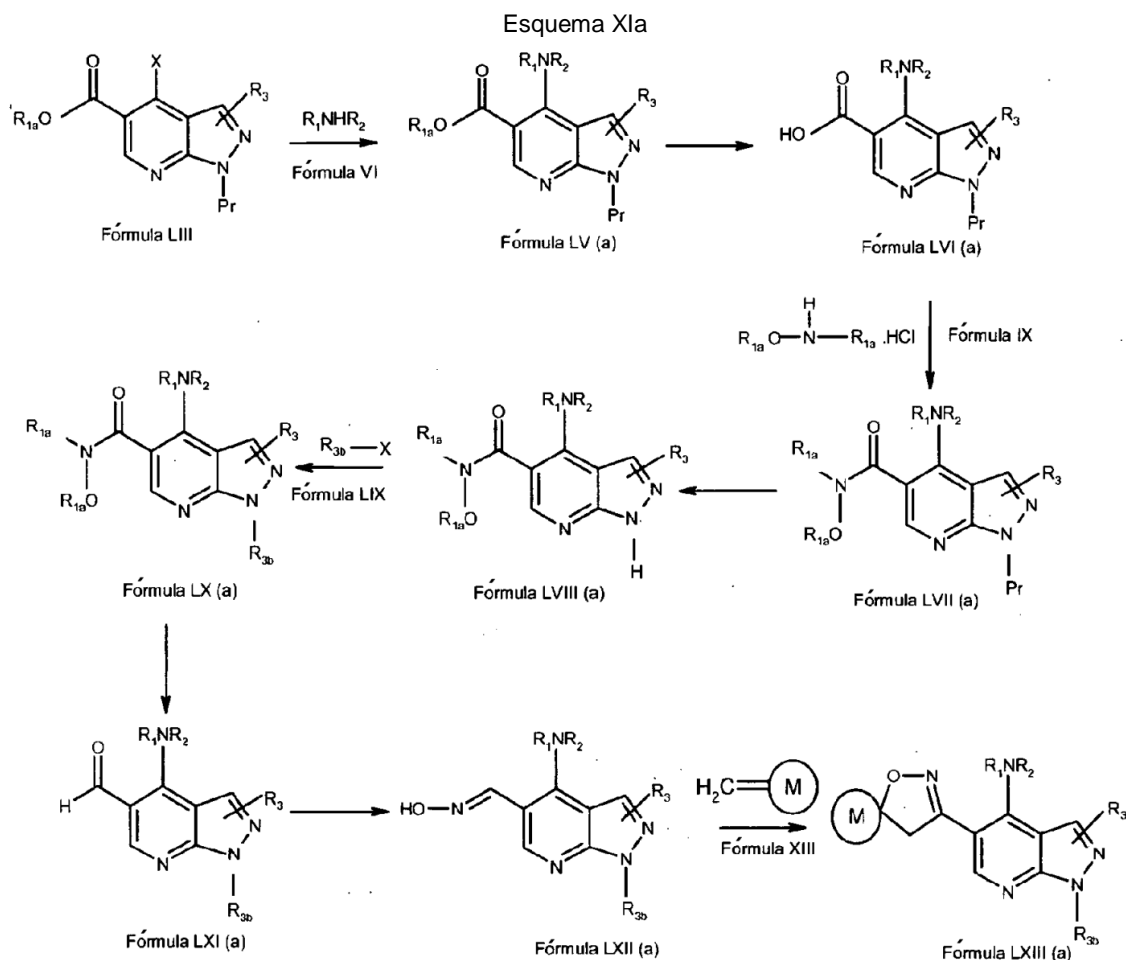
45 La reacción de los compuestos de fórmula XLIX con los compuestos de fórmula XIII para dar los compuestos de fórmula L puede llevarse a cabo en presencia de uno o más agentes halogenantes, por ejemplo, hipoclorito sódico, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o una mezcla o mezclas de los mismos, en uno o más disolventes, por ejemplo, nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo; cetonas, por ejemplo, acetona; alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; éteres, por ejemplo, éter dietílico o tetrahydrofurano; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; sulfóxidos, por ejemplo, dimetilsulfóxido; hidrocarburos, por ejemplo, hexano o tolueno; hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; o una mezcla o mezclas de los mismos.

50 La reacción de los compuestos de fórmula XLIX con los compuestos de fórmula XIII puede llevarse a cabo en presencia opcional de una o más bases, por ejemplo, trietilamina, trimetilamina o una mezcla o mezclas de las mismas.

55

Esquema XI





Los compuestos de fórmula LXVI pueden prepararse siguiendo el esquema XI. Por consiguiente, los compuestos de fórmula LI (en la que R_{1a} es alquilo y Pr es un grupo protector, por ejemplo, p-metoxibencilo, bencilo o 2-furanilmetilo) al calentarlos dan los compuestos de fórmula LII, que al reaccionar con oxihaluro fosforoso dan los compuestos de fórmula LIII (en la que X es un halógeno), que al reaccionar con los compuestos de fórmula LIV dan los compuestos de fórmula LV, que al hidrolizarse por acción de ésteres dan los compuestos de fórmula LVI, que al reaccionar con los compuestos de fórmula IX (en la que R_{1a} es el mismo que se ha definido anteriormente) dan los compuestos de fórmula LVII, que, después de la desprotección, dan los compuestos de fórmula LVIII, que al reaccionar con los compuestos de fórmula LIX (en la que X es halógeno) dan los compuestos de fórmula LX, que, después de una reducción, dan los compuestos de fórmula LXI, que al reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina dan los compuestos de fórmula LXII, que al reaccionar con los compuestos de fórmula XIII dan los compuestos de fórmula LXIII, que después de la desprotección dan los compuestos de fórmula LXIV, que finalmente se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula LXV (en la que X es halógeno) para dar los compuestos de fórmula LXVI (en la que R_{3b} es alquilo o cicloalquilo, R_{3c} es arilo o heteroarilo y R_3 y M son los mismos que se han definido anteriormente).

Los compuestos de fórmula LXIII (a) pueden prepararse siguiendo el esquema XI a. Por consiguiente, los compuestos de fórmula LIII (en la que X es halógeno, R_{1a} es alquilo y Pr es un grupo protector, por ejemplo, p-metoxibencilo, bencilo o 2-furanilmetilo) al reaccionar con los compuestos de fórmula VI dan los compuestos de fórmula LV (a), que al hidrolizarse por acción de ésteres dan los compuestos de fórmula LVI (a), que al reaccionar con los compuestos de fórmula IX (en la que R_{1a} es el mismo que se ha definido anteriormente) dan los compuestos de fórmula LVII (a), que después de la desprotección dan los compuestos de fórmula LVIII (a), que al reaccionar con los compuestos de fórmula LIX (en la que X es halógeno) dan los compuestos de fórmula LX (a), que después de una reducción dan los compuestos de fórmula LXI (a), que al reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina dan los compuestos de fórmula LXII (a), que finalmente se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula XIII para dar los compuestos de fórmula LXIII (a) (en la que R_{3b} es alquilo o cicloalquilo y R_1 , R_2 , R_3 y M son los mismos que se han definido anteriormente).

Los compuestos de fórmula LII pueden prepararse mediante calentamiento de los compuestos de fórmula LI en uno o más disolventes, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol en presencia de un

medio de elevado punto de ebullición, por ejemplo, éter difenílico, dimetilsulfóxido o una mezcla o mezclas de los mismos.

5 Los compuestos de fórmula LIII pueden prepararse mediante la reacción de los compuestos de fórmula LII con oxihaluro fosforoso, por calentamiento.

10 La reacción de los compuestos de fórmula LIII con los compuestos de fórmula LIV o los compuestos de fórmula VI para dar los compuestos de fórmula LV o los compuestos de fórmula LV (a), respectivamente puede llevarse a cabo en uno o más disolventes, por ejemplo, nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo; cetonas, por ejemplo, acetona; alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; éteres, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; sulfóxidos, por ejemplo, dimetilsulfóxido; hidrocarburos, por ejemplo, hexano o tolueno; o una mezcla o mezclas de los mismos.

15 La reacción de los compuestos de fórmula LIII con los compuestos de fórmula LIV o los compuestos de fórmula VI puede llevarse a cabo en presencia opcional de una o más bases, por ejemplo, trietilamina, piridina, *tert*-butóxido potásico, hidruro sódico o una mezcla o mezclas de las mismas.

20 La hidrólisis por acción de ésteres de los compuestos de fórmula LV o los compuestos de fórmula LV (a) para dar los compuestos de fórmula LVI o los compuestos de fórmula LVI (a), respectivamente puede llevarse a cabo en uno o más disolventes, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; o una mezcla de alcohol y agua.

25 La hidrólisis por acción de ésteres de los compuestos de fórmula LV o los compuestos de fórmula LV (a) puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases inorgánicas, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio o una mezcla o mezclas de los mismos.

30 La reacción de los compuestos de fórmula LVI o los compuestos de fórmula LVI (a) con los compuestos de fórmula IX para dar los compuestos de fórmula LVII o los compuestos de fórmula LVII (a), respectivamente puede llevarse a cabo en presencia de uno o más reactivos de activación, por ejemplo, hidroxibenzotriazol, acetona oxima, 2-hidroxipiridina o una mezcla o mezclas de los mismos, y uno o más reactivos de acoplamiento, por ejemplo, clorhidrato de 1-metil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, 1,3-diciclohexilcarbodiimida o una mezcla o mezclas de los mismos en uno o más disolventes, por ejemplo, éteres, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; sulfóxidos, por ejemplo, dimetilsulfóxido; o una mezcla o mezclas de los mismos.

35 La reacción de los compuestos de fórmula LVI o los compuestos de fórmula LVI (a) con los compuestos de fórmula IX puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases, por ejemplo, N-metilmorfolina; N-etildiisopropilamina; 4-dialquilaminopiridinas, por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina; o una mezcla o mezclas de las mismas.

40 La desprotección de los compuestos de fórmula LVII o los compuestos de fórmula LVII (a) para dar los compuestos de fórmula LVIII o los compuestos de fórmula LVIII (a), respectivamente puede llevarse a cabo en presencia de uno o más ácidos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico o una mezcla o mezclas de los mismos en uno o más disolventes, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; o una mezcla o mezclas de los mismos.

50 La reacción de los compuestos de fórmula LVIII o los compuestos de fórmula LVIII (a) con compuestos de fórmula LIX para dar los compuestos de fórmula LX o los compuestos de fórmula LX (a), respectivamente puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases inorgánicas, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo, carbonato sódico o carbonato potásico, hidruros de metales alcalinos, por ejemplo, hidruro sódico o una mezcla o mezclas de las mismas o una o más bases orgánicas, por ejemplo, trietilamina, N-etildiisopropilamina o una mezcla o mezclas de las mismas en uno o más disolventes, por ejemplo, nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo; hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; o una mezcla o mezclas de los mismos.

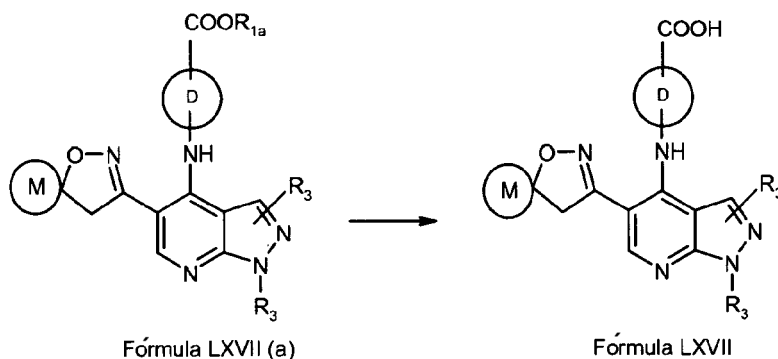
55 La reducción de los compuestos de fórmula LX o los compuestos de fórmula LX (a) para dar los compuestos de fórmula LXI o los compuestos de fórmula LXI (a), respectivamente puede llevarse a cabo en uno o más disolventes, por ejemplo, éteres, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; sulfóxidos, por ejemplo, dimetilsulfóxido; hidrocarburos, por ejemplo, hexano o tolueno; o una mezcla o mezclas de los mismos.

60 La reducción de los compuestos de fórmula LX o los compuestos de fórmula LX (a) puede llevarse a cabo en presencia de uno o más agentes reductores, por ejemplo, hidruro sódico de bis (2-metoxietoxi)aluminio (vitruro), hidruro de litio aluminio o una mezcla o mezclas de los mismos.

65

- 5 La reacción de los compuestos de fórmula LXI o los compuestos de fórmula LXI (a) con clorhidrato de hidroxilamina para dar los compuestos de fórmula LXII o los compuestos de fórmula LXII a, respectivamente puede llevarse a cabo en presencia de acetato sódico en uno o más disolventes, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol o una mezcla o mezclas de los mismos.
- 10 La reacción de los compuestos de fórmula LXII o los compuestos de fórmula LXII (a) con los compuestos de fórmula XIII para dar los compuestos de fórmula LXIII o los compuestos de fórmula LXIII (a), respectivamente puede llevarse a cabo en presencia de uno o más agentes halogenantes, por ejemplo, hipoclorito sódico, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o una mezcla o mezclas de los mismos, en uno o más disolventes, por ejemplo, nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo; cetonas, por ejemplo, acetona; alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; éteres, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; sulfóxidos, por ejemplo, dimetilsulfóxido; hidrocarburos, por ejemplo, hexano o tolueno; hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; o una mezcla o mezclas de los mismos.
- 15 La reacción de los compuestos de fórmula LXII o los compuestos de fórmula LXII (a) con los compuestos de fórmula XIII puede llevarse a cabo en presencia opcional de una o más bases, por ejemplo, trietilamina, trimetilamina o una mezcla o mezclas de las mismas.
- 20 La desprotección de los compuestos de fórmula LXIII para dar los compuestos de fórmula LXIV puede llevarse a cabo en presencia de paladio sobre carbono/hidrógeno, hidróxido de paladio/carbono con hidrógeno, formiato de amonio/paladio sobre carbono, en uno o más disolventes, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; o una mezcla o mezclas de los mismos.
- 25 La reacción de los compuestos de fórmula LXIV con los compuestos de fórmula LXV para dar los compuestos de fórmula LXVI puede llevarse a cabo en presencia de uno o más catalizadores de metales de transición, por ejemplo, tris(dibencilidina)acetona)dipaladio(0), acetato de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), tetrakis(metildifenilfosfina) paladio(0), trans-diclorobis(metildifenilfosfina)paladio(II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), bis[1,2-bis(difenilfosfino)etano]paladio(0), yoduro de cobre (I), óxido cuproso, bromuro cuproso, cloruro cuproso o una mezcla o mezclas de los mismos.
- 30 La reacción de los compuestos de fórmula LXIV con los compuestos de fórmula LXV puede llevarse a cabo en presencia de uno o más ligandos de fosfina, por ejemplo, xantfos, 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno, éter 2,2'-bis(difenilfosfino) difenílico (DPEfos), cloruro de bis(trietilfosfina)níquel (II), (R,S)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, (S)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, (R)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo o una mezcla o mezclas de los mismos.
- 35 La reacción de los compuestos de fórmula LXIV con los compuestos de fórmula LXV puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases, por ejemplo, aminas, por ejemplo, N-etildisopropilamina, trietilamina o dimetilaminopiridina, alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo, *tert*-butóxido sódico, *tert*-butóxido potásico, metóxido sódico, metóxido de litio, metóxido potásico o metóxido de cesio, hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido potásico o hidróxido de cesio, haluros de metales alcalinos, por ejemplo, fluoruro potásico, carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio o una mezcla o mezclas de las mismas.
- 40 La reacción de los compuestos de fórmula LXIV con los compuestos de fórmula LXV puede llevarse a cabo en uno o más disolventes, por ejemplo, éteres, por ejemplo, dioxano o tetrahidrofurano, amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; sulfóxidos, por ejemplo, dimetilsulfóxido; hidrocarburos, por ejemplo, hexano o tolueno; o una mezcla o mezclas de los mismos.
- 45
- 50

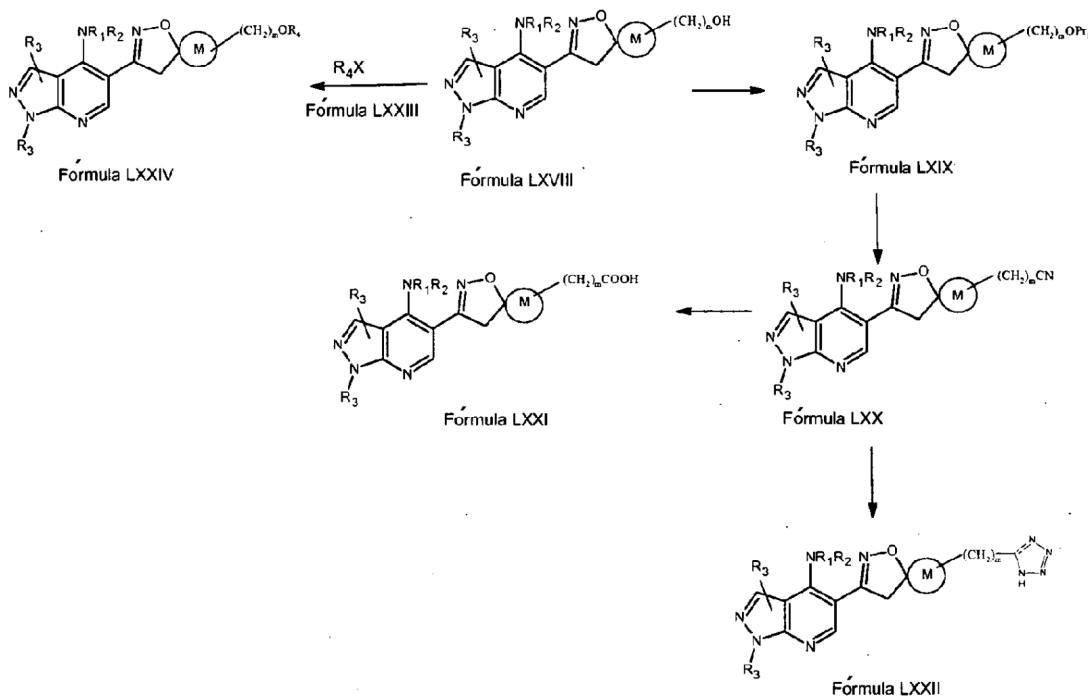
Esquema XII



5 Los compuestos de fórmula LXVII pueden prepararse siguiendo el esquema XII. Por consiguiente, la hidrólisis por acción de ésteres de los compuestos de fórmula LXVII (a) (en la que R_{1a} es alquilo) da los compuestos de fórmula LXVII (en la que R₃ y M son los mismos que se han definido anteriormente y el anillo D es un anillo ciclobutilo o ciclohexilo).

10 La hidrólisis por acción de ésteres de los compuestos de fórmula LXVII (a) para dar los compuestos de fórmula LXVII puede llevarse a cabo en presencia de uno o más ácidos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico o una mezcla o mezclas de los mismos en uno o más disolventes, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; o una mezcla o mezclas de los mismos.

Esquema XIII



15 Los compuestos de fórmulas LXX, LXXI, LXXII y LXXIV pueden prepararse siguiendo el esquema XIII. Por consiguiente, los compuestos de fórmula LXXIII se

20 (a) protegen para dar los compuestos de fórmula LXXIX (en la que Pr₁ es un grupo protector, por ejemplo, tosilato, mesilato o triflato) que al reaccionar con cianuro sódico dan los compuestos de fórmula LXX, que después de la

(i) hidrólisis dan los compuestos de fórmula LXXI (en la que R₁, R₂, R₃, m y M son los mismos que se han definido anteriormente).

25 (ii) ciclación dan los compuestos de fórmula LXXII (en la que R₁, R₂, R₃, m y M son los mismos que se han definido anteriormente).

(b) hacen reaccionar con los compuestos de fórmula LXXIII (en la que X es halógeno) para dar los compuestos de fórmula LXXIV (en la que R₁, R₂, R₃, R₄, m y M son los mismos que se han definido anteriormente).

5 La protección de los compuestos de fórmula LXVIII para dar los compuestos de fórmula LXIX puede llevarse a cabo con uno o más reactivos de protección, por ejemplo, cloruro de p-toluensulfonilo, cloruro de metilsulfonilo o trifluorocloruro de metansulfonilo en uno o más disolventes, por ejemplo, éteres, por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano o éter dietílico; hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; o una mezcla o mezclas de los mismos.

10 La protección de los compuestos de fórmula LXVIII para dar los compuestos de fórmula LXIX puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases, por ejemplo, trietilamina, trimetilamina o una mezcla o mezclas de las mismas.

15 La reacción de los compuestos de fórmula LXIX con cianuro sódico para dar los compuestos de fórmula LXX puede llevarse a cabo en presencia de uno o más disolventes, por ejemplo, amidas, por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida o una mezcla o mezclas de los mismos.

20 La hidrólisis de los compuestos de fórmula LXX para dar los compuestos de fórmula LXXI puede llevarse a cabo en uno o más disolventes, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; o una mezcla de alcohol y agua.

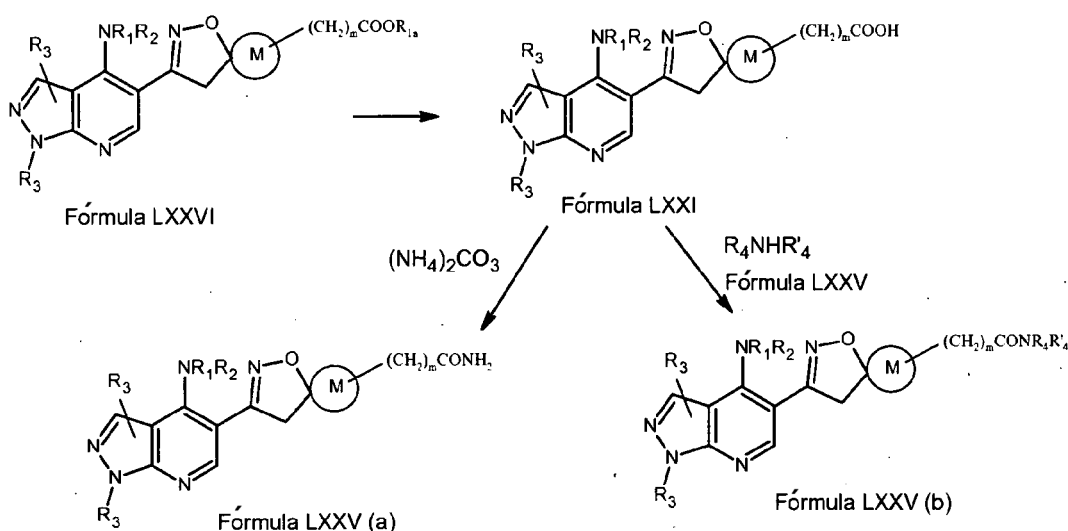
25 La hidrólisis de los compuestos de fórmula LXX puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases inorgánicas, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio o una mezcla o mezclas de las mismas.

30 La ciclación de los compuestos de fórmula LXX para dar los compuestos de fórmula LXXII puede llevarse a cabo en presencia de azida sódica y clorhidrato de trietilamina en uno o más disolventes, por ejemplo, amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; sulfóxidos, por ejemplo, dimetilsulfóxido; hidrocarburos, por ejemplo, hexano o tolueno; o una mezcla o mezclas de los mismos.

35 La reacción de los compuestos de fórmula LXVIII con los compuestos de fórmula LXXIII para dar los compuestos de fórmula LXXIV puede llevarse a cabo en presencia de uno o más hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio, carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo, t-butoxido potásico, hidruros de metales alcalinos, por ejemplo, hidruro sódico o una mezcla o mezclas de los mismos en uno o más disolventes, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; éteres, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; agua; o una mezcla o mezclas de los mismos.

40

Esquema XIV



45 Los compuestos de fórmulas LXXI, LXXV (a) y LXXV (b) pueden prepararse siguiendo el esquema XIV. Por consiguiente, los compuestos de fórmula LXXVI (en la que R_{1a} es alquilo) al hidrolizarse por acción de ésteres dan compuestos de fórmula LXXI, que se hacen reaccionar con carbonato de amonio o los compuestos de fórmula LXXV para dar los compuestos de fórmula LXXV (a) (en la que R₁, R₂, R₃, m y M son los mismos que se han definido

anteriormente) o los compuestos de fórmula LXXV (b) (en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R'₄, m y M son los mismos que se han definido anteriormente), respectivamente.

5 La hidrólisis por acción de ésteres de los compuestos de fórmula LXXVI para dar los compuestos de fórmula LXXI puede llevarse a cabo en uno o más disolventes, por ejemplo, agua; éteres, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano; alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; o una mezcla o mezclas de los mismos.

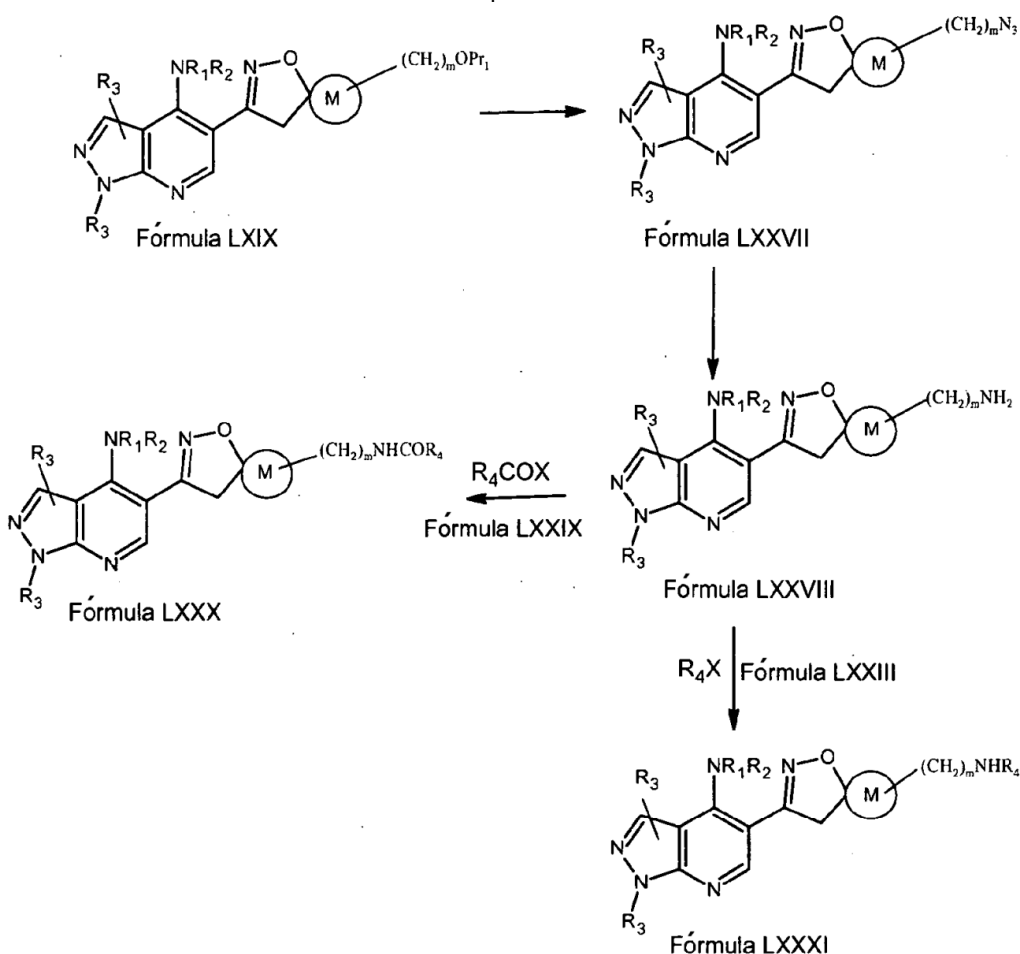
10 La hidrólisis por acción de ésteres de los compuestos de fórmula LXXVI puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases inorgánicas, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio o una mezcla o mezclas de las mismas.

15 La reacción de los compuestos de fórmula LXXI con carbonato de amonio o los compuestos de fórmula LXXV para dar los compuestos de fórmula LXXV (a) o los compuestos de fórmula LXXV (b), respectivamente puede llevarse a cabo en presencia de uno o más reactivos de activación, por ejemplo, hidroxibenzotriazol, acetona oxima, 2-hidroxipiridina o una mezcla o mezclas de los mismos, y uno o más reactivos de acoplamiento, por ejemplo, clorhidrato de 1-metil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida, 1,3-diciclohexil carbodiimida o una mezcla o mezclas de los mismos en uno o más disolventes, por ejemplo, éteres, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; sulfóxidos, por ejemplo, dimetilsulfóxido o una mezcla o mezclas de los mismos.

20 La reacción de los compuestos de fórmula LXXI con carbonato de amonio o los compuestos de fórmula LXXV puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases, por ejemplo, N-metilmorfolina; N-etildiisopropilamina; 4-dialquilaminopiridinas, por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina; o una mezcla o mezclas de las mismas.

25

Esquema XV



30 Los compuestos de fórmulas LXXVIII, LXXX y LXXXI pueden prepararse siguiendo el esquema XV. Por consiguiente, los compuestos de fórmula LXIX (en la que Pr₁ es un grupo protector, por ejemplo, tosilato, mesilato o triflato) al reaccionar con azida sódica dan los compuestos de fórmula LXXVII, que después de una reducción dan los compuestos de fórmula LXXVIII, que al reaccionar con

(a) los compuestos de fórmula LXXIX (en la que X es halógeno) dan los compuestos de fórmula LXXX (en la que R₁, R₂, R₃, R₄, m y M son los mismos que se han definido anteriormente).

5 (b) los compuestos de fórmula LXXIII (en la que X es halógeno) dan los compuestos de fórmula LXXXI (en la que R₁, R₂, R₃, R₄, m y M son los mismos que se han definido anteriormente).

10 La reacción de los compuestos de fórmula LXIX con azida sódica para dar los compuestos de fórmula LXXVII puede llevarse a cabo en uno o más disolventes, por ejemplo, amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; sulfóxidos, por ejemplo, dimetilsulfóxido o una mezcla o mezclas de los mismos.

15 La reducción de los compuestos de fórmula LXXVII para dar los compuestos de fórmula LXXVIII puede llevarse a cabo en presencia de uno o más agentes reductores, por ejemplo, borohidruro sódico, borohidruro de litio, hidruro de litio aluminio o hidrógeno en presencia de paladio/carbono en uno o más disolventes, por ejemplo, éteres, por ejemplo, éter dietílico, dioxano o tetrahidrofurano; alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o butanol; o una mezcla o mezclas de los mismos.

20 La reacción de los compuestos de fórmula LXXVIII con los compuestos de fórmula LXXIX o fórmula LXXIII para dar los compuestos de fórmula LXXX o los compuestos de fórmula LXXXI, respectivamente puede llevarse a cabo en presencia de una o más bases inorgánicas, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, hidruros de metales alcalinos, por ejemplo, hidruro sódico o una mezcla o mezclas de los mismos o una o más bases orgánicas, por ejemplo, trietilamina, N-etildisopropilamina o una mezcla o mezclas de las mismas en uno o más disolventes, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo; amidas, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida; o una mezcla o mezclas de los mismos.

25 Los compuestos de fórmula la pueden prepararse siguiendo los métodos que se dan a conocer en el documento WO 2007/031977.

30 En los esquemas anteriores, donde se mencionan los disolventes, bases, ácidos, agentes reductores, agentes oxidantes, reactivos de activación, reactivos de acoplamiento, agentes halogenantes, catalizadores de metales de transición, ligandos de fosfina, agentes mesilantes, catalizadores ácidos de Lewis, agentes desbencilantes, agentes protectores etc., debe entenderse que pueden utilizarse otros disolventes, bases, ácidos, agentes reductores, agentes oxidantes, reactivos de activación, reactivos de acoplamiento, agentes halogenantes, catalizadores de metales de transición, ligandos de fosfina, agentes mesilantes, catalizadores ácidos de Lewis, agentes desbencilantes, agentes protectores, etc., conocidos por los expertos en la materia. Análogamente, la temperatura y duración de la reacción pueden ajustarse según las necesidades deseadas.

40 Una lista ilustrativa de intermedios incluye los que se enumeran a continuación:

- 45 - 4-(Ciclohexilamino)-1-etil-*N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida (Intermedio No. 1),
- 1-Etil-*N*-metoxi-*N*-metil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida (Intermedio No. 2),
- 50 - 1-Etil-4-[(4-hidroxiciclohexil)amino]-*N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida (Intermedio No. 3),
- 4-(Ciclopropilamino)-1-etil-*N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida (Intermedio No. 4),
- 4-(Ciclopropilamino)-*N*-metoxi-*N*-1,3-trimetil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida (Intermedio No. 5),
- 4-(Ciclopentilamino)-1-etil-*N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida (Intermedio No. 6),
- 55 - 4-(Ciclopentilamino)-*N*-metoxi-*N*-1,3-trimetil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida (Intermedio No. 7),
- 4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído (Intermedio No. 8),
- 1-Etil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído (Intermedio No. 9),
- 60 - 1-Etil-4-[(4-hidroxiciclohexil)amino]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído (Intermedio No. 10),
- 4-Ciclopropilamino-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído (Intermedio No.11),
- 4-Ciclopropilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído (Intermedio No. 12),
- 65 - 4-(Ciclopentilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído (Intermedio No. 13),

- 4-(Ciclopentilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído (Intermedio No. 14),
- 4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído oxima (Intermedio No. 15),
- 5 - 1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído oxima (Intermedio No. 16),
- 1-Etil-4-[(4-hidroxiciclohexil)amino]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído oxima (Intermedio No. 17),
- 10 - 4-Ciclopropilamino-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído oxima (Intermedio No. 18),
- 4-(Ciclopropilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído oxima (Intermedio No. 19),
- 4-(Ciclopentilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído oxima (Intermedio No. 20),
- 15 - 4-(Ciclopentilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído oxima (Intermedio No. 21),
- 4-[(1-Etil-5-[metoxi(metil)carbamoil]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il)amino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo ((Intermedio No. 22),
- 20 - 1-Etil-*N*-metoxi-4-[(3-metoxifenil)amino]-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida (Intermedio No. 23),
- 4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-*N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida (Intermedio No. 24),
- 25 - 4-(Bencilamino)-1-etil-*N*-Metoxi-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida (Intermedio No. 25),
- 1-Etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído (Intermedio No. 26),
- 30 - 4-[(1-etil-5-formil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il)*amino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio No. 27),
- 4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído (Intermedio No. 28),
- 35 - 4-(Bencilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído (Intermedio No. 29),
- 1-Etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído oxima (Intermedio No. 30),
- 4-(Bencilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído oxima (Intermedio No. 31),
- 40 - 4-[(1-Etil-5-[(*E*)-(hidroxiimino)metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il)amino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio No. 32),
- 4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído oxima (Intermedio No. 33),
- 45

Una lista ilustrativa de compuestos incluye los que se enumeran a continuación:

- 50 - *N*-ciclohexil-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 1),
- *N*-ciclohexil-1-etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 2),
- *N*-ciclohexil-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 3),
- 55 - *N*-ciclohexil-1-etil-5-(1-oxa-7-tia-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 4),
- *N*-ciclohexil-1-etil-5-(7-oxido-1-oxa-7-tia-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 5),
- 60 - *N*-ciclohexil-1-etil-5-(5-oxa-2-tia-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 6),
- 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 7),
- 65

ES 2 382 715 T3

- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 8),
- 5 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 9),
- 4-{{1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino}ciclohexanol (Compuesto No. 10),
- 10 - 4-{{1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino}ciclohexanol (Compuesto No. 11),
- *N*-ciclohexil-5-(1,7-dioxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 12),
- 15 - 4-{{1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino}ciclohexanol (Compuesto No. 13),
- *N*-ciclohexil-5-(2,2-dioxido-5-oxa-2-tia-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 14),
- 20 - 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto No. 15),
- 25 - 4-{{1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino}ciclohexanona (Compuesto No. 16),
- 4-{{1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino}ciclohexanona oxima (Compuesto No. 17),
- 30 - Sal de clorhidrato de *N*-ciclohexil-1-etil-5-(1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 18),
- 35 - 4-{{1-Etil-5-(1,9,12-trioxa-2-azadiespiro[4.2.4.2]tetradec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino}ciclohexanol (Compuesto No. 19),
- 4-{{1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino}ciclohexanona (Compuesto No. 20),
- 40 - 4-{{1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino}ciclohexanona (Compuesto No. 21),
- 3-{1-Etil-4-[(4-hidroxiciclohexil)amino]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ona (Compuesto No. 22),
- 45 - *N*-ciclohexil-5-[8-(2,2-dimetilpropanoil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 23),
- 50 - *N*-ciclohexil-1-etil-5-{8-[(trifluorometil)sulfonil]-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-3-il}-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 24),
- *N*-ciclohexil-1-etil-5-[8-(etilsulfonil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 25),
- 55 - *N*-ciclohexil-5-[8-(ciclopropilmetil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 26),
- 5-(8-Acetil-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-ciclohexil-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 27),
- 60 - *N*-ciclohexil-5-(2,5-dioxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 28),
- *N*-ciclopropil-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 29),
- 65 - *N*-ciclopropil-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 30),

- *N*-ciclopropil-1-etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 31),
- 5 - *N*-ciclopentil-1,3-dimetil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 32),
- *N*-ciclopentil-1,3-dimetil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 33),
- 10 - *N*-ciclopentil-1,3-dimetil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 34),
- *N*-ciclopropil-1,3-dimetil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 35),
- 15 - *N*-ciclopropil-1,3-dimetil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 36),
- *N*-ciclopropil-1,3-dimetil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 37),
- 20 - *N*-ciclopentil-1-etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 38),
- *N*-ciclopentil-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 39),
- 25 - *N*-ciclopentil-5-(1,7-dioxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 40),
- 1-(4-Metoxibencil)-*N*-(3-metoxifenil)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 41),
- 30 - (cis o trans) 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Compuesto No. 42),
- 35 - (trans o cis) 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Compuesto No. 43),
- 5-[2-(Benciloxi)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-etil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 44),
- 40 - (cis o trans) 3-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Compuesto No. 45),
- 3-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ona (Compuesto No. 46),
- 45 - 7-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-carbonitrilo (Compuesto No. 47),
- 50 - 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carbonitrilo (Compuesto No. 48),
- 5-(5-Oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 49),
- 55 - 1-Metil-5-(5'-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 50),
- 5-(1-Oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 51),
- 60 - 1-Etil-*N*-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 52),
- 65 - *N*-(1-acetilpiperidin-4-il)-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 53),

ES 2 382 715 T3

- *N*-(1-acetilpiperidin-4-il)-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 54),
- 5 - 1-(4-Metoxibencil)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5-(1,9,12-trioxa-2-azadiespiro[4.2.4.2]tetradec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 55),
- 5-(5-Oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 56),
- 10 - 7-[1-(4-Metoxibencil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carbonitrilo (Compuesto No. 57),
- 1-(Ciclopropilmetil)-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 58),
- 15 - 1-Butil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 59),
- 20 - 1-(1-Metiletil)-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 60),
- 5-(5-Oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-propil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 61),
- 25 - 5-(1-Oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 62),
- *N*-(1-Ciclopentilpiperidin-4-il)-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 63),
- 30 - *N*-(1-butilpiperidin-4-il)-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 64),
- 35 - 2-(4-[[1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino)piperidin-1-il)etanol (Compuesto No. 65),
- *N*[[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 66),
- 40 - 1-Etil-*N*[[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 67),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-(1-propilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 68),
- 45 - *N*-(1-ciclopentilpiperidin-4-il)-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 69),
- 50 - 1-Etil-*N*[[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 70),
- 1-Ciclopentil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 71),
- 55 - 1-(Ciclopropilmetil)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 72),
- 1-(1-Metiletil)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 73),
- 60 - 5-(1-Oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-propil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 74),
- 65 - 1-Ciclopentil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 75),

- 1-(Ciclopropilmetil)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 76),
- 5 - 1-(1-Metiletil)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 77),
- 5-(1-Oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1-propil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 78),
- 10 - 1-Metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 79),
- *N*-Ciclohexil-1-etil-5-(1,9,12-trioxa-2-azadiespiro[4.2.4.2]tetradec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 80),
- 15 - 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ona (Compuesto No. 81),
- 20 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-piperidin-4-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 82),
- 4-[1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto No. 83),
- 25 - 1-Etil-*N*-(1-etilpiperidin-4-il)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 84),
- 1-Etil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 85),
- 30 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-piperidin-4-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 86),
- 35 - 4-{{1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto No. 87),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(1-propilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 88),
- 40 - *N*-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 89),
- 45 - 2-(4-{{1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino}piperidin-1-il)etanol (Compuesto No. 90),
- *N*-ciclohexil-1-(4-metoxibencil)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 91),
- 50 - 3-[1-(4-Metoxibencil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ona (Compuesto No. 92),
- 7-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-ol (Compuesto No. 93),
- 55 - 1-Etil-*N*-(3-metoxifenil)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 94),
- 60 - Ácido (cis o trans) 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 95),
- Ácido (trans o cis) 3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 96),
- 65 - 5-{2-[(Benciloxi)metil]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il}-1-(4-metoxibencil)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 97),

ES 2 382 715 T3

- (trans o cis) 3-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Compuesto No. 98),
- 5 - Ácido 7-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxílico (Compuesto No. 99),
- 1-(4-Metoxibencil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 100),
- 10 - 5-(1-Oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 101),
- 1-(4-Metoxibencil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 102),
- 15 - 5-{2-[(Benciloxi)metil]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il}-1-etil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 103),
- 7-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il}metanol (Compuesto No. 104),
- 20 - Ácido 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxílico (Compuesto No. 105),
- 25 - cis o trans 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 106),
- (trans o cis) 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 107),
- 30 - (cis o trans) 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 108),
- (trans o cis) 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 109),
- 35 - 1-(4-Metoxibencil)-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 110),
- 40 - 5-[2-(Benciloxi)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-(4-metoxibencil)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 111),
- (cis o trans) 3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de etilo (Compuesto No. 112),
- 45 - (trans o cis) 3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de etilo (Compuesto No. 113),
- *N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina ((Compuesto No. 114),
- 50 - Ácido 3-[[1-etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino)ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 115),
- 55 - Ácido 3-[[1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino)ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 116),
- Ácido 3-[[1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino)ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 117),
- 60 - 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo (Compuesto No. 118),
- Ácido 3-[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 119),
- 65

- 3-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo (Compuesto No. 120),
- 5 - 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-ol (Compuesto No. 121),
- 7-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-ol (Compuesto No. 122),
- 10 - 7-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 123),
- 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-metil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 124),
- 15 - 7-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-metil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 125),
- 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-etil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 126),
- 20 - *N*-Etil-7-[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 127),
- 25 - 5-(2-Amino-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 128),
- 5-(2-Amino-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-ciclohexil-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 129),
- 30 - *N*-(7-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)acetamida (Compuesto No. 130),
- *N*-(7-[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)acetamida (Compuesto No. 131),
- 35 - Ácido 4-[[1-etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 132),
- 40 - Ácido 4-[[1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 133),
- Ácido 4-[[1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 134),
- 45 - Ácido 4-[[5-(2-ciano-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 135),
- 1-Etil-3-metil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 136),
- 50 - 1-Etil-3-metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 137),
- 55 - 1-Etil-3-metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 138),
- 7-[1-Etil-3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carbonitrilo (Compuesto No. 139),
- 60 - *N*-Ciclohexil-1-etil-3-metil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 140),
- 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carbonitrilo (Compuesto No. 141),
- 65

ES 2 382 715 T3

- 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-metil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-amina (Compuesto No. 142),
- 5 - Ácido 4-[[5-(2-ciano-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 143),
- Ácido 4-[[1-etil-5-(2-hidroxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 144),
- 10 - Ácido 4-[[1-etil-3-metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 145),
- Ácido 4-[[11-etil-3-metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 146),
- 15 - Ácido 4-[[1-etil-5-(8-hidroxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 147),
- 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Compuesto No. 148),
- 20 - 3-[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 149),
- 25 - Ácido 4-[[5-(8-carbamoil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 150),
- Ácido 3-[[5-(8-carbamoil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 151),
- 30 - 3-{1-Etil-4-[(3-hidroxiciclobutil)amino]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-*N*-metil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 152),
- 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-metil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 153),
- 35 - 3-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-metil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 154),
- 40 - 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-*N*-metil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 155),
- 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-*N*-metil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 156),
- 45 - *N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-3-metil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 157),
- *N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-3-metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 158),
- 50 - *N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-3-metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 159),
- 55 - 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Compuesto No. 160),
- Ácido 3-{4-[(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 161),
- 60 - Ácido 3-{4-[(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 162),
- 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 163),
- 65

- 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 164),
- 5 - 3-[1-Etil-3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Compuesto No. 165),
- Ácido 3-[1-etil-3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 166),
- 10 - 3-[1-Etil-3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo (Compuesto No. 167),
- Ácido 7-[1-etil-3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxílico (Compuesto No. 168),
- 15 - 7-[1-Etil-3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-ol (Compuesto No. 169),
- 7-[1-Etil-3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 170),
- 20 - 5-(2-Amino-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-3-metil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 171),
- 25 - 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Compuesto No. 172),
- 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo (Compuesto No. 173),
- 30 - Ácido 3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 174),
- Ácido 7-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxílico (Compuesto No. 175),
- 35 - 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-ol (Compuesto No. 176),
- 40 - 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-metil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 177),
- 5-(2-Amino-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-ciclohexil-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 178),
- 45 - Ácido 4-[[1-etil-3-metil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 179),
- Ácido 4-[[1-etil-5-(8-hidroxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 180),
- 50 - Ácido 3-[[1-etil-3-metil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 181),
- 55 - Ácido 3-[[1-etil-3-metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 182),
- Ácido 3-[[1-etil-3-metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 183),
- 60 - Ácido 3-[[5-(2-ciano-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 184),
- 65 - Ácido 3-[[5-(2-ciano-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 185),

ES 2 382 715 T3

- Ácido 3-[[1-etil-5-(8-hidroxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 186),
- 5 - Ácido 3-[[1-etil-5-(8-hidroxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 187),
- Ácido 3-[[1-etil-5-(2-hidroxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 188),
- 10 - Ácido 3-[[1-etil-5-(2-hidroxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 189),
- 5-(2-Amino-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 190),
- 15 - 5-(2-Amino-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 191),
- *N*-(7-{4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)acetamida (Compuesto No. 192),
- 20 - *N*-(7-{4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)acetamida (Compuesto No. 193),
- 25 - *N*-(7-{4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)propanamida (Compuesto No. 194),
- *N*-(7-{4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)propanamida (Compuesto No. 195),
- 30 - Ácido 3-[[5-(2-amino-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 196),
- Ácido 3-[[5-(2-amino-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 197),
- 35 - Ácido 3-[[5-[2-(acetilamino)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 198),
- 40 - Ácido 3-[[5-[2-(acetilamino)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 199),
- Ácido 3-[[1-etil-5-[2-(propanilamino)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 200),
- 45 - Ácido 3-[[1-etil-3-metil-5-[2-(propanilamino)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 201),
- *N*-etil-7-[1-etil-3-metil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 202),
- 50 - *N*-(7-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)propanamida (Compuesto No. 203),
- 55 - *N*-(7-[1-etil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)propanamida (Compuesto No. 204),
- *N*-(7-[1-etil-3-metil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)propanamida (Compuesto No. 205),
- 60 - Ácido 4-[[5-(8-amino-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 206),
- 65 - Ácido 4-[[5-(8-amino-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 207),

- Ácido 4-({5-[8-(acetilamino)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 208),
- 5 - Ácido 4-({5-[8-(acetilamino)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 209),
- Ácido 4-({1-etil-3-metil-5-[8-(propanilamino)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 210),
- 10 - Ácido 4-({11-etil-5-[8-(propanilamino)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 211),
- Ácido 7-{4-[(4-carboxiciclohexil)amino]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxílico (Compuesto No. 212),
- 15 - Ácido 7-{4-[(4-carboxiciclohexil)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxílico (Compuesto No. 213),
- Ácido 4-{{5-[2-carbamoil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 214),
- 20 - Ácido 4-{{5-[2-carbamoil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 215),
- 25 - Ácido 4-{{1-etil-3-metil-5-[2-(metilcarbamoil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 216),
- -
- Ácido 4-{{1-etil-5-[2-(metilcarbamoil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 217),
- 30 - Ácido 4-{{1-etil-5-[2-(etilcarbamoil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 218),
- Ácido 4-{{1-etil-5-[2-(etilcarbamoil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 219),
- 35 - Ácido 3-{4-[(4-carboxiciclohexil)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il}-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 220),
- 40 - Ácido 3-{4-[(4-carboxiciclohexil)amino]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il}-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 221),
- Ácido 4-{{5-[8-carbamoil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 222),
- 45 - Ácido 4-{{1-etil-5-[8-(metilcarbamoil)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 223),
- Ácido 4-{{1-etil-3-metil-5-[8-(metilcarbamoil)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 224),
- 50 - Ácido 4-{{11-etil-5-[8-(etilcarbamoil)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 225),
- 55 - Ácido 4-{{1-etil-5-[8-(etilcarbamoil)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 226),
- Ácido 4-{{1-etil-5-[8-metoxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 227),
- 60 - Ácido 4-{{5-[8-etoxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 228),
- Ácido 4-{{1-etil-5-[8-(2-hidroxietoxi)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 229),
- 65

ES 2 382 715 T3

- 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-piridin-4-il-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 230),
- 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-piridin-3-il-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 231),
- 5 - 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-piridin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 232),
- 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-pirazin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 233),
- 10 - 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-pirimidin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 234),
- 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-1,2,4-triazin-5-il-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 235),
- 15 - 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-1,3-tiazol-2-il-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 236),
- 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-4*H*-1,2,4-triazol-4-il-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 237),
- 20 - 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-2*H*-tetrazol-5-il-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 238),
- 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-1*H*-tetrazol-5-il-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 239),
- 25 - 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-pirimidin-5-il-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 240),
- 30 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-piridin-4-il-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 241),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-piridin-4-il-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 242),
- 35 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-piridin-3-il-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 243),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-piridin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 244),
- 40 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-pirimidin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 245),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-pirimidin-5-il-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 246),
- 45 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-1,2,4-triazin-5-il-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 247),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-1,3-tiazol-2-il-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 248),
- 50 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-4*H*-1,2,4-triazol-4-il-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 249),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-2*H*-tetrazol-5-il-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 250),
- 55 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-1*H*-tetrazol-5-il-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 251),
- 60 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-piridin-3-il-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 252),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-piridin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 253),
- 65 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-pirimidin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No.

- 254),
- 5 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-pirimidin-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 255),
 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-1,2,4-triazin-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 256),
 - 10 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-1*H*-tetrazol-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 257),
 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-2*H*-tetrazol-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 258),
 - 15 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-4*H*-1,2,4-triazol-4-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 259),
 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-1,3-tiazol-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 260),
 - 20 - 1-Etil-*N*-furan-3-il-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 261),
 - 1-Etil-*N*-furan-3-il-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 262),
 - 25 - 1-Etil-*N*-furan-3-il-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 263),
 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-pirazin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 264),
 - 30 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-pirazin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 265),
 - 7-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carbonitrilo (Compuesto No. 266),
 - 35 - Ácido 7-{4-[(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxílico (Compuesto No. 267),
 - 7-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de metilo (Compuesto No. 268),
 - 40 - 7-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de etilo (Compuesto No. 269),
 - 45 - 7-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto No. 270),
 - 7-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-*N*-metil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 271),
 - 50 - 7-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-*N*-etil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 272),
 - *N*-ciclopropil-7-{4-[(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 273),
 - 55 - 7-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 274),
 - 60 - 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-ciclopropil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 275),
 - *N*-ciclopropil-7-[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 276),
 - 65 - 1-Etil-5-(8-metoxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-

- amina (Compuesto No. 277),
- 5 - 5-(8-Etoxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-etil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 278),
- *N*-ciclohexil-5-(8-etoxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 279),
- 10 - *N*-ciclohexil-1-etil-5-(8-metoxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 280),
- 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-*N*-etil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 281),
- 15 - *N*-ciclopropil-3-{4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 282),
- 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-ciclopropil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 283),
- 20 - *N*-ciclopropil-3-[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 284),
- *N*-etil-3-[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 285),
- 25 - 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-etil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 286),
- 30 - 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de etilo (Compuesto No. 287),
- 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de metilo (Compuesto No. 288),
- 35 - 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto No. 289),
- *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-(8-metoxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 290),
- 40 - *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-5-(8-etoxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 291),
- 45 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-1,2,4-triazin-3-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 292),
- 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-1,2,4-triazin-3-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 293),
- 50 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-1,2,4-triazin-3-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 294),
- 1-Etil-5-(2-metoxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 295),
- 55 - *N*-ciclohexil-1-etil-5-(2-metoxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 296),
- 60 - *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-(2-metoxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 297),
- *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-5-(2-etoxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 298),
- 65 - *N*-ciclohexil-5-(2-etoxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto

No. 299),

- 5 - 5-(2-Etoxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 300),
- 10 - {7-[4-(Ciclohexilamino)-]etil-1*H*-pirazol[3,4-6]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il}metanol (Compuesto No. 301),
- 15 - (7-4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il}metanol (Compuesto No. 302),
- 20 - *N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-[2-(metoximetil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 303),
- 25 - *N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-5-[2-(etoximetil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 304),
- 30 - *N*-ciclohexil-5-[2-(etoximetil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 305),
- 35 - 5-[2-(Etoximetil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-etil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 306),
- 40 - 1-Etil-5-[2-(metoximetil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 307),
- 45 - *N*-ciclohexil-1-etil-5-[2-(metoximetil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 308),
- 50 - 5-[2-(Aminometil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-*N*-ciclohexil-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 309),
- 55 - 5-[2-(Aminometil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-etil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 310),
- 60 - 5-[2-(Aminometil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-*N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 311),
- 65 - *N*-{7-[4-[(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il}metil}acetamida (Compuesto No. 312),
- 70 - *N*-{7-[4-[(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il}metil}propanamida (Compuesto No. 313),
- 75 - *N*-{7-[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il}metil}propanamida (Compuesto No. 314),
- 80 - *N*-{7-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il}metil}propanamida (Compuesto No. 315),
- 85 - *N*-{7-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il}metil}acetamida (Compuesto No. 316),
- 90 - *N*-{7-[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il}metil}acetamida (Compuesto No. 317),
- 95 - 1-Etil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 318),
- 100 - *N*-ciclohexil-1-etil-5-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 319),
- 105 - *N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 320),
- 110 - 1-Etil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5-[8-(1*H*-tetrazol-5-il)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-

- b]piridin-4-amina (Compuesto No. 321),
- *N*-ciclohexil-1-etil-5-[8-(1*H*-tetrazol-5-il)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 322),
 - *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-[8-(1*H*-tetrazol-5-il)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 323),
 - *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-[8-(2*H*-tetrazol-5-il)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 324),
 - *N*-ciclohexil-1-etil-5-[8-(2*H*-tetrazol-5-il)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 325),
 - 1-Etil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-5-[8-(2*H*-tetrazol-5-il)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 326),
 - 1-Etil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-5-[2-(2*H*-tetrazol-5-il)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 327),
 - *N*-ciclohexil-1-etil-5-[2-(2*H*-tetrazol-5-il)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 328),
 - *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-[2-(2*H*-tetrazol-5-il)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 329),
 - 3-[1-Etil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de etilo (Compuesto No. 330),
 - 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de etilo (Compuesto No. 331),
 - 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de metilo (Compuesto No. 332),
 - 3-[1-Etil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de metilo (Compuesto No. 333),
 - 3-[1-Etil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto No. 334),
 - 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto No. 335),
 - *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 336),
 - *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 337),
 - 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-amina (Compuesto No. 338),

o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, estereoisómeros, tautómeros, racematos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, de los mismos.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o uno estatal o enumerado en la Farmacopea estadounidense u otra farmacopea reconocida generalmente para su utilización en mamíferos y, más particularmente, en seres humanos.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de compuestos que pueden modificarse formando sus sales de ácido o de base correspondientes. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque no constituyen limitación, sales de ácidos minerales u orgánicas de residuos básicos (tales como aminas), o sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos (tales como ácidos carboxílicos).

La expresión "solvatos farmacéuticamente aceptables" se refiere a solvatos con agua tales como hidratos,

hemihidrato o sesquihidrato o disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo solvatos con disolventes orgánicos comunes como etanol. Dichos solvatos también están abarcados dentro del alcance de la descripción.

5 El término "polimorfos" incluye toda forma cristalina así como forma amorfa para compuestos descritos en el presente documento y como tales se pretende que estén incluidos en la presente invención.

10 Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, mezclados o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono incluyendo todos los sustituyentes. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas enantiomérica o diastereomérica o en mezcla de las mismas. Los procesos para la preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos diastereoméricos o enantioméricos, estos pueden separarse mediante métodos convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada.

15 El término "tautómero" incluye uno o dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica a la otra. Algunos compuestos de fórmula general (I) pueden estar presentes además en formas tautoméricas.

20 El término "racemato" incluye una mezcla de cantidades iguales de estereoisómeros levógiros y dextrógiros de moléculas quirales.

Cuando se muestra que un enlace con un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo.

25 En otro aspecto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, como mínimo uno del compuesto que se da a conocer o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato estereoisómero, tautómero, racemato o polimorfo farmacéuticamente aceptable, junto con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos que se dan a conocer en el presente documento pueden administrarse a un mamífero para el tratamiento mediante cualquier vía, que transporte eficazmente el compuesto activo al sitio de acción apropiado o deseado tal como oral, nasal, pulmonar, transdérmica o parenteral (rectal, subcutánea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal). La composición farmacéutica de la presente invención comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. La elección del vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico puede realizarse respecto a la vía de administración pretendida y la práctica farmacéutica estándar.

30

35

40 Cuando se desee, los compuestos de la presente invención y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, estereoisómeros, tautómeros, racematos o polimorfos farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse ventajosamente en combinación con uno o más otros compuestos. Los ejemplos de otros compuestos, que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la presente invención y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, estereoisómeros, tautómeros, racematos o polimorfos farmacéuticamente aceptables incluyen β 2-agonistas, corticoesteroides, antagonistas de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, inhibidores de quimioquina, inhibidores de p38 quinasa, anticolinérgicos, antialérgicos, antagonistas de PAF (factor activador de plaquetas), inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) quinasa, antagonistas del receptor muscarínico o combinaciones de los mismos.

45

El uno o más β 2-agonistas tal como se describe en el presente documento pueden seleccionarse entre los descritos en la técnica. Los β 2-agonistas pueden incluir uno o más compuestos descritos en las patentes de Estados Unidos No. 3.705.233; 3.644.353; 3.642.896; 3.700.681; 4.579.985; 3.994.974; 3.937.838; 4.419.364; 5.126.375; 5.243.076; 4.992.474; y 4.011.258.

50

Los β 2-agonistas incluyen, por ejemplo, uno o más de albuterol, salbutamol, biltolterol, pirbuterol, levosalbutamol, tulobuterol, terbutalina, bambuterol, metaproterenol, fenoterol, salmeterol, carmoterol, arformoterol, formoterol y sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de las mismas.

55

Los corticosteroides tal como se describen en el presente documento pueden seleccionarse entre los descritos en la técnica. Los corticosteroides pueden incluir uno o más compuestos descritos en las patentes de Estados Unidos No. 3.312.590; 3.983.233; 3.929.768; 3.721.687; 3.436.389; 3.506.694; 3.639.434; 3.992.534; 3.928.326; 3.980.778; 3.780.177; 3.652.554; 3.947.478; 4.076.708; 4.124.707; 4.158.055; 4.298.604; 4.335.121; 4.081.541; 4.226.862; 4.290.962; 4.587.236; 4.472.392; 4.472.393; 4.242.334; 4.014.909; 4.098.803; 4.619.921; 5.482.934; 5.837.699; 5.889.015; 5.278.156; 5.015.746; 5.976.573; 6.337.324; 6.057.307; 6.723.713; 6.127.353; y 6.180.781.

60

Los corticosteroides pueden incluir, por ejemplo, uno o más de alclometasona, amcinonida, amelometasona, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, cloticasona, ciclometasona, deflazacort, deprodona, dexbudesonida, diflorasona, difluprednato, fluticasona, flunisolida, halometasona, halopredona, hidrocortisona, metilprednisolona, mometasona, prednicartrato, prednisolona, rimexolona, tixocortol, triamcinolona,

65

- 5 ulobetasol, rofleponida, GW 215864, KSR 592, ST-126, dexametasona y sales, solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los corticosteroides preferentes incluyen, por ejemplo, flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida y dexametasona. Los ejemplos de posibles sales o derivados incluyen: sales de sodio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógeno fosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos. En algunos casos, los corticosteroides también pueden presentarse en forma de sus hidratos.
- 10 El antagonista de leucotrieno puede seleccionarse entre compuestos, por ejemplo, los descritos en las patentes de Estados Unidos No. 5.565.473, US 5.583.152, US 4.859.692 o US 4.780.469.
- 15 Los ejemplos de antagonista de leucotrieno incluyen, aunque no constituyen limitación, montelukast, zafirlukast, pranlukast y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Los inhibidores de 5-lipoxigenasa pueden seleccionarse entre, por ejemplo, compuestos en las patentes de Estados Unidos No. 4.826.868 ó 4.873.259, o las patentes europeas No. EP 419049, EP 542356 o EP 542355. Los ejemplos pueden incluir, aunque no constituyen limitación, atreleuton, zyflo (zileuton), ABT-761, fenleuton o tepoxalina.
- 20 Los ejemplos de los inhibidores de quimioquina incluyen, aunque no constituyen limitación, ligandos endógenos de receptores de quimioquina o sus derivados, y compuestos no peptídicos de bajo peso molecular o anticuerpos para receptores de quimioquina.
- 25 Los ejemplos de los ligandos endógenos de receptores de quimioquina incluyen, aunque no constituyen limitación, MIP-1 α , MIP-1 β , Rantes, SDF-1 α , SDF-1 β , MCP-1, MCP-2, MCP4, Eotaxina, MDC. Los ejemplos de los derivados de ligandos endógenos incluyen, aunque no constituyen limitación, AOP-RANTES, Met-SDF-1 α , Met-SDF-1 β .
- Los ejemplos de los anticuerpos para receptores de quimioquina incluyen, aunque no constituyen limitación, Pro-140.
- 30 Los ejemplos de los compuestos no peptídicos de bajo peso molecular incluyen, aunque no constituyen limitación, antagonistas y agonistas para los receptores CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CXCR1, CXCR2, CXCR3 y CXCR4.
- 35 Los inhibidores de p38 quinasa incluyen compuestos que se dan a conocer en los documentos WO06021848, WO06016237, WO06056863, WO06117657 y WO06082492. Cualquier referencia a los inhibidores de p38 quinasa mencionados anteriormente también incluye cualesquiera sales farmacológicamente aceptables de los mismos que puedan existir.
- 40 Los anticolinérgicos incluyen, por ejemplo, sales de tiotropio, sales de ipratropio, sales de oxitropio, sales de los compuestos conocidos del documento WO 02/32899: N-metil-2,2-difenilpropionato de tropenol, N-metil-2,2-difenilpropionato de escopina, N-metil-2-fluoro-2,2-difenilacetato de escopina y N-metil-2-fluoro-2,2-difenilacetato de tropenol; así como sales de los compuestos conocidos del documento WO 02/32898: N-metil-3,3',4,4'-tetrafluorobencilato de tropenol, N-metil-3,3',4,4'- tetrafluorobencilato de escopina, N-metil-4,4'-diclorobencilato de escopina, N-metil-4,4'-difluorobencilato de escopina, N-metil-3,3'-difluorobencilato de escopina y N-etil-4,4'-difluorobencilato de tropenol, opcionalmente en forma de sus hidratos y solvatos. Por sales se entienden aquellos compuestos que contienen, además de los cationes mencionados anteriormente, como contraión, un anión con una única carga negativa seleccionada entre cloruro, bromuro y metansulfonato.
- 45 Los anticolinérgicos preferentes incluyen, por ejemplo, bromuro de tiotropio, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, metobromuro de 2,2-difenilpropionato de tropenol, metobromuro de 2,2-difenilacetato de escopina, metobromuro de 2-fluoro-2,2-difenilacetato de tropenol, metobromuro de 3,3',4,4'-tetrafluorobencilato de tropenol, metobromuro de 3,3',4,4'-tetrafluorobencilato de escopina, metobromuro de 4,4'-diclorobencilato de escopina, metobromuro de 4,4'-difluorobencilato de escopina, metobromuro de 3,3'-difluorobencilato de tropenol, metobromuro de 3,3'-difluorobencilato de escopina y etilbromuro de 4,4'-difluorobencilato de tropenol.
- 50 Los antialérgicos incluyen, por ejemplo, epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, ketotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, hexaclorofeniramina, feniramina, doxilamina, clorofenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, desloratadina y medizina. Los agentes antialérgicos preferentes incluyen, por ejemplo, epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, ebastina, desloratadina y mizolastina. Cualquier referencia a los agentes antialérgicos mencionados anteriormente también incluye cualesquiera sales farmacológicamente aceptables de los mismos, que puedan existir.
- 55 Los antagonistas de PAF incluyen, por ejemplo, 4-(2-clorofenil)-9-metil-2-[3-(4-morfolinil)-3-propanon-1-il]-6H-tien[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina y 6-(2-clorofenil)-8,9-dihidro-1-metil-8-[(4-morfolinil)carbonil]-4H,7H-

ciclopenta[4,5]tien[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina.

Los inhibidores de EGFR quinasa incluyen, por ejemplo, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-(2-[4-((S)-(2-oxotetrahydrofuran-5-il)carbonil]piperazin-1-il)-etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxomorfolin-4-il)butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[4-((R)-6-metil-2-oxomorfolin-4-il)butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[2-((S)-6-metil-2-oxomorfolin-4-il)etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(4-{N-[2-(etoxicarbonil)etil]-N-[(etoxicarbonil)metil]-amino}-1-oxo-2-buten-1-il)amino]-7-ciclopropilmetoxiquinazolina, 4-[(R)-(1-feniletil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxiquinazolina y 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[3-(morfolin-4-il)propiloxi]-7-metoxiquinazolina. Cualquier referencia a los inhibidores de EGFR quinasa mencionados anteriormente también incluye cualesquiera sales farmacológicamente aceptables de los mismos que puedan existir.

Los antagonistas del receptor muscarínico incluyen sustancias que bloquean directa o indirectamente la activación de receptores colinérgicos muscarínicos. Los ejemplos incluyen, aunque no constituyen limitación, aminas cuaternarias (por ejemplo, metantelina, ipratropio, propantelina), aminas terciarias (por ejemplo, diclomina, escopolamina) y aminas tricíclicas (por ejemplo, telenzepina). Otros antagonistas del receptor muscarínico incluyen benzotropina, clorhidrato de hexahidro-sila-difenidol (clorhidrato de HHSID), (+/-)-3-quinuclidinil xanteno-9-carboxilato hemioxalato (QNX-hemioxalato), diclorhidrato de telenzepina y tolterodina, oxibutinina y atropina.

Los ejemplos que se describen a continuación demuestran los procedimientos sintéticos para la preparación de los compuestos representativos. Los ejemplos se dan a conocer para ilustrar un aspecto particular de la descripción y no limitan el alcance de la presente invención según se define mediante las reivindicaciones.

25 Detalles experimentales

Ejemplo 1a: Preparación de 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-5-amina

Este compuesto se sintetizó según el procedimiento descrito en el documento Bioorganic and medicinal chemistry letters, 13, 1133-1136(2003).

Ejemplo 1b: Preparación de 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-amina

Este compuesto se sintetizó según el procedimiento descrito en el documento Chem. Pharm. Buil. 52(9), 1098-1104 (2004).

Ejemplo 1c: Preparación de clorhidrato de tetrahydro-2H-piran-4-amina

Este compuesto se sintetizó según el procedimiento descrito en el documento Tetrahedron letters, 42, 4257-4259, (2001).

Ejemplo 1d: Preparación de tetrahydro-2H-tiopiran-4-amina

Etapa a: Tetrahydro-4H-tiopiran-4-ona (15 g, 0,129 mol), clorhidrato de hidroxilamina (15,27 g, 0,219 mol) y acetato sódico trihidratado (30 g, 0,219 mol) se recogieron conjuntamente en una mezcla de agua (150 ml) y etanol (60 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 4 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto sólido, que se separó, se filtró y se secó al vacío. Rendimiento: 15 g (99%)

Etapa b: Hidruro de litio aluminio (6,96 g, 0,183 mol) se recogió en tetrahydrofurano (80 ml) y la solución de tetrahydro-4H-tiopiran-4-ona oxima (8 g, 0,0610 mol) (etapa a) en tetrahydrofurano (20 ml) se le añadió gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 4 horas y se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio. La extracción se realizó utilizando acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 8 g (impuro) (100%)

Ejemplo 2: Preparación de dietil{[(1-etil-1H-pirazol-5-il)amino]metiliden}propandioato

Una mezcla de 5-amino-1-etilpirazol (5 g, 0,0448 mol) y dietiletoximetilennalonato (10,35 ml, 0,0448 mol) se agitó a 120°C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar un aceite viscoso. Rendimiento: 15 g (impuro) (124%)

65 Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar

- $\{[(1,3\text{-Dimetil-1}H\text{-pirazol-5-il)amino]metiliden\}$ propandioato de dietilo
- $\{[(1\text{-}(4\text{-metoxibencil)-1}H\text{-pirazol-5-il)amino]metiliden\}$ propandioato de dietilo

5 Los siguientes compuestos pueden prepararse de manera similar

- $\{[(1\text{-Etil-3-metil-1}H\text{-pirazol-5-il)amino]metiliden\}$ propandioato de dietilo

10 Ejemplo: 2a: Preparación de 4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo

10 Se calentó éter difenílico (180 ml) a aproximadamente 230°C (temperatura interna 200-210°C) en atmósfera inerte en un matraz de fondo redondo equipado con un equipo de destilación y se añadió gota a gota una solución de $\{[1\text{-}(4\text{-metoxibencil)-1}H\text{-pirazol-5-il)amino]metiliden\}$ propandioato de dietilo (85 g, 0,227 mol) (ejemplo 2) en etanol absoluto (130 ml). La mezcla de reacción se calentó durante aproximadamente 2 horas. Los solubles volátiles se eliminaron por destilación. La mezcla se enfrió a 45°C y se añadió metanol (150 ml) gota a gota. El sólido, que precipitó se filtró y se lavó con metanol y hexano y se secó al vacío.

15 Rendimiento: 33 g (impuro) (45%)
m/z: (M⁺+1) 328,10

20 Ejemplo 3: Preparación de 4-cloro-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo

Una mezcla de $\{[(1\text{-etil-1}H\text{-pirazol-5-il)amino]metiliden\}$ propandioato de dietilo (15 g, 0,0533 mol) (ejemplo 2) y oxícloruro fosforoso (76,64 ml, 0,7998 mol) se calentó a 110-120°C con agitación durante aproximadamente 4 horas en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió y a continuación se vertió gota a gota en agua helada. Se separó un sólido amarillo pálido que se filtró. El sólido se lavó en primer lugar dos veces con agua enfriada con hielo y a continuación finalmente con hexano y se secó al vacío.

25 Rendimiento: 10 g (70%)
m/z: (M⁺+1) 254,2

30 El siguiente compuesto se preparó de manera similar

- 4-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo

El siguiente compuesto se puede prepararse de manera similar

- 35
- 4-cloro-1-etil-3-metil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo

Ejemplo 3a: Preparación de 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo

40 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 3 utilizando 4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo (ejemplo 2a).
m/z: (M⁺+1) 346,09

45 Ejemplo 4: Preparación de 4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo

Se añadió ciclohexilamina (9,07 ml, 0,7905 mol) a una mezcla de 4-cloro-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo (10 g, 0,0395 mol) (ejemplo 3) en acetonitrilo. Después de agitar durante aproximadamente 2 h a 110°C, el acetonitrilo se retiró a presión reducida. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para dar un sólido parduzco.

50 Rendimiento: 9,6 g (78%)
m/z: (M⁺+1) 317,22

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar

- 55
- Etil1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo
m/z: (M⁺+1) 319,26
 - Etil1-Etil-4-[(4-hidroxiciclohexil)amino]-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo
60 m/z: (M⁺+1) 333,06
 - 4-ciclopropilamino-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo
m/z: (M⁺+1) 275,0
 - 4-(Ciclopropilamino)-1,3-dimetil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo
65

- 4-(Ciclopentilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo
- 4-(Ciclopentilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo
- 5 - 1-(4-Metoxibencil)-4-(tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo
m/z: (M⁺+1) 427,14
- 4-(Ciclohexilamino)-1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo
m/z: (M⁺+1) 409,22
- 10 - 4-[[1-(*Tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo
m/z: (M⁺+1) 418,39
- 1-(4-Metoxibencil)-4-[(3-metoxifenil)amino]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo
m/z: (M⁺+1) 433,63
- 15 - 1-(4-Metoxibencil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo
m/z: (M⁺+1) 411,14
- 20 - 4-(Bencilamino)-1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo
m/z: (M⁺+1) 417,14
- 1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo

25 Ejemplo 4a: Preparación de ácido 4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico

Una solución de 4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo (0,013 mol) (ejemplo 3) en dioxano se trata con una solución de hidróxido potásico (0,13 mol en 30 ml de agua). La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 3-4 horas y se concentra a presión reducida. Se acidifica con ácido clorhídrico a un pH de aproximadamente 3-4, se extrae con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro sódico y se seca al vacío.

35 Ejemplo 4b: Preparación de ácido 4-[[4-(*tert*-butoxicarbonil)ciclohexil]amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico

Una solución de ácido 4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico (0,0088 mol) (ejemplo 4a) en acetonitrilo se trata con 4-aminociclohexancarboxilato de *tert*-butilo (0,026 mol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente 3-4 horas. El disolvente se elimina por evaporación y se añade agua y la extracción se realiza con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca y se concentra a presión reducida para dar el compuesto crudo, que se purifica mediante cromatografía en columna.

Los siguientes compuestos pueden prepararse de manera similar

- 45 - Ácido 4-[[3-(*tert*-butoxicarbonil)ciclobutil]amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico

Ejemplo 4c: Preparación de 4-[[1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il]amino]-1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo

Se recogió 1-(4-metoxibencil)-4-(tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo (500 mg, 0,00117 mol) (ejemplo 4) en diclorometano (5 ml). A 0°C, se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (600 mg, 0,00352 mol) y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió agua y la extracción se realizó utilizando diclorometano. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de amonio saturado y a continuación con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 500 mg (93%)
m/z: (M⁺+1) 495,16

El siguiente compuesto puede prepararse de manera similar

- 60 - 4-[[1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il]amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo

Ejemplo 5: Preparación de ácido 4-ciclohexilamino-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico

Se añadió una solución de hidróxido sódico (4,09 g en 20 ml de agua) a una solución de 4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxilato de etilo (9,32 g, 0,0294 mol) (ejemplo 4) en etanol. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 14 h a temperatura ambiente y a continuación se calentó durante aproximadamente 1 h a 60°C. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó

utilizando ácido clorhídrico (2 N) a un pH de aproximadamente 4-5. El sólido blanco, que se obtuvo, se filtró y se secó al vacío.

Rendimiento: 9 g impuro (100%)

m/z: (M^+ +1) 289,22

5

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar

- Ácido 1-etil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico
m/z: (M^+ +1) 291,36
- 10 - Ácido 1-etil-4-[(4-hidroxiciclohexil)amino]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico
m/z: (M^+ +1) 305,10
- Ácido 4-ciclopropilamino-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico
15 m/z: (M^+ +1) 274,2
- Ácido 4-(ciclopropilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico
- Ácido 4-(ciclopentilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico
- 20 - Ácido 4-(ciclopentilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico
- Ácido 4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico
- 25 - Ácido 4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico
m/z: (M^+ +1) 383,28
- Ácido 4-(bencilamino)-1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico
30 m/z: (M^+ +1) 389,08
- Ácido 4-(ciclohexilamino)-1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico
- Ácido 4-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico
35 m/z: (M^+ +1) 390,40
- Ácido 1-(4-metoxibencil)-4-[(3-metoxifenil)amino]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico
40 m/z: (M^+ +1) 405,05
- Ácido 1-(4-metoxibencil)-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico
m/z: (M^+ +1) 383,28

Ejemplo 6: Preparación de 4-(ciclohexilamino)-1-etil-*N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida (Intermedio No. 1)

- 45 Se recogieron ácido 4-ciclohexilamino-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxílico (0,200 g, 0,0006 mol) (ejemplo 5) y *N*,*O*-dimetilclorhidrato de hidroxilamina (0,102 g, 0,0010 mol) en dimetilformamida. A 0°C, se añadieron hidroxibenzotriazol (0,162 g, 0,0012 mol) y *N*-metilmorfolina (0,30 ml, 0,0027 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1 h. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,266 g, 0,0012 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 14 h. Se añadió agua y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El compuesto se purificó sobre cromatografía en capa fina preparativa.
- 50 Rendimiento: 136 mg (59%)
m/z: (M^+ +1) 332,26

55 Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar

- 1-Etil-*N*-metoxi-*N*-metil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida (intermedio No. 2)
60 m/z: (M^+ +1) 334,11
- 1-Etil-4-[(4-hidroxiciclohexil)amino]-*N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida (intermedio No. 3)
m/z: (M^+ +1) 348,05
- 4-(Ciclopropilamino)-1-etil-*N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida (Intermedio No. 4)
65 m/z: (M^+ +1) 290,2

- 4-(Ciclopropilamino)-*N*-metoxi-*N*-1,3-trimetil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida (Intermedio No. 5)
- 4-(Ciclopentilamino)-1-etil-*N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida (intermedio No. 6)
- 5 - 4-(Ciclopentilamino)-*N*-metoxi-*N*-1,3-trimetil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida (Intermedio No. 7)
- 4-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-*N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida ((Intermedio No. 24),
m/z: (M⁺+1) 382,10
- 10 - 4-(Bencilamino)-*N*-metoxi-1-(4-metoxibencil)-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida
m/z: (M⁺+1) 432,10
- 4-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-*N*-metoxi-1-(4-metoxibencil)-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida
m/z: (M⁺+1) 474,06
- 15 - 4-(Ciclohexilamino)-*N*-metoxi-1-(4-metoxibencil)-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida
m/z: (M⁺+1) 332,26
- 20 - 1-Etil-*N*-metoxi-4-[(3-metoxifenil)amino]-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida (intermedio No. 23),
- 4-[(1-Etil-5-[metoxi(metil)carbamoil]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il)amino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio No. 22),
m/z: (M⁺+1) 433,36
- 25 - *N*-metoxi-1-(4-metoxibencil)-4-[(3-metoxifenil)amino]-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida
m/z: (M⁺+1) 448,15
- 30 - *N*-metoxi-1-(4-metoxibencil)-*N*-metil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida
m/z: (M⁺+1) 426,38

Los siguientes compuestos pueden prepararse de manera similar

- 35 - 3-[(1-etil-5-[metoxi(metil)carbamoil]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il)amino]ciclobutancarboxilato de *tert*-butilo
- 4-[(1-etil-5-[metoxi(metil)carbamoil]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il)amino]ciclohexancarboxilato de *tert*-butilo

Ejemplo 6a: Preparación de 4-(bencilamino)-*N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida

- 40 Se añadió ácido trifluoroacético (5,35 ml, 69,6 mmol) a la solución de 4-(bencilamino)-*N*-metoxi-1-(4-metoxibencil)-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida (3 g, 6,96 mmol) (ejemplo 6) en dicloroetano (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 2 horas en atmósfera inerte. Se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico saturado, agua y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título.
45 Rendimiento: 2 g (92%)

El siguiente compuesto se preparó de manera similar

- 50 - 4-(Ciclohexilamino)-*N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida
m/z: (M⁺+1) 304,12

Ejemplo 6b: Preparación de 4-(bencilamino)-1-etil-*N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida (intermedio No. 25)

- 55 Se añadieron yoduro de etilo (1,52 g, 9,63 mmol) y carbonato potásico (2,214 g, 16,05 mmol) a la solución de 4-(bencilamino)-*N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida (1 g, 3,21 mmol) (ejemplo 6a) en dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante aproximadamente 5 horas. Se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto impuro se purificó sobre una columna de gel de sílice.
60 Rendimiento: 0,800 g (73%)
m/z: (M⁺+1) 340,22

Ejemplo 7: Preparación de 4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (intermedio No. 8)

Se enfrió tolueno a de -30 a -35°C y se añadió vitruo (0,12 ml, 0,0006 mol). Después de aproximadamente 10 minutos, se añadió 4-(ciclohexilamino)-1-etil-*N*-metoxi-*N*-metil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carboxamida (0,10 g, 0,0003 mol) (ejemplo 6) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 4 h. Se añadió una solución de ácido cítrico (10%) gota a gota para interrumpir la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El compuesto se purificó sobre cromatografía en capa fina preparativa.

Rendimiento: 54 mg (65%)

m/z: 273,23

Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar

- 1-Etil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (intermedio No. 9)
m/z: (M⁺+1) 275,06

- 1-Etil-4-[(4-hidroxiciclohexil)amino]-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (intermedio No. 10)
m/z: (M⁺+1) 289,06

- 4-Ciclopropilamino-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (Intermedio No. 11)
m/z: (M⁺+1) 231,1

- 4-(Ciclopropilamino)-1,3-dimetil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (Intermedio No. 12)

- 4-(Ciclopentilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (Intermedio No. 13)

- 4-(Ciclopentilamino)-1,3-dimetil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (Intermedio No. 14)

- 1-Etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (Intermedio No. 26),

- 1-(4-Metoxibencil)-4-[(3-metoxifenil)amino]-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído
m/z: (M⁺+1) 389,08

- 4-[(1-Etil-5-formil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio No. 27),
m/z: (M⁺+1) 374,35

- 4-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (Intermedio No. 28),
m/z: (M⁺+1) 323,19

- 4-(Bencilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (intermedio No. 29),
m/z: (M⁺+1) 281,11

- 4-(Ciclohexilamino)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído
m/z: (M⁺+1) 365,31

- 1-(4-Metoxibencil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído
m/z: (M⁺+1) 367,10

Los siguientes compuestos pueden prepararse de manera similar

- 4-[(1-etil-5-formil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-il)amino]ciclohexancarboxilato de *tert*-butilo

- 3-[(1-etil-5-formil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-il)amino]ciclobutancarboxilato de *tert*-butilo

Ejemplo 8: Preparación de 4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído oxima (intermedio No. 15)

Se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,255 g, 0,0036 mol) y acetato sódico (0,301 g, 0,0036 mol) a una solución agitada de 4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (0,250 g, 0,0009 mol) (ejemplo 7) en etanol. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h. El etanol se retiró a presión reducida y el residuo se vertió en agua. El compuesto del título se filtró a continuación y se lavó con agua dos veces y finalmente con hexano.

Rendimiento: 0,202 g (77%)

m/z: (M⁺+1) 288,31

Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar:

- 5
- 1-Etil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído oxima (Intermedio No. 16)
m/z: (M⁺+1) 290,13
 - 1-Etil-4-[(4-hidroxiciclohexil)amino]-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído oxima (intermedio No. 17)
m/z: (M⁺+1) 304,11

10

 - 4-Ciclopropilamino-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído oxima (Intermedio No. 18)
m/z: (M⁺+1) 246,1
 - 4-(Ciclopropilamino)-1,3-dimetil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído oxima (Intermedio No. 19)

15

 - 4-(Ciclopentilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído oxima (Intermedio No. 20)
 - 4-(Ciclopentilamino)-1,3-dimetil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído oxima (Intermedio No. 21)
 - 1-Etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído oxima (intermedio No. 30)

20

 - 4-[(1-Etil-5-[(E)-(hidroxiimino)metil]-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-il)amino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio No. 32)
m/z: (M⁺+1) 389,22

25

 - 4-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído oxima (intermedio No. 33)
m/z: (M⁺+1) 338,22
 - 4-(Bencilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído oxima (intermedio No. 31)

30

 - 4-(Ciclohexilamino)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído oxima
 - 1-(4-Metoxibencil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído oxima
m/z: (M⁺+1) 382,21

35

 - 1-(4-Metoxibencil)-4-[(3-metoxifenil)amino]-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído oxima
m/z: (M⁺+1) 404,11

Los siguientes compuestos pueden prepararse de manera similar

- 40
- 3-((1-etil-5-[(Z)-(hidroxiimino)metil]-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-il)amino)ciclobutancarboxilato de *tert*-butilo
 - 4-((1-etil-5-[(E)-(hidroxiimino)metil]-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-il) amino)ciclohexancarboxilato de *tert*-butilo

Ejemplo 8 (a): Preparación de 8-metilen-1,4-dioxaspiro[4.5]decano

- 45
- Se disolvieron *tert*-butóxido potásico (3,230 g, 28,812 mmol) y trifetilfosfina yoduro de metilo (10,286 g, 28,812 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml). La mezcla se enfrió a -78°C y se agitó a la misma temperatura durante aproximadamente 15 minutos. Se añadió 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (3,0 g, 19,208 mmol) en tetrahidrofurano gota a gota y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante aproximadamente 30 minutos y a continuación se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche, la extracción se realizó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna.
- 50

Rendimiento: 2,0 g (67%)

m/z: (M⁺+1) 155

- 55
- RMN: (δ, CDCl₃): 4,66 (s, 2H), 3,95 (s, 4H), 2,29-2,26 (t, 4H), 1,71-1,67 (t, 4H).

El siguiente compuesto se preparó de manera similar

- 60
- {[3-Metilidenciclobutil]metoxi]metil]benceno

Ejemplo 8 (b): Preparación de 2-metiliden-5,8-dioxaspiro[3.4]octano

Etapa a: Preparación de 3-[(benciloxi)metil]-2,2-diclorociclobutanona

- 65
- El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento que se da a conocer en el documento WO 2006/092691.

Etapas b: Preparación de 3-[(benciloxi)metil]ciclobutanona

5 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento que se da a conocer en el documento WO 2006/092691.

Etapas c: Preparación de 2-[(benciloxi)metil]-5,8-dioxaespiro[3.4]octano

10 Se añadió ácido p-tolueno (2,0 g) a una solución de 3-[(benciloxi)metil]ciclobutanona (25,0 g, 131,6 mmol) (etapa b) y 1,2-etanodiol (8,98 g, 144,7 mmol) en benceno y la mezcla de reacción se calentó a reflujo con la retirada de agua mediante un aparato Dean-Stark. Después de aproximadamente 6 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, seguida por agua y solución saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener un producto impuro, que se purificó mediante cromatografía en columna.

15 Rendimiento: 22,0 g (71%)

Etapas d: Preparación de 5,8-dioxaespiro[3.4]oct-2-ilmetanol

20 Se añadió paladio/carbono (10%) a una solución de 2-[(benciloxi)metil]-5,8-dioxaespiro[3.4]octano (22,0 g, 94,0 mmol) (etapa c) en metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en un globo de hidrógeno durante aproximadamente 4 horas. Se filtró a través de un lecho de celite y el residuo se lavó con metanol. El filtrado combinado se concentró a presión reducida.

Rendimiento: 14,0 g (97%)

Etapas e: Preparación de 2-(bromometil)-5,8-dioxaespiro[3.4]octano

25 Se añadió trifenilfosfina (6,28 g, 24 mmol) en diclorometano gota a gota a una solución de 5,8-dioxaespiro[3.4]oct-2-ilmetanol (2,3 g, 16 mmol) (etapa d) y tetrabromometano (6,62 g, 20 mmol) en diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 6 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener un producto impuro, que se purificó mediante cromatografía en columna.

30 Rendimiento: 1,3 g (39,4%)

Etapas f: Preparación de 2-metiliden-5,8-dioxaespiro[3.4]octano

35 Una mezcla de 2-(bromometil)-5,8-dioxaespiro[3.4]octano (1,3 g, 6,28 mmol) (etapa e), polietilenglicol (PEG600) (0,5 g), solución acuosa de hidróxido sódico al 50% (5 ml) y benceno se calentó a reflujo durante aproximadamente 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener un producto impuro, que se purificó mediante cromatografía en columna.

40 Rendimiento: 0,26 g (33%)

Ejemplo 9: Preparación de N-ciclohexil-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No.1)

45 Se añadió metilenciclopentano (0,073 ml, 0,0006 mol) a 4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído oxima (0,1 g, 0,0003 mol) (ejemplo 8) en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos. Se añadió hipoclorito sódico (5 ml) lentamente a la mezcla de reacción durante un periodo de aproximadamente 5 minutos y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 h. El disolvente orgánico se evaporó y el residuo se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y el compuesto del título obtenido se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa.

Rendimiento: 40%

m/z: (M⁺+1) 368,36

50 RMN: (δ, CDCl₃): 8,93-8,91 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,49-4,44 (c, 2H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,20-1,66 (m, 14H), 1,51-1,48 (t, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar

60 - N-ciclohexil-1-etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 2),
Rendimiento: 30%
m/z: (M⁺+1) 354,38

65 - N-ciclohexil-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 3),
Rendimiento: 28%
m/z: (M⁺+1) 382,41

- 5 - 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No.7),
Rendimiento: 28,5%
m/z: (M⁺+1) 356,10
- 10 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 8),
Rendimiento: 25,6%
m/z: (M⁺+1) 370,10
- 15 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 9),
Rendimiento: 26,1%
m/z: (M⁺+1) 384,12
- 20 - 4-{{1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino)ciclohexanol (Compuesto No. 10),
Rendimiento: 32,6%
m/z: (M⁺+1) 384,08
- 25 - 4-{{1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino)ciclohexanol (Compuesto No. 11),
Rendimiento: 33,4%
m/z: (M⁺+1) 398,09
- 30 - 4-{{1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino)ciclohexanol (Compuesto No. 13),
Rendimiento: 35,3%
m/z: (M⁺+1) 370,08
- 35 - 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto No. 15),
Rendimiento: 56%
m/z: (M⁺ - OC(CH₃)₃) 410
- 40 - 4-{{1-Etil-5-(1,9,12-trioxa-2-azadiespiro[4.2.4.2]tetradec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino)ciclohexanol (Compuesto No. 19),
Rendimiento: 6,0%
m/z: (M⁺+1) 456,05
- 45 - *N*-ciclopropil-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 29),
Rendimiento: 21,68%
m/z: (M⁺+1) 340,2
- 50 - *N*-ciclopropil-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 30),
Rendimiento: 28,6%
m/z: (M⁺+1) 326,2
- 55 - *N*-ciclopropil-1-etil-5-(5-oxa-6-azaespiro [3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 31),
Rendimiento: 15,87%
m/z: (M⁺+1) 312,2
- 60 - *N*-ciclopentil-1,3-dimetil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 32),
Rendimiento: 28,6%
m/z: (M⁺+1) 340,1
- 65 - *N*-ciclopentil-1,3-dimetil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 33),
Rendimiento: 22%
m/z: (M⁺+1) 354,2
- 65 - *N*-ciclopentil-1,3-dimetil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 34),
Rendimiento: 23,29%

- m/z: (M⁺+1) 368,1
- 5 - *N*-ciclopropil-1,3-dimetil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 35),
Rendimiento: 23,44%
m/z: (M⁺+1) 326,1
 - 10 - *N*-ciclopropil-1,3-dimetil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 36),
Rendimiento: 15,74%
m/z: (M⁺+1) 312,1
 - 15 - *N*-ciclopropil-1,3-dimetil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 37),
Rendimiento: 18,11%
m/z: (M⁺+1) 340,1
 - 20 - *N*-ciclopentil-1-etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 38),
Rendimiento: 32,3%
m/z: (M⁺+1) 340,1
 - 25 - *N*-ciclopentil-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 39),
Rendimiento: 31%
m/z: (M⁺+1) 354,2
 - 30 - 1-(4-Metoxibencil)-*N*-(3-metoxifenil)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 41),
Rendimiento: 21%
m/z: (M⁺+1) 484,06
 - 35 - 7-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-carbonitrilo (Compuesto No. 47),
Rendimiento: 19%
m/z: (M⁺+1) 381,16
 - 40 - 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carbonitrilo (Compuesto No. 48),
Rendimiento: 65%
m/z: (M⁺+1) 379,23
 - 45 - 1-(4-Metoxibencil)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5-(1,9,12-trioxa-2-azadiespiro[4.2.4.2]tetradec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 55),
Rendimiento: 59%
m/z: (M⁺+1) 534,19
 - 50 - 7-[1-(4-Metoxibencil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-carbonitrilo (Compuesto No. 57),
Rendimiento: 48%
m/z: (M⁺+1) 473,22
 - 55 - *N*-Ciclohexil-1-etil-5-(1,9,12-trioxa-2-azadiespiro[4.2.4.2]tetradec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 80),
Rendimiento: 65%
m/z: (M⁺+1) 420,21
 - 60 - 4-[[1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto No. 83),
Rendimiento: 37%
m/z: (M⁺+1) 469,42
 - 65 - 4-[1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto No. 87),
Rendimiento: 26%
m/z: (M⁺+1) 483,39
 - *N*-ciclohexil-1-(4-metoxibencil)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina

(Compuesto No. 91),
Rendimiento: 72%
m/z: (M⁺+1) 460,35

- 5 - 1-Etil-*N*-(3-metoxifenil)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 94),
Rendimiento: 16%
m/z: (M⁺+1) 392,17
- 10 - 5-{2-[(Benciloxi)metil]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-(4-metoxibencil)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 97),
Rendimiento: 47%
m/z: (M⁺+1) 568,19
- 15 - 1-(4-Metoxibencil)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 100),
Rendimiento: 37%
m/z: (M⁺+1) 476,34
- 20 - 1-(4-Metoxibencil)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 102),
Rendimiento: 42%
m/z: (M⁺+1) 462,17
- 25 - 1-(4-Metoxibencil)-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 110),
Rendimiento: 38%
- 30 - (cis o trans) 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-carboxilato de etilo (Compuesto No. 112),
Rendimiento: 20%
m/z (M⁺+1) 454,2
- 35 - (trans o cis) 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-carboxilato de etilo (Compuesto No. 113)
Rendimiento: 19%
m/z (M⁺+1) 454,2

Los siguientes compuestos pueden prepararse de manera similar

- 40 - *N*-ciclohexil-1-etil-5-(1,8,11-trioxa-2-azadiespiro[4.1.4.1]dodec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina,
- *N*-bencil-1-etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina,
- 45 - 3-[[1-etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino} ciclobutancarboxilato de *tert*-butilo,
- *N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina ((Compuesto No. 114),
- 50 - 1-Etil-3-metil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 136),
- 1-Etil-3-metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 137),
- 55 - 1-Etil-3-metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 138),
- 60 - 7-[1-etil-3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carbonitrilo (Compuesto No. 139),
- *N*-ciclohexil-1-etil-3-metil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 140),
- 65 - 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-carbonitrilo

(Compuesto No. 141),

- 5 - *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-3-metil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 157),
- 10 - *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-3-metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 158),
- 15 - *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-3-metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 159),
- 20 - 7-{4-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carbonitrilo (Compuesto No. 266),
- 25 - 7-{4-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de metilo (Compuesto No. 268),
- 30 - 7-{4-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de etilo (Compuesto No. 269),
- 35 - 7-{4-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto No. 270),
- 40 - 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il}-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de etilo (Compuesto No. 287),
- 45 - 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il}-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de metilo (Compuesto No. 288),
- 50 - 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il}-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto No. 289),
- 55 - 3-[1-Etil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de etilo (Compuesto No. 330),
- 60 - 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de etilo (Compuesto No. 331),
- 65 - 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de metilo (Compuesto No. 332),
- 70 - 3-[1-Etil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de metilo (Compuesto No. 333),
- 75 - 3-[1-Etil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto No. 334),
- 80 - 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto No. 335),
- 85 - *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 336),
- 90 - *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 337).

Ejemplo 10: Preparación de 3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-5-(2-metoxi-2-oxoetil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo

60 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 9.

Rendimiento: 54%

m/z: (M⁺+1) 444,45

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar

- 65 - 3-[4-(Ciclopentilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-5-(2-metoxi-2-oxoetil)-4,5-dihidroisoxazol-5-

carboxilato de metilo

- 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-4,5-dihidroisoxazol-5,5-diil}dimetanol

5 Ejemplo 11: Preparación de 2-{3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il}etanol

Se añadió borohidruro sódico (14 mg, 0,00036 mol) a 3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-(2-metoxi-2-oxoetil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo (80 mg, 0,00018 mol) (ejemplo 10) en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió metanol (2 gotas) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Ésta se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio, se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con solución saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El producto impuro se purificó mediante cromatografía en columna.

Rendimiento: 70 mg (98%)

m/z: (M⁺+1) 388,28

RMN (δ, CDCl₃): 8,77-8,75 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,47-4,44 (c, 2H), 3,95-3,74 (m, 5H), 3,60-3,37 (m, 2H), 2,11-1,36 (m, 15H)

El siguiente compuesto se preparó de manera similar

- 2-{3-[4-(Ciclopentilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il} etanol

25 Ejemplo 12: Preparación de metansulfonato de (3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}-4,5-dihidroisoxazol-5-il}metilo

Se recogió 2-3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il}etanol (150 mg, 0,00038 mol) (ejemplo 11) en una mezcla de diclorometano y cloroformo (10 ml: 10 ml). A 0°C, se añadieron trietilamina (0,153 g, 0,001513 mol) y cloruro de metansulfonilo (0,173 g, 0,001513 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante aproximadamente 2 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío.

Rendimiento: 280 mg (impuro)

El siguiente compuesto se preparó de manera similar

- Dimetansulfonato de 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-4,5-dihidroisoxazol-5,5-diil}bis(metilo)

40 Ejemplo 13: Preparación de *N*-ciclohexil-1-etil-5-(1-oxa-7-tia-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 4)

Se recogió metansulfonato de (3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}-4,5-dihidroisoxazol-5-il}metilo (280 mg, 0,00051 mol) (ejemplo 12) en dimetilformamida (5 ml). Se añadió sulfuro sódico nanohidratado (372 mg, 0,0015 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 90-100°C durante una noche. Se añadió agua, la extracción se realizó con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía en capa fina preparativa utilizando acetato de etilo (40%) en disolvente de hexano.

Rendimiento: 100 mg (65%)

m/z: (M⁺+1) 386,32

RMN (δ, CDCl₃): 8,84-8,83 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,90-4,44 (c, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,56-2,97 (m, 6H), 2,42-1,25 (m, 14H).

El siguiente compuesto se preparó de manera similar

- *N*-ciclohexil-1-etil-5-(5-oxa-2-tia-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 6),
Rendimiento: 14,6%
m/z: (M⁺+1) 372,16

60 Ejemplo 14: Preparación de *N*-ciclohexil-1-etil-5-(7-oxido-1-oxa-7-tia-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 5)

Se recogió *N*-ciclohexil-1-etil-5-(1-oxa-7-tia-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (70 mg, 0,00018 mol) (ejemplo 13) en metanol y la agitación se realizó durante aproximadamente cinco minutos. Se añadió agua (1 ml). Se añadió perodato sódico (38 mg, 0,00018 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 h. Se realizó la filtración y el residuo se lavó con diclorometano. La capa

orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía en capa fina preparativa utilizando acetato de etilo (60%) en hexano.

Rendimiento: 68,5%

m/z: (M⁺+1) 402,26

5 RMN (δ, CDCl₃) 8,69-8,67 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,48-4,45 (c, 2H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 3H), 3,15-3,11 (m, 3H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,8-2,7 (m, 1H), 2,14-1,46 (m, 13H).

Ejemplo 15: Preparación de N-ciclohexil-5-(2,2-dioxido-5-oxa-2-tia-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 14)

10 Se recogió N-ciclohexil-1-etil-5-(5-oxa-2-tia-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (70 mg, 0,00018 mol) (ejemplo 13) en diclorometano. Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (48 mg, 0,00028 mol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La extracción se realizó con agua. La capa orgánica se lavó con una solución de hidróxido sódico (1 N, 10 ml) y solución saturada de cloruro sódico. Esto se concentró al vacío. El compuesto del título obtenido se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa.

15 Rendimiento: 28%

m/z: (M⁺+1) 403,98

20 RMN (δ, CDCl₃): 8,96 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 4,68-4,64 (d, 2H), 4,60-4,55 (c, 2H), 4,45-4,42 (d, 2H), 3,97-3,93 (m, 3H), 2,15-1,45 (m, 10H), 1,42-1,08 (m, 3H).

Ejemplo 16: Preparación de N-ciclohexil-5-(1,7-dioxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 12)

25 Se recogieron 2-3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-5-(hidroximetil)-4,5-dihidroisoxazol-5-il)etanol (150 mg, 0,00038 mol) (ejemplo 11), trifetilfosfina (132 mg, 0,00050 mol) y succinimida (42 mg, 0,00042 mol) se recogieron en tetrahidrofurano seco. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,115 ml, 0,00058 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto impuro obtenido se purificó mediante cromatografía en columna.

30 Rendimiento: 42%

m/z: (M⁺+1) 370,06

RMN (δ, CDCl₃): 10,03 (s, 1H), 8,10-8,03 (d, 2H); 4,83-4,13 (c, 2H), 4,10-3,99 (m, 3H), 3,82-3,80 (d, 1H), 3,55-3,53 (d, 2H), 2,66-2,11 (m, 2H), 1,7-1,25 (m, 10H), 0,89-0,82 (m, 3H).

El siguiente compuesto se preparó de manera similar

35 - N-ciclopentil-5-(1,7-dioxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 40),

Rendimiento: 26%

m/z: (M⁺+1) 356,1

Ejemplo 17: Preparación de 4-{{1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino}ciclohexanona (Compuesto No. 16)

45 Se disolvió 4-{{1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino}ciclohexanol (100 mg, 0,251 mmol) (ejemplo 9) en diclorometano y la mezcla de reacción se enfrió hasta 5°C. Se añadió clorocromato de piridinio (108 mg, 0,502 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 5 minutos a la misma temperatura. Ésta se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. La dilución se realizó con diclorometano y la filtración se realizó utilizando celite. Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en capa fina preparativa utilizando acetato de etilo.

50 Rendimiento: 50 mg (50%)

m/z: (M⁺+1) 396,00

55 RMN (δ, CDCl₃): 8,15 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 4,60-4,57 (c, 2H), 4,46-4,44 (m, 1H), 3,22 (s, 2H), 2,64-2,40 (m, 6H), 2,17-2,12 (m, 2H), 1,85-1,81 (m, 4H), 1,71-1,69 (m, 2H), 1,69-1,42 (m, 5H).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar

60 - 4-{{1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino}ciclohexanona (Compuesto No. 20),

Rendimiento: 5,0%

m/z: (M⁺+1) 367,97

65 - 4-{{1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino}ciclohexanona (Compuesto No. 21),

Rendimiento: 9,6%

m/z: (M⁺+1) 381,95

Ejemplo 18: Preparación de 4-[[1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-il]amino]ciclohexanona oxima (Compuesto No. 17)

5 Se recogieron 4-[[1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-il]amino]ciclohexanona (0,025 g, 0,063 mmol) (ejemplo 17), clorhidrato de hidroxilamina (0,008 g, 0,126 mmol) y carbonato potásico (0,043 g, 0,315 mmol) en acetonitrilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 6 h. El exceso de disolvente se retiró a presión reducida y el sólido separado se lavó con hexano y se secó al vacío.
Rendimiento: 60%

10 m/z: (M⁺+1) 411,15
RMN (δ, CDCl₃): 8,25 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 4,41-4,32 (c, 2H), 4,31-4,30 (m, 1H), 3,20-3,17 (m, 2H), 2,94-2,90 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 3H), 2,17-2,13 (m, 2H), 1,77-1,39 (m, 15H).

Ejemplo 19: Preparación de 5-(bromometil)-3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de etilo

15 Se recogió 4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carbaldehído oxima (200 mg, 0,0006 mol) (ejemplo 8) en una mezcla de diclorometano:cloroformo (10 ml:5 ml). Se añadió 2-(bromometil)acrilato de etilo (0,2 ml, 0,00103 mol). Se añadió hipoclorito sódico (2,5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con cloroformo, se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El compuesto impuro obtenido se purificó mediante cromatografía en columna.
Rendimiento: 66%

20 m/z: (M⁺+1) 479,97

Ejemplo 20: Preparación de {5-(bromometil)-3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}metanol

25 Se recogió 5-(bromometil)-3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de etilo (200 mg, 0,0004 mol) (ejemplo 19) en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadió borohidruro sódico (31 mg, 0,0008 mol) por partes. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Ésta se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio. El disolvente orgánico se retiró, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El producto impuro obtenido se purificó mediante cromatografía en columna.
Rendimiento: 65,7%

30 m/z: (M⁺+1) 437,94

Ejemplo 21: Preparación de N-ciclohexil-5-(2,5-dioxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 28)

35 Se disolvió {5-(bromometil)-3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}metanol (110 mg, 0,00025 mol) (ejemplo 20) en etanol (10 ml). Se añadió agua (2 ml) seguida por hidróxido potásico (20 mg, 0,00050 mol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El producto impuro obtenido se purificó mediante cromatografía en columna.
Rendimiento: 28%

40 m/z: (M⁺+1) 356,07
RMN (δ, CDCl₃): 8,85 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 5,06-5,04 (d, 2H), 4,80-4,78 (d, 2H), 4,55-4,49 (c, 2H), 3,95-3,93 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,15-1,26 (m, 13H).

Ejemplo 22: Preparación de sal de clorhidrato de N-ciclohexil-1-etil-5-(1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 18)

45 Se añadió ácido clorhídrico etanólico (25 ml) a 3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (700 mg, 0,00148 mol) (ejemplo 9). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. Precipitó un sólido blanco, que se secó al vacío.
Rendimiento: 96%

50 m/z: (M⁺+1) 383,02
RMN (δ, D₂O): 8,18 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 4,33-4,27 (c, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,34-3,22 (m, 4H), 2,11-1,41 (m, 14H), 1,36-1,32 (m, 3H).

Ejemplo 23: Preparación de *N*-ciclohexil-5-[8-(2,2-dimetilpropanoil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 23)

5 Se recogió sal de clorhidrato de *N*-ciclohexil-1-etil-5-(1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (70 mg, 0,00016 mol) (ejemplo 22) en diclorometano (10 ml). Se añadieron trietilamina (0,07 ml, 0,00050 mol) y cloruro de pivaloilo (0,030 ml, 0,00025 mol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Ésta se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de bicarbonato sódico, se extrajo con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El producto impuro obtenido se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa.

10 Rendimiento: 66%

m/z: (M⁺+1) 467,15

RMN (δ, CDCl₃): 9,1 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 4,56-4,50 (c, 2H), 4,11-4,08 (d, 2H), 3,9 (5, 1H), 3,53-3,4 (m, 2H), 3,2 (s, 2H), 2,14-1,7 (m, 4H) 1,6-1,5 (m, 13H), 1,51-1,2 (m, 9H).

15 Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar

- *N*-ciclohexil-1-etil-5-{8-[(trifluorometil)sulfonil]-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 24),

Rendimiento: 29%

20 m/z: (M⁺+1) 515,02

- *N*-ciclohexil-1-etil-5-[8-(etilsulfonil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 25),

Rendimiento: 50%

25 m/z: (M⁺+1) 475,12

- 5-(8-Acetil-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-ciclohexil-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 27),

Rendimiento: 70%

30 m/z: (M⁺+1) 425,11

Ejemplo 24: Preparación de *N*-ciclohexil-5-[8-(ciclopropilmetil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 26)

35 Se recogió sal de clorhidrato de *N*-ciclohexil-1-etil-5-(1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (70 mg, 0,00016 mol) (ejemplo 22) en dimetilformamida (5 ml). Se añadieron carbonato potásico (69 mg, 0,00050 mol) y cloruro de ciclopropanmetilo (0,20 ml, 0,00021 mol). La mezcla de reacción se agitó a 70-80°C durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El producto impuro obtenido se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa.

40 Rendimiento: 27%

m/z: (M⁺+1) 437,16

RMN (δ, CDCl₃): 8,72 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 4,50-4,44 (c, 2H), 3,9 (s, 1H), 3,34-3,31 (d, 2H), 3,0 (sa, 2H), 2,7 (sa, 2H), 2,25-1,25 (m, 20H), 0,72 (s, 2H), 0,34 (s, 2H).

Ejemplo 25: Preparación de 3-{1-etil-4-[(4-hidroxiciclohexil)amino]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ona (Compuesto No. 22)

50 Se disolvió 4-[[1-etil-5-(1,9,12-trioxa-2-azadiespiro[4.2.4.2]tetradec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino)ciclohexanol (0,040 g, 0,087 mol) (ejemplo 9) en diclorometano y la mezcla se enfrió a 5°C. Se añadió ácido trifluoroacético (0,050 g, 0,439 mmol) gota a gota en aproximadamente 1 h. Se añadió agua (0,1 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante aproximadamente 6 h a temperatura ambiente. Ésta se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna.

55 Rendimiento: 57,5%

m/z: (M⁺+1) 411,98

RMN (δ, CDCl₃): 9,47 (sa, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 4,58-4,52 (m, 2H) 4,00 (s, 1H), 3,84-3,83 (d, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,86-2,77 (m, 2H), 2,44-2,40 (d, 2H), 2,33-2,29 (d, 4H), 2,15-2,08 (m, 5H), 1,68-1,53 (m, 6H).

60 Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar

- 3-[1-Etil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ona (Compuesto No. 46),

Rendimiento: 28%

65 m/z: (M⁺+1) 398,14

- 5 - 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ona (Compuesto No. 81),
Rendimiento: 69%
m/z: (M⁺+1) 396,24

- 10 - 3-[1-(4-Metoxibencil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5] dec-2-en-8-ona (Compuesto No. 92),
Rendimiento: 48%
m/z: (M⁺+1) 490,10

15 Ejemplo 26: Preparación de (cis o trans) 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Compuesto No. 42) y (trans o cis) 3-(4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Compuesto No. 43)

20 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ona (100 mg, 0,000253 mol) (ejemplo 25) en metanol se enfrió a -78°C y se añadieron cloruro de cerio (187 mg, 0,00075 mol) y borohidruro sódico (28 mg, 0,00075 mol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante aproximadamente 2-3 horas. Ésta se inactivó con ácido clorhídrico al 5% y solución saturada de cloruro sódico. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto impuro. Los compuestos del título se separaron mediante cromatografía en capa fina preparativa.

Compuesto No. 42, Rendimiento: 15%, pureza por HPLC 97,81%

Compuesto No. 43, Rendimiento: 10%, pureza por HPLC 93,86%

m/z: (M⁺+1) 398,21

25 Compuesto No. 42, RMN (δ, CDCl₃) 8,90-8,88 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,49-4,44 (m, 2H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,24 (s, 2H), 2,26-1,42 (m, 21 H)

Compuesto No. 43, RMN (δ, CDCl₃) 8,91-8,90 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,50-4,44 (m, 2H), 4,00-3,89 (m, 1H) 3,89-3,64 (m, 1H), 3,28 (s, 2H), 2,16-1,25 (m, 21 H)

30 Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar

- 35 - (cis o trans) 3-[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Compuesto No. 45) Rendimiento: 28%
Pureza por HPLC: 99,59%
m/z: (M⁺+1) 400,22

- 40 - (trans o cis) 3-[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Compuesto No. 98) Rendimiento: 35%
Pureza por HPLC: 96,94
m/z: (M⁺+1) 400,22

Los siguientes compuestos pueden prepararse de manera similar

- 45 - 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Compuesto No. 148)

- 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Compuesto No. 160)

- 50 - 3-[1-Etil-3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Compuesto No. 165)

- 55 - 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Compuesto No. 172)

Ejemplo 27: Preparación de 9-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1,7-dioxa-8-azadiespiro[2.2.4.2]dodec-8-eno-2-carbonitrilo

60 Se añadió cloruro de benciltriethylamonio (23 mg, 0,00001 mol) a una mezcla de solución de hidróxido potásico al 50% y tetrahydrofurano (10 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadieron cloroacetnitrilo (0,020 ml, 0,00026 mol) y 3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ona (100 mg, 0,00025 mol) (ejemplo 25) en tetrahydrofurano a la mezcla de reacción. Ésta se agitó durante aproximadamente 4 horas a temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto impuro se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa.
65 Rendimiento: 80 mg (72%)

m/z: (M⁺+1) 435,12

Ejemplo 28: Preparación de ácido (cis o trans) 3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 95) y ácido (trans o cis) 3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 96)

Se añadió bromuro de litio (23 mg, 0,0002 mol) a una mezcla de dimetilformamida (0,17 ml), acetonitrilo (0,17 ml) y agua (1,2 ml). Se añadió 9-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1,7-dioxa-8-azadiespiro[2.2.4.2]dodec-8-eno-2-carbonitrilo (80 mg, 0,00018 mol) (ejemplo 27) después de aproximadamente 15 minutos y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante aproximadamente 10-12 horas. El acetonitrilo se evaporó, se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto impuro. Los compuestos del título se separaron mediante cromatografía en capa fina preparativa.

Compuesto No. 95 Rendimiento: 10,25% Pureza quiral 99,69%

Compuesto No. 96 Rendimiento: 13% Pureza quiral 99,81%

m/z: (M⁺+1) 426,20

Compuesto No. 95 (δ, CDCl₃) RMN 8,95-8,94 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,51-4,45 (c, 2H), 3,93-3,92 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 4H), 1,95-1,89 (m, 2H), 1,84-1,7 (m, 6H), 1,70-1,55 (m, 6H), 1,51-1,48 (t, 3H)

Compuesto No. 96 (δ, CDCl₃) RMN 8,91-8,89 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,49-4,439 (c, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,25 (s, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,17-2,66 (m, 4H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,68-1,61 (m, 6H), 1,54-1,49 (m, 6H), 1,47-1,41 (t, 3H)

Ejemplo 29: Preparación de 5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 49)

Se disolvió 1-(4-metoxibencil)-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (1,8 g, 4 mmol) (ejemplo 9) en ácido trifluoroacético (4,56 g, 40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 4 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se añadió una solución de bicarbonato sódico gota a gota. Ésta se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua, solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida.

El producto impuro se purificó mediante cromatografía en columna.

Rendimiento: 1,5 g (87%)

m/z: (M⁺+1) 328,56

RMN: (δ, CDCl₃) 9,14 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,68-3,65 (t, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 2H), 1,92-1,89 (d, 1H), 1,65-1,15 (m, 8H)

El siguiente compuesto se preparó de manera similar

- 5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 101)

Rendimiento: 32%

m/z: 356,14 (M⁺+1)

Ejemplo 30: Preparación de 5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 56)

Se añadieron 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (0,07 g, 0,33 mmol) y carbonato potásico (0,125 g, 0,9 mmol) a la solución de 5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (0,1 g, 0,3 mmol) (ejemplo 29) en dimetilformamida y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante aproximadamente 3 horas. Ésta se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto impuro se purificó mediante cromatografía en columna.

Rendimiento: 0,046 g (37%)

m/z: (M⁺+1) 410,18

RMN (δ, CDCl₃) 9,11 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 5,07-5,01 (m, 2H), 4,15 (s, 1H), 4,05-4,02 (d, 2H), 3,66-3,63 (d, 2H), 3,61-3,58 (d, 2H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2,28-2,23 (m, 2H), 1,89-1,25 (m, 6H).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar

- 1-Metil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 50),

Rendimiento: 21%

m/z: (M⁺+1) 342,18

ES 2 382 715 T3

- 5
-

 5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 51),
 Rendimiento: 26%
 m/z: (M⁺+1) 424,56
- 10
-

 1-(Ciclopropilmetil)-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 58),
 Rendimiento: 22%
 m/z: (M⁺+1) 382,18
- 15
-

 1-Butil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 59),
 Rendimiento: 20%
 m/z: (M⁺+1) 384,20
- 20
-

 1-(1-Metiletil)-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 60),
 Rendimiento: 24%
 m/z: (M⁺+1) 370,17
- 25
-

 5-(5-Oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-propil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 61),
 Rendimiento: 20%
 m/z: (M⁺+1) 370,17
- 30
-

 5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 62),
 Rendimiento: 38%
 m/z: (M⁺+1) 438,17
- 35
-

 1-Ciclopentil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 71),
 Rendimiento: 17%
 m/z: (M⁺+1) 424,23
- 40
-

 1-(Ciclopropilmetil)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 72),
 Rendimiento: 18%
 m/z: (M⁺+1) 410,20
- 45
-

 1-(1-Metiletil)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 73),
 Rendimiento: 20%
 m/z: (M⁺+1) 398,25
- 50
-

 5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-propil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 74),
 Rendimiento: 20%
 m/z: (M⁺+1) 398,18
- 55
-

 1-Ciclopentil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 75),
 Rendimiento: 28%
 m/z: (M⁺+1) 410,20
- 60
-

 1-(Ciclopropilmetil)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 76),
 Rendimiento: 32%
 m/z: (M⁺+1) 396,17
- 65
-

 1-(1-Metiletil)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 77),
 Rendimiento: 25%
 m/z: (M⁺+1) 384,22
- 65
-

 5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1-propil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina

(Compuesto No. 78),
Rendimiento: 28%
m/z: (M⁺+1) 384,22

- 5 - 1-Metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 79),
Rendimiento: 17%
m/z: (M⁺+1) 356,16
- 10 - 5-{2-[(Benciloxi)metil]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il}-1-etil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 103),
Rendimiento: 52%
m/z: (M⁺+1) 476,14.

15 Ejemplo 31: Preparación de 1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-N-piperidin-4-il-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 82)

Se recogió 4-[[1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-il]amino}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (950 mg, 0,00196 mol) (ejemplo 9) en diclorometano. A 0°C, se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Ésta se diluyó con diclorometano y se basificó con solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 550 mg (74%)

m/z: (M⁺+1)369,18

RMN (δ , CDCl₃) 9,03-9,015 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,966 (s, 1H), 4,50-4,45 (c, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,24-3,21 (2H, d), 2,93-1,72 (m, 14H), 1,52-1,48 (t, 3H)

El siguiente compuesto se preparó de manera similar

- 30 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-N-piperidin-4-il-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 86)
Rendimiento: 65%
m/z: (M⁺+1) 383,35

35 Ejemplo 32: Preparación de N-(1-ciclopentilpiperidin-4-il)-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 63)

Se recogió 1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-N-piperidin-4-il-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (70 mg, 0,0018 mol) (ejemplo 31) en acetonitrilo y se añadieron carbonato potásico (126 mg, 0,0009 mol) y bromuro de ciclopentilo (0,020 ml, 0,0002 mol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. Se retiró el acetonitrilo y se añadió agua al residuo. La extracción se realizó con acetato de etilo y los lavados se realizaron con solución saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida y el producto impuro se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa.

Rendimiento: 25 mg (32%)

m/z: (M⁺+1) 437,23

RMN (δ , CDCl₃) 9,06 (d, 1H), 8,13 (1H, s), 7,95 (s, 1H), 4,50-4,45 (c, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,01 (m, 1H), 1,97-1,25 (m, 27H), 1,51-1,48 (t, 3H)

50 Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar

- 1-Etil-N-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 52)
Rendimiento: 24%
m/z: (M⁺+1) 447,17
- 55 - N-(1-acetilpiperidin-4-il)-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 53)
Rendimiento: 28%
m/z: (M⁺+1) 425,21
- 60 - N-(1-acetilpiperidin-4-il)-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 54)
Rendimiento: 28%
m/z: (M⁺+1) 411,18
- 65

- 5 - *N*-(1-butilpiperidin-4-il)-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina
(Compuesto No. 64)
Rendimiento: 32%
m/z: (M⁺+1) 425,28
- 10 - 2-(4-[[1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino)piperidin-1-il)etanol
(Compuesto No. 65)
Rendimiento: 22%
m/z: (M⁺+1) 413,20
- 15 - *N*-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina
(Compuesto No. 66)
Rendimiento: 38%
m/z: (M⁺+1) 423,20
- 20 - 1-Etil-*N*-[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina
(Compuesto No. 67)
Rendimiento: 34%
m/z: (M⁺+1) 411,25
- 25 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-(1-propilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina
(Compuesto No. 68)
Rendimiento: 34%
m/z: (M⁺+1) 411,25
- 30 - *N*-(1-ciclopentilpiperidin-4-il)-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina
(Compuesto No. 69)
Rendimiento: 30%
m/z: (M⁺+1) 451,27
- 35 - 1-Etil-*N*-[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina
(Compuesto No. 70)
Rendimiento: 32%
m/z: (M⁺+1) 425,21
- 40 - 1-Etil-*N*-(1-etilpiperidin-4-il)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 84)
Rendimiento: 9%
m/z: (M⁺+1) 411,41
- 45 - 1-Etil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina
(Compuesto No. 85)
Rendimiento: 7%
m/z: (M⁺+1) 397,24
- 50 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(1-propilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina
(Compuesto No. 88)
Rendimiento: 32%
m/z: (M⁺+1) 425,24
- 55 - *N*-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina
(Compuesto No. 89)
Rendimiento: 37%
m/z: (M⁺+1) 437,26
- 60 - 2-(4-[[1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino)piperidin-1-il)etanol
(Compuesto No. 90)
Rendimiento: 38%
m/z: (M⁺+1) 427,25

Ejemplo 33: Preparación de éter bencil 3-metilidenciclobutílico

Etapas a: Preparación de [3-(benciloxi)ciclobutil]metanol

- 65 Se añadió una solución en tetrahidrofurano de ácido 3-(benciloxi)ciclobutancarboxílico (2,5 g, 11,36 mmol) a una solución de borohidruro sódico (0,52 g, 13,63 mmol) en tetrahidrofurano. Se añadió yodo (1,44 g, 5,68 mmol) en

solución de tetrahidrofurano a la solución a 0°C, después de aproximadamente 15 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Ésta se inactivó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de hidróxido sódico diluido y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título.

5 Rendimiento: 1,1 g (50%)

Etapas b: Preparación de metansulfonato de [3-(benciloxi)ciclobutil]metilo

10 Se añadieron cloruro de metansulfonilo (0,16 g, 1,1 mmol) y trietilamina (0,26 g, 2,6 mmol) a una solución de [3-(benciloxi)ciclobutil]metanol (0,25 g, 1,3 mmol) (etapa a) en diclorometano a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Ésta se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título.

15 Rendimiento: 0,27 g (14%)

Etapas c: Preparación de éter bencil 3-metilidenciclobutílico

20 Se añadieron yoduro sódico (0,45 g, 3 mmol) y 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (0,304 g, 2 mmol) a una solución agitada de metansulfonato de [3-(benciloxi)ciclobutil]metilo (0,27 g, 1 mmol) (etapa b) en dimetoxietano y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 2 horas. Se le dejó llegar a temperatura ambiente y a continuación se agitó con éter dietílico y agua durante aproximadamente 10 minutos. La capa de éter se separó y la capa acuosa se lavó con éter. La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto impuro se purificó sobre gel de sílice.

25 Rendimiento: 0,050 g (39,6%)

Ejemplo 34: Preparación de 5-[2-(benciloxi)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-etil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 44)

Etapas a: Preparación de 5-[2-(benciloxi)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-(4-metoxibencil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 111)

30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 9.

Rendimiento: 0,40 g (75%)

m/z: (M⁺+1) 554,0

Etapas b: Preparación de 5-[2-(benciloxi)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina

40 Se añadió ácido trifluoroacético (0,41 g, 3,61 mmol) a la solución de 5-[2-(benciloxi)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-(4-metoxibencil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (0,4 g, 0,72 mmol) (etapa a) en dicloroetano (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 2 horas en atmósfera inerte. Ésta se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico saturado, agua y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título.

45 Rendimiento: 0,21 g (45%)

Etapas c: Preparación de 5-[2-(benciloxi)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-etil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 44)

50 Se añadieron yoduro de etilo (0,227 g, 1,45 mmol) y carbonato potásico (0,2 g, 1,45 mmol) a la solución de 5-[2-(benciloxi)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (0,21 g, 0,48 mmol) (etapa b) en dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante aproximadamente 5 horas. Ésta se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto impuro se purificó sobre una columna de gel de sílice.

55 Rendimiento: 0,055 g (25%)

m/z: (M⁺+1) 462,18

60 RMN: (δ, CDCl₃) 8,30 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,37-7,29 (m, 5H), 4,52-4,48 (m, 4H), 4,3-4,03 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,07-4,01 (m, 2H), 3,63-3,58 (m, 4H), 1,50-1,28 (m, 11 H)

Ejemplo 35: Preparación de 7-[1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-ol (Compuesto No. 93)

65 Se añadió paladio/carbono (10%, 0,010 g) a una solución de 5-[2-(benciloxi)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-etil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (0,055 g, 0,12 mmol) (ejemplo 34) en metanol y la mezcla de reacción se agitó en un globo de hidrógeno durante aproximadamente 12 horas. Se filtró a través de un

lecho de celite y el residuo se lavó con metanol. El filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 0,021 g (47%)

m/z: (M⁺+1) 372,10.

- 5 RMN: (δ, CDCl₃) 8,14 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 4,63-4,49 (m, 3H), 4,03-4,01 (m, 4H), 3,63-3,61 (m, 4H), 2,15-2,03 (m, 4H), 1,79-1,28 (m, 7H).

El siguiente compuesto se preparó de manera similar

- 10 - 7-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)metanol (Compuesto No. 104)
Rendimiento: 39%
m/z: (M⁺+1) 387,13

15 Los siguientes compuestos pueden prepararse de manera similar

- 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-ol (Compuesto No. 121),
- 20 - 7-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-ol (Compuesto No. 122),
- 7-[1-Etil-3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-ol (Compuesto No. 169),
- 25 - 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-ol (Compuesto No. 176),
- 30 - 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)metanol (Compuesto No. 301),
- (7-4-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)metanol (Compuesto No. 302),

35 Ejemplo: 36 Preparación de 1-etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina

- Se añade hidróxido de paladio/carbono (1 g) a una solución de *N*-bencil-1-etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (1 g, 0,0022 mol) (ejemplo 9) en metanol y la mezcla de reacción se agita en un globo de hidrógeno durante aproximadamente 12 horas. Ésta se filtra a través de un lecho de celite y el residuo se lava con metanol. El filtrado combinado se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título.
- 40

Ejemplo 37: Preparación de 1-etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-piridin-4-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 230)

- 45 Se añaden 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,3 equivalentes), acetato de paladio (0,09 equivalentes) y carbonato de cesio (1,5 equivalentes) a 4-bromo piridina (1 equivalente) en dioxano anhidro en atmósfera inerte. Se añade 1-etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (1,3 equivalentes) (ejemplo 36) y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante aproximadamente 10-12 horas. Ésta se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de celite. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra al vacío. El compuesto impuro se purifica mediante cromatografía en columna.
- 50

Los siguientes compuestos pueden prepararse de manera similar

- 55 - 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-piridin-3-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 231),
- 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-piridin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 232),
- 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-pirazin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 233),
- 60 - 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-pirimidin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 234),
- 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-1,2,4-triazin-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 235),
- 65

ES 2 382 715 T3

- 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-1,3-tiazol-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 236),
- 5 - 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-4*H*-1,2,4-triazol-4-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 237),
- 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-2*H*-tetrazol-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 238),
- 10 - 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-1*H*-tetrazol-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 239),
- 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-pirimidin-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 240),
- 15 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-piridin-4-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 241),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-piridin-4-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 242),
- 20 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-piridin-3-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 243),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-piridin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 244),
- 25 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-pirimidin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 245),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-pirimidin-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 246),
- 30 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-1,2,4-triazin-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 247),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-1,3-tiazol-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 248),
- 35 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-4*H*-1,2,4-triazol-4-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 249),
- 40 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-2*H*-tetrazol-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 250),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-1*H*-tetrazol-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 251),
- 45 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-piridin-3-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 252),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-piridin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 253),
- 50 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-pirimidin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 254),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-pirimidin-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 255),
- 55 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-1,2,4-triazin-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 256),
- 60 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-1*H*-tetrazol-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 257),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-2*H*-tetrazol-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 258),
- 65

- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-4*H*-1,2,4-triazol-4-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 259),
- 5 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-1,3-tiazol-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 260),
- 1-Etil-*N*-furan-3-il-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 261),
- 10 - 1-Etil-*N*-furan-3-il-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 262),
- 1-Etil-*N*-furan-3-il-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 263),
- 15 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-pirazin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 264),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-pirazin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 265),
- 20 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-1,2,4-triazin-3-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 292),
- 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-1,2,4-triazin-3-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 293),
- 25 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-1,2,4-triazin-3-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 294).

Ejemplo 38: Preparación de ácido 3-[[1-etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 115)

30 Se añade ácido trifluoroacético (4 equivalentes) a la solución de 3-[[1-etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxilato de *tert*-butilo (1 equivalente) (ejemplo 9) en dicloroetano y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas en atmósfera inerte. Ésta se enfría y se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con bicarbonato sódico saturado, agua y solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida para obtener el compuesto del título.

Los siguientes compuestos pueden prepararse de manera similar

- 40 - Ácido 3-[[1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 116),
- Ácido 3-[[1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 117),
- 45 - Ácido 4-[[1-etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 132),
- Ácido 4-[[1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 133),
- 50 - Ácido 4-[[1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 134),
- 55 - Ácido 4-[[5-(2-ciano-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 135),
- Ácido 4-[[5-(2-ciano-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 143),
- 60 - Ácido 4-[[1-etil-5-(2-hidroxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 144),
- 65 - Ácido 4-[[1-etil-3-metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 145),

ES 2 382 715 T3

- Ácido 4-{{1-etil-3-metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 146),
- 5 - Ácido 4-{{1-etil-5-(8-hidroxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 147),
- Ácido 4-{{5-(8-carbamoil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 150),
- 10 - Ácido 3-{{5-(8-carbamoil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 151),
- Ácido 4-{{1-etil-3-metil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 179),
- 15 - Ácido 4-{{1-etil-5-(8-hidroxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 180),
- Ácido 3-{{1-etil-3-metil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 181),
- 20 - Ácido 3-{{1-etil-3-metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 182),
- 25 - Ácido 3-{{1-etil-3-metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 183),
- Ácido 3-{{5-(2-ciano-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 184),
- 30 - Ácido 3-{{5-(2-ciano-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 185),
- Ácido 3-{{1-etil-5-(8-hidroxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 186),
- 35 - Ácido 3-{{1-etil-5-(8-hidroxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 187),
- 40 - Ácido 3-{{1-etil-5-(2-hidroxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 188),
- Ácido 3-{{1-etil-5-(2-hidroxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 189),
- 45 - Ácido 3-{{5-(2-amino-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 196),
- 50 - Ácido 3-{{5-(2-amino-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 197),
- Ácido 3-{{5-[2-(acetilamino)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 198),
- 55 - Ácido 3-{{5-[2-(acetilamino)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 199),
- Ácido 3-{{1-etil-5-[2-(propanilamino)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 200),
- 60 - Ácido 3-{{1-etil-3-metil-5-[2-(propanilamino)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 201),
- 65 - Ácido 4-{{5-(8-amino-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 206),

- Ácido 4-{{5-(8-amino-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 207),
- 5 - Ácido 4-{{5-[8-(acetilamino)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 208),
- Ácido 4-{{5-[8-(acetilamino)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 209),
- 10 - Ácido 4-{{1-etil-3-metil-5-[8-(propanilamino)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 210),
- Ácido 4-{{1-etil-5-[8-(propanilamino)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 211),
- 15 - Ácido 7-{4-[(4-carboxiciclohexil)amino]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxílico (Compuesto No. 212),
- Ácido 7-{4-[(4-carboxiciclohexil)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxílico (Compuesto No. 213),
- 20 - Ácido 4-{{5-(2-carbamoil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 214),
- 25 - Ácido 4-{{5-(2-carbamoil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 215),
- Ácido 4-{{1-etil-3-metil-5-[2-(metilcarbamoil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 216),
- 30 - Ácido 4-{{1-etil-5-[2-(metilcarbamoil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 217),
- Ácido 4-{{1-etil-5-[2-(etilcarbamoil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 218),
- 35 - Ácido 4-{{1-etil-5-[2-(etilcarbamoil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 219),
- 40 - Ácido 3-{4-[(4-carboxiciclohexil)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il}-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 220),
- Ácido 3-{4-[(4-carboxiciclohexil)amino]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il}-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 221),
- 45 - Ácido 4-{{5-(8-carbamoil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 222),
- Ácido 4-{{1-etil-5-[8-(metilcarbamoil)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 223),
- 50 - Ácido 4-{{1-etil-3-metil-5-[8-(metilcarbamoil)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 224),
- 55 - Ácido 4-{{1-etil-5-[8-(etilcarbamoil)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 225),
- Ácido 4-{{1-etil-5-[8-(etilcarbamoil)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 226),
- 60 - Ácido 4-{{1-etil-5-(8-metoxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 227),
- Ácido 4-{{5-(8-etoxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 228),
- 65

- Ácido 4-((1-etil-5-[8-(2-hidroxietoxi)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-il)amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 229).

Ejemplo 39: Preparación de 4-metilbencensulfonato de 3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ilo

Se disuelve 3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (0,0025 mol) (ejemplo 26) en diclorometano. Se añade trietilamina (0,0050 mol) a 0° y se añade cloruro de *p*-toluensulfonilo (0,0050 mol). La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 5 horas. Se añade agua y la extracción se realiza con diclorometano. La capa orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca y se concentra a presión reducida para dar el producto impuro, que se purifica mediante cromatografía en columna.

El siguiente compuesto puede prepararse de manera similar

- 4-Metilbencensulfonato de 3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ilo

Ejemplo 40: Preparación de 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo (Compuesto No. 173)

Se recoge 4-metilbencensulfonato de 3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ilo (0,0018 mol) (ejemplo 39) en dimetilformamida. Se añade cianuro sódico (0,0036 mol) y la mezcla de reacción se agita a 60-65°C durante una noche. Se añade agua y la extracción se realiza con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca y se concentra a presión reducida para dar el compuesto impuro, que se purifica mediante cromatografía en columna.

Los siguientes compuestos pueden prepararse de manera similar

- 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-carbonitrilo (Compuesto No. 118),
- 3-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-carbonitrilo (Compuesto No. 120),
- 3-[1-Etil-3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-carbonitrilo (Compuesto No. 167).

Ejemplo 41: Preparación de *N*-ciclohexil-1-etil-5-[8-(1*H*-tetrazol-5-il)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 322)

Se recogen 3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo (0,00098 mol) (ejemplo 40), azida sódica (0,00147 mol) y clorhidrato de trietilamina (0,00147 mol) en tolueno. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante una noche. El tolueno se retira y se añade agua. La extracción se realiza con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca y se concentra a presión reducida para dar el compuesto impuro, que se purifica mediante cromatografía en columna

Los siguientes compuestos pueden prepararse de manera similar

- 1-Etil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 318),
- *N*-ciclohexil-1-etil-5-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 319),
- *N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 320),
- 1-Etil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5-[8-(1*H*-tetrazol-5-il)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 321),
- *N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-[8-(1*H*-tetrazol-5-il)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 323),
- *N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-[8-(2*H*-tetrazol-5-il)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 324),
- *N*-ciclohexil-1-etil-5-[8-(2*H*-tetrazol-5-il)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 325),
- 1-Etil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5-[8-(2*H*-tetrazol-5-il)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 326),
- 1-Etil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5-[2-(2*H*-tetrazol-5-il)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-

- b]piridin-4-amina (Compuesto No. 327),
- *N*-ciclohexil-1-etil-5-[2-(2*H*-tetrazol-5-il)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 328),
- *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-[2-(2*H*-tetrazol-5-il)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 329).

Ejemplo 42: Preparación de *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-(8-metoxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 290)

Se recogen 3-{4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-5-il)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (0,00025 mol) (ejemplo 26) y carbonato potásico (0,00050 mol) en dimetilformamida y se añade yoduro de metilo (0,0010 mol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se añade agua y la extracción se realiza con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca y se concentra a presión reducida para dar el compuesto impuro, que se purifica mediante cromatografía en columna.

Los siguientes compuestos pueden prepararse de manera similar

- 1-Etil-5-(8-metoxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 277),
- 5-(8-Etoxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-etil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 278)
- *N*-ciclohexil-5-(8-etoxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 279)
- *N*-ciclohexil-1-etil-5-(8-metoxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 280),
- *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-5-(8-etoxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 291),
- 1-Etil-5-(2-metoxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 295),
- *N*-ciclohexil-1-etil-5-(2-metoxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 296),
- *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-(2-metoxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 297),
- *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-5-(2-etoxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 298),
- *N*-ciclohexil-5-(2-etoxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 299),
- 5-(2-Etoxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 300),
- *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-[2-(metoximetil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 303),
- *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-5-[2-(etoximetil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 304),
- *N*-ciclohexil-5-[2-(etoximetil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 305),
- 5-[2-(Etoximetil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-etil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 306),
- 1-Etil-5-[2-(metoximetil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 307),

- *N*-ciclohexil-1-etil-5-[2-(metoximetil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 308).

Ejemplo 43: Preparación de ácido 7-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxílico (Compuesto No. 105)

Se disolvió 7-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carbonitrilo (300 mg, 0,00079 mol) (ejemplo 9) en etanol (10 ml). Se añadió hidróxido potásico acuoso (178 mg, 0,0031 mol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 3-4 horas. El etanol se eliminó por evaporación y la mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico diluido a un pH de aproximadamente 6. Se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó y se concentró a presión reducida para dar el compuesto impuro. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa.

Rendimiento: 2%

m/z: (M⁺+1) 398,14

RMN: RMN: (δ, CDCl₃) 9,05-9,03 (d, 1H), 8,67 (s, 1H); 7,9 (s, 1H), 4,44-4,39 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,17-3,12 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,6-2,68 (m,2H), 2,15-2,11 (m, 4H), 1,70-1,57(m, 6H), 1,52-1,35 (m, 3H).

El siguiente compuesto se preparó de manera similar

- Ácido 7-[1-etil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxílico (Compuesto No. 99)

Rendimiento: 50%

m/z: (M⁺+1) 400,09

Los siguientes compuestos pueden prepararse de manera similar

- Ácido 7-[1-etil-3-metil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxílico (Compuesto No. 168)

- Ácido 7-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxílico (Compuesto No. 175)

- Ácido 7-{4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-carboxílico (Compuesto No. 267)

Ejemplo 44: Preparación de ácido (cis o trans) 3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 95)

Se recogió (cis o trans) 3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de etilo (130 mg, 0,000286 mol) (ejemplo 9) en tetrahydrofurano (5 ml). Se les añadió hidróxido de litio acuoso (48 mg, 0,00147mol) en 2 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 3N a un pH de aproximadamente 6. La extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secó y se concentró a presión reducida para obtener el producto impuro. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa.

Rendimiento: 53%

m/z: (M⁺+1) 426,20

El siguiente compuesto se preparó de manera similar

- Ácido (trans o cis) 3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 96)

Rendimiento 62%

m/z: (M+1) 426,20

Los siguientes compuestos pueden prepararse de manera similar

- Ácido 3-[1-etil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 119),

- Ácido 3-[4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 161),

- Ácido 3-[4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 162),

- Ácido 3-[1-etil-3-metil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 166),

- Ácido 3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 174).

Ejemplo 45: Preparación de cis o trans 3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 108)

Se recogieron ácido (cis o trans) 3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (70 mg, 0,00016 mol) (ejemplo 44), carbonato de amonio (47 mg, 0,00049 mol), hidroxibenzotriazol (24 mg, 0,00018 mol) en dimetilformamida. Se añadió *N*-metilmorfolina (0,03 ml, 0,00032 mol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente una hora a esta temperatura. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (34 mg, 0,00018 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó y se concentró a presión reducida para dar el compuesto impuro, que se purificó mediante cromatografía en columna.

Rendimiento 28,9%

m/z: M+1 425,15

RMN: (δ , CDCl₃) 8,82-8,80 (m 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,43-4,37 (m, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,23 (s, 2H), 2,25 (s, 1H), 2,20-1,59 (m 18H)

Pureza quiral: 99,73%

- (trans o cis) 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 109) Rendimiento 43,4%

m/z: M+1 425,15

RMN: (δ , CDCl₃) 8,79-8,77 (m 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,42-4,38 (m, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,16 (s, 2H), 2,19-2,17 (m, 1H), 2,08-1,40 (m, 18H) Pureza quiral 97,81%

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar

- (cis o trans) 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 106) Rendimiento: 2%

m/z: M+1 397,13

- (trans o cis) 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 107) Rendimiento: 2%

m/z: M+1 397,13

Los siguientes compuestos pueden prepararse de manera similar

- 7-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 123),

- 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-metil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 124),

- 7-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-metil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 125),

- 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-etil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 126),

- *N*-etil-7-[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 127),

- 3-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 149),

- 3-{1-Etil-4-[(3-hidroxiciclobutil)amino]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-metil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 152),

- 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-metil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 153),

- 3-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-metil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 154),

- 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il)-*N*-metil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 155),
- 5 - 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il)-*N*-metil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 156),
- 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 163),
- 10 - 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 164),
- 7-[1-Etil-3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 170),
- 15 - 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-metil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 177),
- *N*-etil-7-[1-etil-3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 202),
- 20 - 7-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il)-*N*-metil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 271),
- 25 - 7-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il)-*N*-etil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 272),
- *N*-ciclopropil-7-{4-[(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 273),
- 30 - 7-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 274),
- 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-ciclopropil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 275),
- 35 - *N*-ciclopropil-7-[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 276),
- 40 - 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il)-*N*-etil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 281),
- *N*-ciclopropil-3-{4-[(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 282),
- 45 - 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-ciclopropil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 283),
- *N*-ciclopropil-3-[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 284),
- 50 - *N*-etil-3-[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 285),
- 55 - 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-etil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 286).

Ejemplo 46: Preparación de 5-(8-azido-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-ciclohexil-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina

60 Se recoge 4-metilbencensulfonato de 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ilo (0,00090 mol) (ejemplo 39) en dimetilformamida. Se añade azida sódica (0,0027 mol). La mezcla de reacción se agita a 60-70°C durante una noche. Se enfría y se añade agua y la extracción se realiza con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca y se concentra a presión reducida para dar el compuesto impuro, que se purifica mediante cromatografía en columna.

65

Ejemplo 47: Preparación de 3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-amina (Compuesto No. 338)

Se recoge hidruro de litio aluminio (0,0018 mol) en tetrahidrofurano. Se añade 5-(8-azido-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-N-ciclohexil-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (0,00047 mol) (ejemplo 46). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se inactiva con solución acuosa de sulfato sódico seguida por acetato de etilo. La filtración se realiza a través de un lecho de celite y la extracción se realiza con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca y se concentra a presión reducida para dar el compuesto impuro, que se purifica mediante cromatografía en columna.

Los siguientes compuestos pueden prepararse de manera similar

- 5-(2-Amino-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 128),
- 5-(2-Amino-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-N-ciclohexil-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 129),
- 5-(2-Amino-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-3-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 171),
- 5-(2-Amino-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-N-ciclohexil-1-etil-3-metil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 178),
- 5-(2-Amino-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 190),
- 5-(2-Amino-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1-etil-3-metil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 191),
- 5-[2-(Aminometil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-N-ciclohexil-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 309),
- 5-[2-(Aminometil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-etil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 310),
- 5-[2-(Aminometil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 311).

Ejemplo 48: Preparación de 3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-amina (Compuesto No. 142)

El compuesto del título se prepara siguiendo el procedimiento del ejemplo 24.

Ejemplo 49: Preparación de N-{7-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il}acetamida (Compuesto No. 130)

El compuesto del título se prepara siguiendo el procedimiento del ejemplo 23.

Los siguientes compuestos pueden prepararse de manera similar

- N-{7-[1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il}acetamida (Compuesto No. 131),
- N-(7-{4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-3-metil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)acetamida (Compuesto No. 192),
- N-(7-{4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)acetamida (Compuesto No. 193),
- N-(7-{4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)propanamida (Compuesto No. 194),
- N-(7-{4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-3-metil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)propanamida (Compuesto No. 195),

- *N*-{7-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il}propanamida (Compuesto No. 203),
- 5 - *N*-{7-[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il}propanamida (Compuesto No. 204),
- *N*-{7-[1-etil-3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il}propanamida (Compuesto No. 205),
- 10 - *N*-{7-[4-[(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)metil}acetamida (Compuesto No. 312),
- *N*-{7-[4-[(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)metil}propanamida (Compuesto No. 313),
- 15 - *N*-{7-[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)metil}propanamida (Compuesto No. 314),
- *N*-{7-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)metil}propanamida (Compuesto No. 315),
- 20 - *N*-{7-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)metil}acetamida (Compuesto No. 316),
- 25 - *N*-{7-[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)metil}acetamida (Compuesto No. 317)

Ejemplo 50: Eficacia de los compuestos

30 (a)(i) Ensayo enzimático de PDE4B

La eficacia de los compuestos como inhibidores de PDE4 se determinó mediante un ensayo enzimático utilizando lisado celular de células HEK293 transfectadas con plásmidos PDE4B2 como fuente de PDE4B. La reacción enzimática se llevó a cabo en presencia de AMPc (1 μ M) a 30°C en presencia o ausencia del compuesto de ensayo durante 45-60 minutos. Se recogió adicionalmente una alícuota de esta mezcla de reacción para el ensayo ELISA y se siguió el protocolo del kit para determinar el nivel de AMPc en la muestra. La concentración del AMPc en la muestra se correlacionaba directamente con el grado de inhibición de la enzima PDE4. Los resultados se expresaron como porcentaje de control y se presentaron los valores de CI_{50} de los compuestos de ensayo. Se descubrió que los valores de CI_{50} de los compuestos de ensayo estaban en el intervalo de concentración de 3 nM a 10 μ M.

(a)(ii) Ensayo enzimático de PDE7

La eficacia de los compuestos como inhibidores de PDE7 se determinó mediante un ensayo enzimático utilizando enzima PDE7A humana recombinante (J. Med. Chem. (2000) 43, 683-689). La reacción enzimática se llevó a cabo en presencia de AMPc (1 μ M) a 37°C en presencia o ausencia del compuesto de ensayo durante 60 minutos. Se recogió adicionalmente una alícuota de esta mezcla de reacción para el ensayo ELISA y se siguió el protocolo del kit para determinar el nivel de AMPc en la muestra. La concentración del AMPc en la muestra se correlacionaba directamente con el grado de inhibición de la enzima PDE7. Los resultados se expresaron como porcentaje de control y se descubrió que los valores de CI_{50} de los compuestos de ensayo, calculados utilizando el software Graphpad prism, estaban en el intervalo de concentración de 3 nM a 10 μ M.

(b) Ensayo basado en células para la liberación de TNF- α

55 Método de aislamiento de células mononucleares de la sangre periférica humanas (PBMNC)

Se recogió sangre completa en tubos *vacutainer* que contenían heparina o EDTA como anti-coagulante. La sangre se diluyó (1:1) en solución salina tamponada con fosfato estéril y se depositaron cuidadosamente 10 ml sobre 5 ml de gradiente de Ficoll Hypaque (densidad 1,077 g/ml) en un tubo de centrifuga cónico de 15 ml. La muestra se centrifugó a 3000 rpm durante 25 minutos en un rotor basculante a temperatura ambiente. Después del centrifugado, se recogió la interfaz de células, se diluyeron, como mínimo, a 1:5 con PBS (solución salina tamponada con fosfato) y se lavaron tres veces mediante centrifugado a 2500 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las células se resuspendieron en medio RPMI 1640 sin suero a una concentración de 2 millones de células/ml.

Estimulación con LPS (lipopolisacárido) de PBMC humanas

Se co-incubaron células PBMC (0,1 ml; 2 millones/ml) con 20 µl del compuesto (concentración de DMSO final del 0,2%) durante 10 minutos en una placa de microvaloración de 96 pocillos de fondo plano. Los compuestos se disolvieron en DMSO inicialmente y se diluyeron en medio para una concentración final del 0,2% de DMSO. A continuación se añadió LPS (1 µg/ml, concentración final) a un volumen de 10 µl por pocillo. Después de 30 minutos, se añadieron 20 µl de suero fetal de ternero (concentración final del 10%) a cada pocillo. Los cultivos se incubaron durante una noche a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5% y aire al 95%. El sobrenadante se retiró a continuación y se ensayó mediante ELISA para detectar la liberación de TNF-α utilizando un kit comercial (por ejemplo, BD Biosciences). Para la sangre completa, las muestras de plasma se diluyeron a 1:20 para ELISA. El nivel de TNF-α en los pocillos tratados se comparó con los controles tratados con vehículo (DMSO al 0,2% en medio RPMI) y la potencia inhibidora del compuesto se expresó como los valores de CI₅₀ calculados utilizando el software Graphpad prism. Se descubrió que los valores de CI₅₀ de los compuestos de ensayo estaban en el intervalo de concentración de 5 nM a 2,5 µM.

$$\text{Porcentaje de inhibición} = 100 - \frac{\text{Porcentaje de TNF-}\alpha \text{ en tratadas con fármaco}}{\text{Porcentaje de TNF-}\alpha \text{ en tratadas con vehículo}} \times 100$$

(c) Ensayo *in vitro* para evaluar la eficacia de los compuestos en combinación con inhibidores de p38 MAP quinasa

Realizar el ensayo tal como se ha descrito en (b) anteriormente, con compuestos individuales y sus combinaciones ensayadas a dosis subóptimas.

(d) Ensayo *in vitro* para evaluar la eficacia de los compuestos en combinación con β2-agonistas

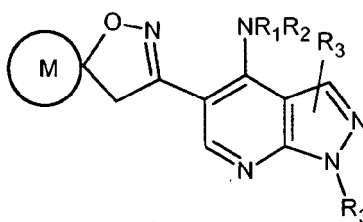
Medición de la elevación de AMPc intracelular en células U937

Cultivar las células U937 (línea celular promonocítica humana) en medio RPMI 1640 + HEPES sin toxinas que contenía suero fetal bovino inactivado con calor al 10% (v/v) y el 1% (v/v) de una solución de antibiótico (5000 IU/ml penicilina, 5000 µg/ml de estreptomina). Las células se resuspendieron (0,25 x 10⁶/200 µl) en solución tampón de Krebs y se incubaron a 37°C durante 15 minutos en presencia de los compuestos de ensayo o el vehículo (DMSO al 0,2% en medio RPMI). Iniciar la generación de AMPc añadiendo 50 µl de prostaglandina 10 µM (PGE2). Detener la reacción después de 15 minutos, añadiendo HCl 1 N (50 µl) y colocar en hielo durante 30 minutos. Centrifugar la muestra (450 g, 3 minutos), y medir los niveles de AMPc en el sobrenadante utilizando el kit de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas de AMPc (Assay Designs). Calcular el porcentaje de inhibición mediante la siguiente fórmula y calcular el valor de CI₅₀ utilizando el software Graphpad prism.

$$\text{Porcentaje de inhibición} = 100 - \frac{\text{Porcentaje de conversión en tratadas con fármaco}}{\text{Porcentaje de conversión en tratadas con vehículo}} \times 100$$

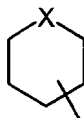
REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la estructura de fórmula I:



5 o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno, arilo, heteroarilo, -COR₄, -S(O)_mR₄ (en la que R₄ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heterociclilo y m es un número entero de 0-2),



10

o



15

en la que X es -O-, S(O)_m (en la que m es un número entero de 0-2), C(=O), C=NOH, CR_rR_q (en la que R_r y R_q son independientemente hidrógeno, hidroxilo, carboxi o ciano) o NR₅ (en la que R₅ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -COR₄, -S(O)_mR₄, -COOR₄ o -CONR₄R'₄ (en la que R₄ y R'₄ son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heterociclilo y m es un número entero de 0-2));

20

R₃ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo;

25

M es un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene átomos de carbono en el que uno o más átomos de carbono opcionalmente están sustituidos por heteroátomos seleccionados entre O, S(O)_m (en la que m es un número entero de 0-2) o NR₆ (en la que R₆ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -COR₄, -S(O)_mR₄, -COOR₄ o -CONR₄R'₄ (en la que R₄ y R'₄ son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heterociclilo y m es un número entero de 0-2)), o uno o más átomos de carbono opcionalmente están sustituidos por oxo, halógeno, heterociclilo unido a espiro, hidroxilo, ciano, alquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -(CH₂)_mNR₄R'₄, -(CH₂)_mOR₄, -(CH₂)_mCONR₄R'₄, -(CH₂)_mNR₄COR₄, o -(CH₂)_mCOOR₄ (en la que m, R₄ y R'₄ son los mismos que se han definido anteriormente).

30

2. Compuesto, según la reivindicación 1, que se selecciona entre

- 35 - N-ciclohexil-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 1),
 - N-ciclohexil-1-etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 2),
 - N-ciclohexil-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 3),
 - N-ciclohexil-1-etil-5-(1-oxa-7-tia-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 4),
 40 - N-ciclohexil-1-etil-5-(7-oxido-1-oxa-7-tia-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 5),
 - N-ciclohexil-1-etil-5-(5-oxa-2-tia-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 6),
 - 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 7),
 45 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 8),

- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 9),
- 4-{{1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino)ciclohexanol (Compuesto No. 10),
- 5 - 4-{{1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino)ciclohexanol (Compuesto No. 11),
- *N*-ciclohexil-5-(1,7-dioxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 12),
- 10 - 4-{{1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino)ciclohexanol (Compuesto No. 13),
- *N*-ciclohexil-5-(2,2-dioxido-5-oxa-2-tia-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 14),
- 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto No. 15),
- 15 - 4-{{1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino)ciclohexanona (Compuesto No. 16),
- 4-{{1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino)ciclohexanona oxima (Compuesto No. 17),
- 20 - Sal de clorhidrato de *N*-ciclohexil-1-etil-5-(1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 8),
- 4-{{1-Etil-5-(1,9,12-trioxa-2-azadiespiro[4.2.4.2]tetradec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino)ciclohexanol (Compuesto No. 19),
- 4-{{1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino)ciclohexanona (Compuesto No. 20),
- 25 - 4-{{1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino)ciclohexanona (Compuesto No. 21),
- 3-{1-Etil-4-[(4-hidroxiciclohexil)amino]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ona (Compuesto No. 22),
- 30 - *N*-ciclohexil-5-[8-(2,2-dimetilpropanoil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 23),
- *N*-ciclohexil-1-etil-5-{8-[(trifluorometil)sulfonil]-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-3-il}-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 24),
- *N*-ciclohexil-1-etil-5-[8-(etilsulfonil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 25),
- 35 - *N*-ciclohexil-5-[8-(ciclopropilmetil)-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 26),
- 5-(8-Acetil-1-oxa-2,8-diazaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-ciclohexil-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 27),
- 40 - *N*-ciclohexil-5-(2,5-dioxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 28),
- 1-(4-Metoxibencil)-*N*-(3-metoxifenil)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 41),
- (cis o trans) 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Compuesto No. 42),
- 45 - (trans o cis) 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Compuesto No. 43),
- 5-[2-(Benciloxi)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-etil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 44),
- 50 - (cis o trans) 3-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Compuesto No. 45),
- 3-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ona (Compuesto No. 46),
- 7-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-carbonitrilo (Compuesto No. 47),
- 55 - 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carbonitrilo (Compuesto No. 48),
- 5-(5-Oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 49),
- 60 - 1-Metil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 50),
- 5-(1-Oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 51),
- 1-Etil-*N*-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 52),
- 65 - *N*-(1-acetilpiperidin-4-il)-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 53),

- *N*-(1-acetilpiperidin-4-il)-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 54),
- 1-(4-Metoxibencil)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5-(1,9,12-trioxa-2-azadiespiro[4.2.4.2]tetradec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 55),
- 5 - 5-(5-Oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 56),
- 7-[1-(4-Metoxibencil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carbonitrilo (Compuesto No. 57),
- 1-(Ciclopropilmetil)-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 58),
- 10 - 1-Butil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 59),
- 1-(1-Metiletil)-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 60),
- 15 - 5-(5-Oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-propil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 61),
- 5-(1-Oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 62),
- *N*-(1-Ciclopentilpiperidin-4-il)-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 63),
- *N*-(1-butilpiperidin-4-il)-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 64),
- 2-(4-{{1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino)piperidin-1-il)etanol (Compuesto No. 65),
- 25 - *N*[[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 66),
- 1-Etil-*N*[[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 67),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-(1-propilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 68),
- 30 - *N*-(1-ciclopentilpiperidin-4-il)-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 69),
- 1-Etil-*N*[[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 70),
- 35 - 1-Ciclopentil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 71),
- 1-(Ciclopropilmetil)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 72),
- 1-(1-Metiletil)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 73),
- 40 - 5-(1-Oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-propil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 74),
- 1-Ciclopentil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 75),
- 45 - 1-(Ciclopropilmetil)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 76),
- 1-(1-Metiletil)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 77),
- 5-(1-Oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1-propil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 78),
- 50 - 1-Metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 79),
- *N*-Ciclohexil-1-etil-5-(1,9,12-trioxa-2-azadiespiro[4.2.4.2]tetradec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 80),
- 55 - 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ona (Compuesto No. 81),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-piperidin-4-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 82),
- 4-{{1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto No. 83),
- 60 - 1-Etil-*N*-(1-etilpiperidin-4-il)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 84),
- 1-Etil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 85),
- 65 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-piperidin-4-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 86),

- 4-[[1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-il]amino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto No. 87),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(1-propilpiperidin-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 88),
- 5 - *N*-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 89),
- 2-(4-[[1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-il]amino}piperidin-1-il)etanol (Compuesto No. 90),
- *N*-ciclohexil-1-(4-metoxibencil)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 91),
- 10 - 3-[1-(4-Metoxibencil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ona (Compuesto No. 92),
- 7-[1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-ol (Compuesto No. 93),
- 15 - 1-Etil-*N*-(3-metoxifenil)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 94),
- Ácido (cis o trans) 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 95),
- Ácido (trans o cis) 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 96),
- 20 - 5-{2-[(Benciloxi)metil]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il}-1-(4-metoxibencil)-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 97),
- (trans o cis) 3-[1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Compuesto No. 98),
- 25 - Ácido 7-[1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxílico (Compuesto No. 99),
- 1-(4-Metoxibencil)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 100),
- 5-(1-Oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 101),
- 30 - 1-(4-Metoxibencil)-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 102),
- 5-{2-[(Benciloxi)metil]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il}-1-etil-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 103),
- 35 - {7-[1-Etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il}metanol (Compuesto No. 104),
- Ácido 7-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-carboxílico (Compuesto No. 105),
- cis o trans 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 106),
- 40 - (trans o cis) 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 107),
- (cis o trans) 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 108),
- 45 - (trans o cis) 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 109),
- 1-(4-Metoxibencil)-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 110),
- 5-[2-(Benciloxi)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-(4-metoxibencil)-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 111),
- 50 - (cis o trans) 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de etilo (Compuesto No. 112),
- (trans o cis) 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de etilo (Compuesto No. 113),
- 55 - *N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 114),
- Ácido 3-[[1-etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 115),
- Ácido 3-[[1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 116),
- 60 - Ácido 3-[[1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 117),
- 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo (Compuesto No. 118),
- 65 - Ácido 3-[1-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 119),

- 3-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo (Compuesto No. 120),
- 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-ol (Compuesto No. 121),
- 5 - 7-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-ol (Compuesto No. 122),
- 7-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-carboxamida (Compuesto No. 123),
- 10 - 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-metil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-carboxamida (Compuesto No. 124),
- 7-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-metil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-carboxamida (Compuesto No. 125),
- 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-etil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-carboxamida (Compuesto No. 126),
- 15 - *N*-Etil-7-[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-carboxamida (Compuesto No. 127),
- 5-(2-Amino-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 128),
- 20 - 5-(2-Amino-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-ciclohexil-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 129),
- *N*-(7-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)acetamida (Compuesto No. 130),
- *N*-(7-[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)acetamida (Compuesto No. 131),
- 25 - Ácido 4-{{1-etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 132),
- Ácido 4-{{1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 133),
- 30 - Ácido 4-{{1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 134),
- Ácido 4-{{5-(2-ciano-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 135),
- 1-Etil-3-metil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 136),
- 35 - 1-Etil-3-metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 137),
- 1-Etil-3-metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 138),
- 40 - 7-[1-Etil-3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carbonitrilo (Compuesto No. 139),
- *N*-Ciclohexil-1-etil-3-metil-3-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 140),
- 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carbonitrilo (Compuesto No. 141),
- 45 - 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-metil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-amina (Compuesto No. 142),
- Ácido 4-{{5-(2-ciano-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 143),
- 50 - Ácido 4-{{1-etil-5-(2-hidroxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 144),
- Ácido 4-{{1-etil-3-metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 145),
- Ácido 4-{{1-etil-3-metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 146),
- 55 - Ácido 4-{{1-etil-5-(8-hidroxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 147),
- 3-{4-{{1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il}amino}-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Compuesto No. 148),
- 60 - 3-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 149),
- Ácido 4-{{5-(8-carbamoil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino)ciclohexancarboxílico ácido (Compuesto No. 150),
- Ácido 3-{{5-(8-carbamoil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il}amino)ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 151),
- 65 - 3-{1-Etil-4-{{3-hidroxiciclobutil}amino}-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-*N*-metil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 152),

- 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-metil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 153),
- 3-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-metil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 154),
- 5 - 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-metil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 155),
- 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-metil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 156),
- *N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-3-metil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 157),
- 10 - *N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-3-metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 158),
- *N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-3-metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 159),
- 15 - 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Compuesto No. 160),
- Ácido 3-[4-[(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 161),
- 20 - Ácido 3-{4-[(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 162),
- 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 163),
- 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 164),
- 25 - 3-[1-Etil-3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Compuesto No. 165),
- Ácido 3-[1-etil-3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 166),
- 3-[1-Etil-3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo (Compuesto No. 167),
- 30 - Ácido 7-[1-etil-3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxílico (Compuesto No. 168),
- 7-[1-Etil-3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-ol (Compuesto No. 169),
- 35 - 7-[1-Etil-3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 170),
- 5-(2-Amino-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-3-metil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 171),
- 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-3-metil]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-ol (Compuesto No. 172),
- 40 - 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carbonitrilo (Compuesto No. 173),
- Ácido 3-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 174),
- 45 - Ácido 7-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxílico (Compuesto No. 175),
- 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-ol (Compuesto No. 176),
- 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-metil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 177),
- 50 - 5-(2-Amino-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-ciclohexil-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 178),
- Ácido 4-[[1-etil-3-metil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 179),
- 55 - Ácido 4-[[1-etil-5-(8-hidroxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 180),
- Ácido 3-[[1-etil-3-metil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 181),
- Ácido 3-[[1-etil-3-metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 182),
- 60 - Ácido 3-[[1-etil-3-metil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 183),
- Ácido 3-[[5-(2-ciano-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 184),
- 65 - Ácido 3-[[5-(2-ciano-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 185),

- Ácido 3-[[1-etil-5-(8-hidroxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 186),
- Ácido 3-[[1-etil-5-(8-hidroxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 187),
- 5 - Ácido 3-[[1-etil-5-(2-hidroxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 188),
- Ácido 3-[[1-etil-5-(2-hidroxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 189),
- 5-(2-Amino-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 190),
- 10 - 5-(2-Amino-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 191),
- *N*-(7-{4-[(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)acetamida (Compuesto No. 192),
- 15 - *N*-(7-{4-[(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)acetamida (Compuesto No. 193),
- *N*-(7-{4-[(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)propanamida (Compuesto No. 194),
- *N*-(7-{4-[(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)propanamida (Compuesto No. 195),
- 20 - Ácido 3-[[5-(2-amino-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 196),
- Ácido 3-[[5-(2-amino-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 197),
- 25 - Ácido 3-[[5-[2-(acetilamino)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 198),
- Ácido 3-[[5-[2-(acetilamino)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 199),
- Ácido 3-[[1-etil-5-[2-(propanilamino)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 200),
- 30 - Ácido 3-[[1-etil-3-metil-5-[2-(propanilamino)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclobutancarboxílico (Compuesto No. 201),
- *N*-etil-7-[1-etil-3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-carboxamida (Compuesto No. 202),
- 35 - *N*-(7-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)propanamida (Compuesto No. 203),
- *N*-(7-[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)propanamida (Compuesto No. 204),
- *N*-(7-[1-etil-3-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)propanamida (Compuesto No. 205),
- 40 - Ácido 4-[[5-(8-amino-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 206),
- Ácido 4-[[5-(8-amino-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 207),
- 45 - Ácido 4-[[5-[8-(acetilamino)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 208),
- Ácido 4-[[5-[8-(acetilamino)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 209),
- Ácido 4-[[1-etil-3-metil-5-[8-(propanilamino)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 210),
- 50 - Ácido 4-[[1-etil-5-[8-(propanilamino)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 211),
- Ácido 7-{4-[(4-carboxiciclohexil)amino]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxílico (Compuesto No. 212),
- 55 - Ácido 7-{4-[(4-carboxiciclohexil)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxílico (Compuesto No. 213),
- Ácido 4-[[5-(2-carbamoil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 214),
- Ácido 4-[[5-(2-carbamoil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 215),
- 60 - Ácido 4-[[1-etil-3-metil-5-[2-(metilcarbamoil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 216),
- Ácido 4-[[1-etil-5-[2-(metilcarbamoil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 217),
- 65 - Ácido 4-[[1-etil-5-[2-(etilcarbamoil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino]ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 218),

- Ácido 4-((1-etil-5-[2-(etilcarbamoil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il)amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 219),
- Ácido 3-{4-[(4-carboxiciclohexil)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-carboxílico (Compuesto No. 220),
- 5 - Ácido 3-{4-[(4-carboxiciclohexil)amino]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxílico (Compuesto No. 221),
- Ácido 4-[[5-(8-carbamoil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 222),
- Ácido 4-((1-etil-5-[8-(metilcarbamoil)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il)amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 223),
- 10 - Ácido 4-((1-etil-3-metil-5-[8-(metilcarbamoil)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il)amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 224),
- Ácido 4-((1-etil-5-[8-(etilcarbamoil)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il)amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 225),
- 15 - Ácido 4-((1-etil-5-[8-(etilcarbamoil)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il)amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 226),
- Ácido 4-[[1-etil-5-(8-metoxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 227),
- Ácido 4-[[5-(8-etoxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il]amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 228),
- 20 - Ácido 4-((1-etil-5-[8-(2-hidroxietoxi)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il)amino)ciclohexancarboxílico (Compuesto No. 229),
- 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-piridin-4-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 230),
- 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-piridin-3-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 231),
- 25 - 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-piridin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 232),
- 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-pirazin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 233),
- 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-pirimidin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 234),
- 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-1,2,4-triazin-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 235),
- 30 - 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-1,3-tiazol-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 236),
- 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-4*H*-1,2,4-triazol-4-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 237),
- 35 - 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-2*H*-tetrazol-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 238),
- 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-1*H*-tetrazol-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 239),
- 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-pirimidin-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 240),
- 40 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-piridin-4-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 241),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-piridin-4-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 242),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-piridin-3-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 243),
- 45 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-piridin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 244),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-pirimidin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 245),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-pirimidin-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 246),
- 50 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-1,2,4-triazin-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 247),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-1,3-tiazol-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 248),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-4*H*-1,2,4-triazol-4-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 249),
- 55 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-2*H*-tetrazol-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 250),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-1*H*-tetrazol-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 251),
- 60 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-piridin-3-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 252),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-piridin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 253),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-pirimidin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 254),
- 65

- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-pirimidin-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 255),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-1,2,4-triazin-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 256),
- 5 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-1*H*-tetrazol-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 257),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-2*H*-tetrazol-5-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 258),
- 10 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-4*H*-1,2,4-triazol-4-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 259),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-1,3-tiazol-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 260),
- 1-Etil-*N*-furan-3-il-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 261),
- 1-Etil-*N*-furan-3-il-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 262),
- 15 - 1-Etil-*N*-furan-3-il-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 263),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-pirazin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 264),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-pirazin-2-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 265),
- 20 - 7-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carbonitrilo (Compuesto No. 266),
- Ácido 7-{4-[(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxílico (Compuesto No. 267),
- 25 - 7-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de metilo (Compuesto No. 268),
- 7-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de etilo (Compuesto No. 269),
- 7-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto No. 270),
- 30 - 7-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-*N*-metil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 271),
- 7-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-*N*-etil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 272),
- 35 - *N*-ciclopropil-7-{4-[(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 273),
- 7-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 274),
- 7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-ciclopropil-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-carboxamida (Compuesto No. 275),
- 40 - *N*-ciclopropil-7-[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-eno-2-carboxamida (Compuesto No. 276),
- 1-Etil-5-(8-metoxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 277),
- 45 - 5-(8-Etoxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-etil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 278),
- *N*-ciclohexil-5-(8-etoxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 279),
- *N*-ciclohexil-1-etil-5-(8-metoxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 280),
- 50 - 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-*N*-etil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 281),
- *N*-ciclopropil-3-{4-[(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 282),
- 55 - 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-ciclopropil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 283),
- *N*-ciclopropil-3-[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 284),
- *N*-etil-3-[1-etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 285),
- 60 - 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-*N*-etil-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxamida (Compuesto No. 286),
- 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de etilo (Compuesto No. 287),
- 65 - 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il}-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de metilo (Compuesto No. 288),

- 3-{4-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto No. 289),
- *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-(8-metoxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 290),
- 5 - *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-5-(8-etoxi-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 291),
- 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-*N*-1,2,4-triazin-3-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 292),
- 1-Etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-1,2,4-triazin-3-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 293),
- 10 - 1-Etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-*N*-1,2,4-triazin-3-il-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 294),
- 1-Etil-5-(2-metoxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 295),
- 15 - *N*-ciclohexil-1-etil-5-(2-metoxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 296),
- *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-(2-metoxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 297),
- *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-5-(2-etoxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 298),
- 20 - *N*-ciclohexil-5-(2-etoxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 299),
- 5-(2-Etoxi-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1-etil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 300),
- 25 - {7-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il}metanol (Compuesto No. 301),
- (7-[4-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)metanol (Compuesto No. 302),
- *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-[2-(metoximetil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 303),
- 30 - *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-5-[2-(etoximetil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 304),
- *N*-ciclohexil-5-[2-(etoximetil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 305),
- 35 - 5-[2-(Etoximetil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-etil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 306),
- 1-Etil-5-[2-(metoximetil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 307),
- *N*-Ciclohexil-1-etil-5-[2-(metoximetil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 308),
- 40 - 5-[2-(Aminometil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-*N*-ciclohexil-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 309),
- 5-[2-(Aminometil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1-etil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 310),
- 45 - 5-[2-(Aminometil)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-*N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 311),
- *N*-[(7-[4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)metil]acetamida (Compuesto No. 312),
- *N*-[(7-[4-[(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)metil]propanamida (Compuesto No. 313),
- 50 - *N*-[(7-[1-etil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)metil]propanamida (Compuesto No. 314),
- *N*-[(7-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)metil]propanamida (Compuesto No. 315),
- 55 - *N*-[(7-[4-(ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)metil]acetamida (Compuesto No. 316),
- *N*-[(7-[1-etil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-2-il)metil]acetamida (Compuesto No. 317),
- 1-Etil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-5-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 318),
- 60 - *N*-ciclohexil-1-etil-5-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 319),
- *N*-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 320),
- 65 - 1-Etil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-5-[8-(1*H*-tetrazol-5-il)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 321),

- *N*-ciclohexil-1-etil-5-[8-(1*H*-tetrazol-5-il)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 322),
- *N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-[8-(1*H*-tetrazol-5-il)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 323),
- 5 - *N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-[8-(2*H*-tetrazol-5-il)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 324),
- *N*-ciclohexil-1-etil-5-[8-(2*H*-tetrazol-5-il)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 325),
- 1-Etil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5-[8-(2*H*-tetrazol-5-il)-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 326),
- 10 - 1-Etil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5-[2-(2*H*-tetrazol-5-il)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 327),
- *N*-ciclohexil-1-etil-5-[2-(2*H*-tetrazol-5-il)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 328),
- 15 - *N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-[2-(2*H*-tetrazol-5-il)-5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 329),
- 3-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-carboxilato de etilo (Compuesto No. 330),
- 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de etilo (Compuesto No. 331),
- 20 - 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de metilo (Compuesto No. 332),
- 3-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-carboxilato de metilo (Compuesto No. 333),
- 25 - 3-[1-Etil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto No. 334),
- 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-eno-8-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto No. 335),
- *N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 336),
- 30 - *N*-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-amina (Compuesto No. 337),
- 3-[4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-il]-1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-8-amina (Compuesto No. 338),

35 o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, estereoisómeros, tautómeros, racematos o polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 3. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, según la reivindicación 1 ó 2, junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

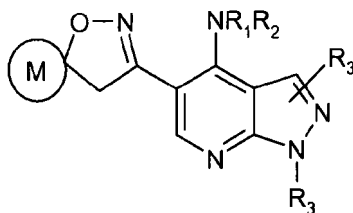
45 4. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, según la reivindicación 1 ó 2, junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables y, como mínimo, otro compuesto seleccionado entre β 2-agonistas, corticoesteroides, antagonistas de leucotrieno, inhibidores de 5-lipoxigenasa, inhibidores de quimioquina, inhibidores de p38 quinasa, anticolinérgicos, antialérgicos, antagonistas de PAF (factor activador de plaquetas), inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) quinasa, antagonistas del receptor muscarínico o una combinación o combinaciones de los mismos.

50 5. Compuesto, según la reivindicación 1 ó 2, o composición farmacéutica, según la reivindicación 3 ó 4, para su utilización en el tratamiento, prevención, inhibición o supresión de enfermedades inflamatorias, enfermedades del SNC o enfermedades auto-inmunitarias, en un mamífero.

55 6. Compuesto, según la reivindicación 1 ó 2, o composición farmacéutica, según la reivindicación 3 ó 4, para su utilización en el tratamiento, prevención, inhibición o supresión de esclerosis múltiple, SIDA, rechazo de trasplante, artritis reumatoide, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, psoriasis, rinitis alérgica, shock, dermatitis atópica, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), granuloma eosinófilo, conjuntivitis alérgica, osteoartritis, colitis, pancreatitis y cáncer en un mamífero.

60 7. Compuesto o composición, según la reivindicación 5 ó 6, en el que la enfermedad está mediada a través de fosfodiesterasa de tipo 4B y/o 7A.

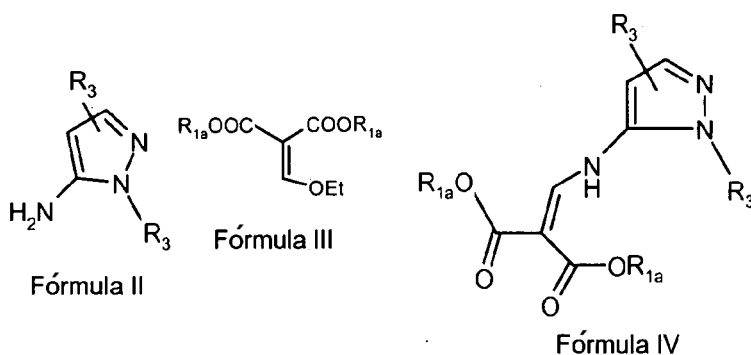
8. Método para la preparación de un compuesto de fórmula I,



Fórmula I

comprendiendo el método,

5 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III para dar un compuesto de fórmula IV,

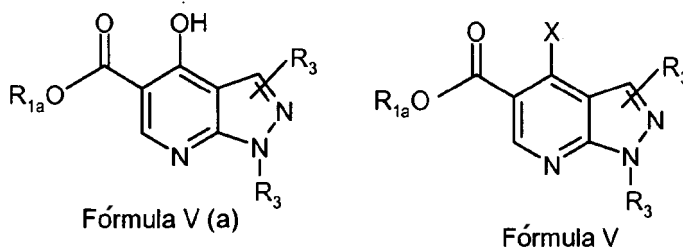


Fórmula II

Fórmula III

Fórmula IV

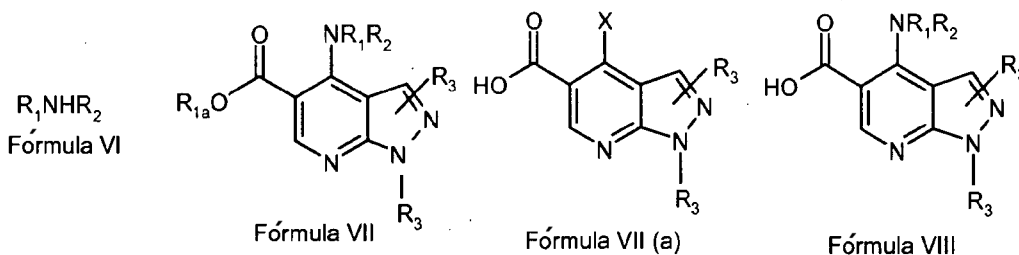
10 (b) calentar el compuesto de fórmula IV para dar un compuesto de fórmula V(a), hacer reaccionar al compuesto de fórmula V(a) con oxihaluro fosforoso para dar un compuesto de fórmula V, o hacer reaccionar al compuesto de fórmula IV con oxihaluro fosforoso para dar un compuesto de fórmula V,



Fórmula V (a)

Fórmula V

15 (c) hacer reaccionar al compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula VI para dar un compuesto de fórmula VII, hidrolizar el compuesto de fórmula VII para dar un compuesto de fórmula VIII, o hidrolizar el compuesto de fórmula V para dar un compuesto de fórmula VII (a), hacer reaccionar al compuesto de fórmula VII (a) con un compuesto de fórmula VI para dar un compuesto de fórmula VIII,



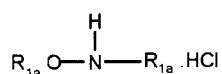
R₁NHR₂
Fórmula VI

Fórmula VII

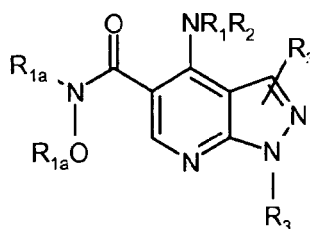
Fórmula VII (a)

Fórmula VIII

25 (d) hacer reaccionar al compuesto de fórmula VIII con un compuesto de fórmula IX para dar un compuesto de fórmula X,



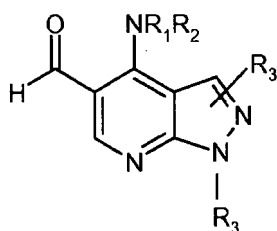
Fórmula IX



Fórmula X

(e) reducir el compuesto de fórmula X para dar un compuesto de fórmula XI,

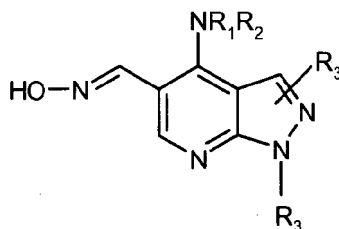
5



Fórmula XI

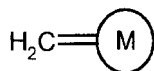
(f) hacer reaccionar al compuesto de fórmula XI con clorhidrato de hidroxilamina para dar un compuesto de fórmula XII,

10



Fórmula XII

(g) hacer reaccionar al compuesto de fórmula XII con un compuesto de fórmula XIII

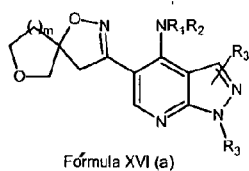


Fórmula XIII

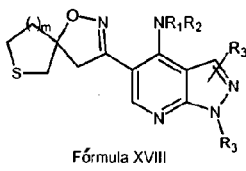
15

para dar un compuesto de fórmula I, en la que R_{1a} es alquilo, X es un halógeno, y R_1 , R_2 , R_3 y M son los mismos que según la reivindicación 1.

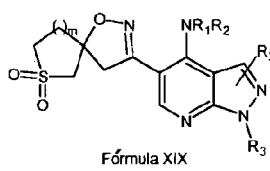
20 9. Método para la preparación de compuestos de fórmulas XVI (a), XVIII, XIX y XX,



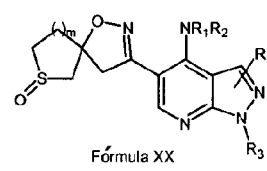
Fórmula XVI (a)



Fórmula XVIII



Fórmula XIX

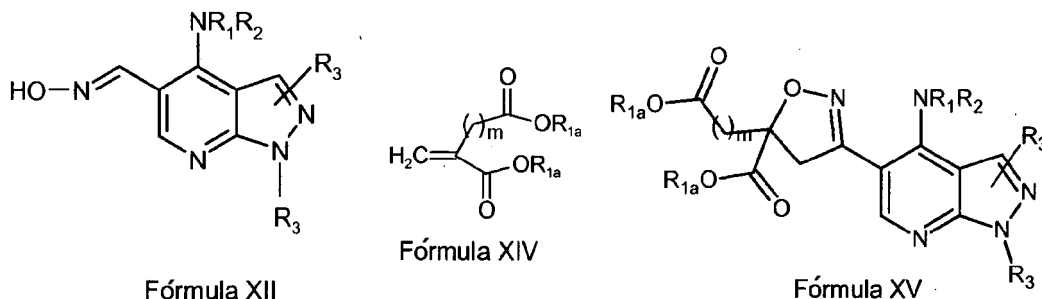


Fórmula XX

comprendiendo el método,

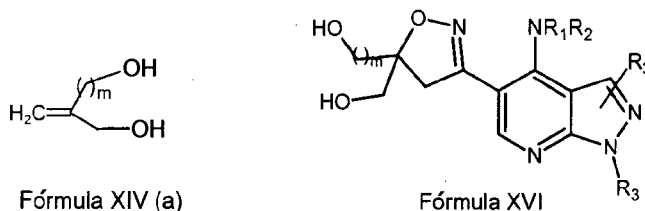
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XII con un compuesto de fórmula XIV para dar un compuesto de fórmula XV,

5



(b) reducir el compuesto de fórmula XV para dar un compuesto de fórmula XVI o hacer reaccionar al compuesto de fórmula XII con un compuesto de fórmula XIV (a) para dar un compuesto de fórmula XVI,

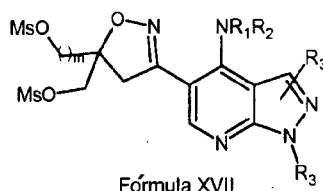
10



(c)

(i) ciclar el compuesto de fórmula XVI para dar un compuesto de fórmula XVII (a),
 (ii) mesilar el compuesto de fórmula XVI para dar un compuesto de fórmula XVII,

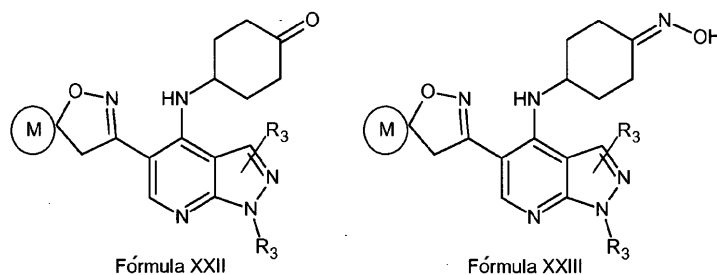
15



ciclar el compuesto de fórmula XVII para dar un compuesto de fórmula XVIII, oxidar el compuesto de fórmula XVIII para dar un compuesto de fórmula XIX o un compuesto de fórmula XX, en la que R_{1a} es alquilo, m es un número entero de 0-2 y R₁, R₂, R₃ son los mismos que según la reivindicación 1.

20

10. Método para la preparación de compuestos de fórmulas XXII y XXIII,

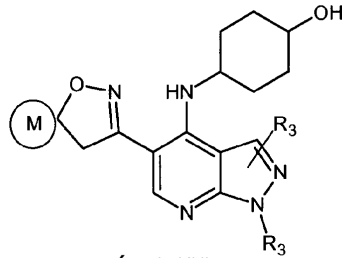


25

comprendiendo el método,

(a) oxidar un compuesto de fórmula XXI

5



10

Fórmula XXI

15

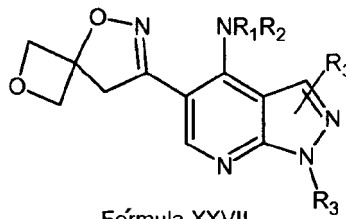
para dar un compuesto de fórmula XXII,

(b) hacer reaccionar al compuesto de fórmula XXII con clorhidrato de hidroxilamina para dar un compuesto de fórmula XXIII,

20

en la que R₃ y M son los mismos que según la reivindicación 1.

11. Método para la preparación de un compuesto de fórmula XXVII,



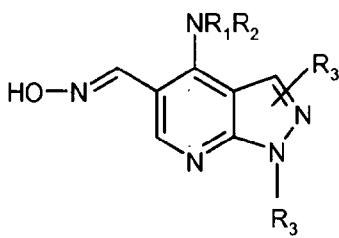
Fórmula XXVII

25

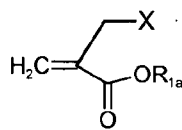
comprendiendo el método

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XII con un compuesto de fórmula XXIV para dar un compuesto de fórmula XXV,

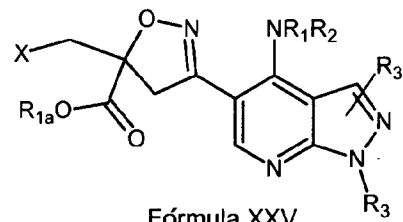
30



Fórmula XII



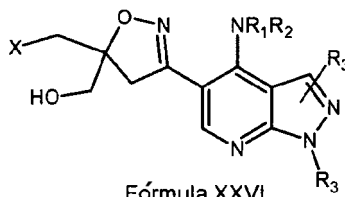
Fórmula XXIV



Fórmula XXV

(b) reducir el compuesto de fórmula XXV para dar un compuesto de fórmula XXVI,

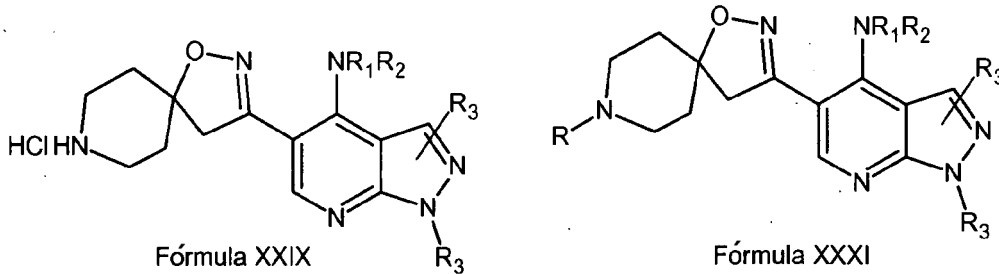
35



Fórmula XXVI

(b) ciclar el compuesto de fórmula XXVI para dar un compuesto de fórmula XXVII,
 en la que R_{1a} es alquilo, X es halógeno, R₁, R₂ y R₃ son los mismos que según la reivindicación 1.

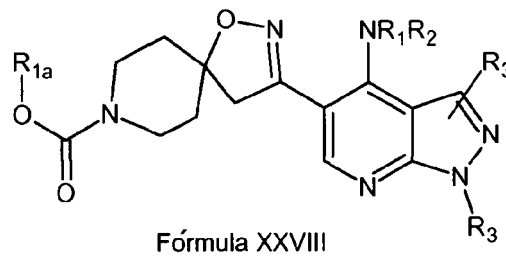
5 12. Método para la preparación de compuestos de fórmulas XXIX y XXXI,



comprendiendo el método,

10

(a) desproteger un compuesto de fórmula XXVIII para dar un compuesto de fórmula XXIX,



15

(b) hacer reaccionar al compuesto de fórmula XXIX con un compuesto de fórmula XXX



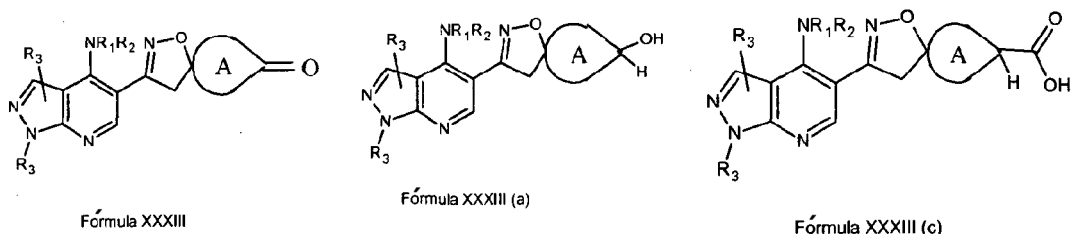
para dar un compuesto de fórmula XXXI,

20

en la que R_{1a} es alquilo, X es halógeno, R es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, -COR₄ o -SO₂R₄ y R₁, R₂, R₃ y R₄ son los mismos que según la reivindicación 1.

25

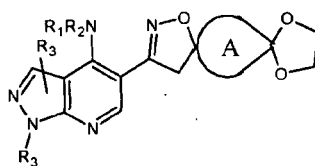
13. Método para la preparación de compuestos de fórmulas XXXIII, XXXIII (a) y XXXIII (c),



comprendiendo el método,

30

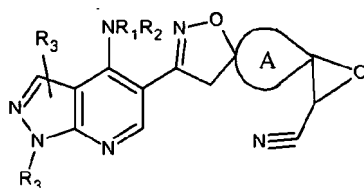
(a) hidrolizar un compuesto de fórmula XXXII para dar un compuesto de fórmula XXXIII,



Fórmula XXXII

(b)

- 5 (i) reducir el compuesto de fórmula XXXIII para dar un compuesto de fórmula XXXIII (a),
 (ii) hacer reaccionar al compuesto de fórmula XXXIII con cloroacetnitrilo para dar un compuesto de XXXIII (b)

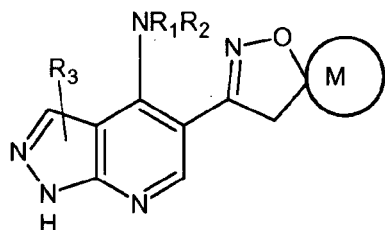


Fórmula XXXIII (b)

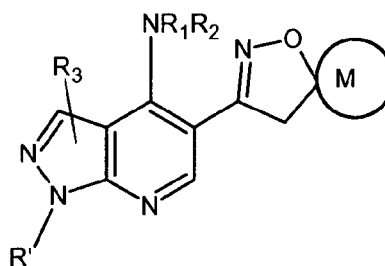
10 e hidrolizar el compuesto de XXXIII (b) para dar un compuesto de fórmula XXXIII (c),

en la que A es un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene átomos de carbono y R₁, R₂ y R₃ son los mismos que según la reivindicación 1.

15 14. Método para la preparación de compuestos de fórmulas XXXIV y XXXVI,



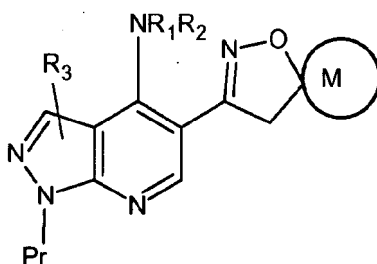
Fórmula XXXIV



Fórmula XXXVI

comprendiendo el método,

- 20 (a) desproteger un compuesto de fórmula XXXIV (a)



Fórmula XXXIV (a)

25 para dar un compuesto de fórmula XXXIV,

25

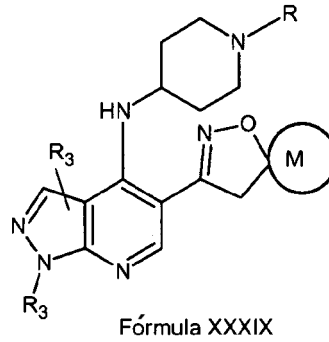
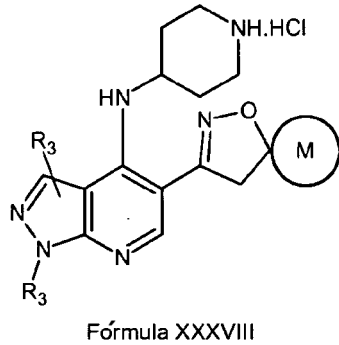
(b) hacer reaccionar al compuesto de fórmula XXXIV con un compuesto de fórmula XXXV



5 para dar un compuesto de fórmula XXXVI,

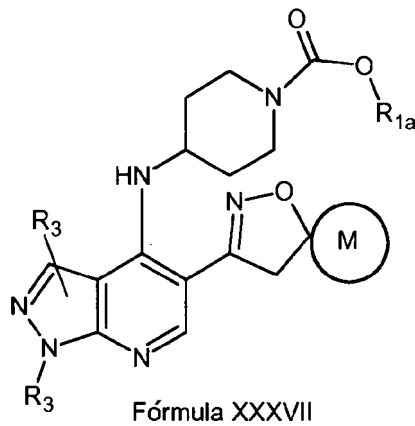
en la que Pr es un grupo protector, X es halógeno, R' es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, y R₁, R₂, R₃ y M son los mismos que según la reivindicación 1.

10 15. Método para la preparación de compuestos de fórmulas XXXVIII y XXXIX,



comprendiendo el método,

15 (a) desproteger un compuesto de fórmula XXXVII



20 para dar un compuesto de fórmula XXXVIII,

(b) hacer reaccionar al compuesto de fórmula XXXVIII con un compuesto de fórmula XXX

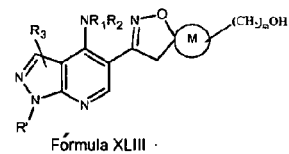
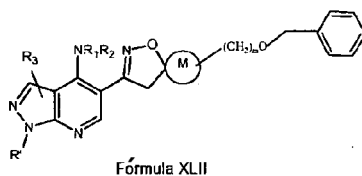
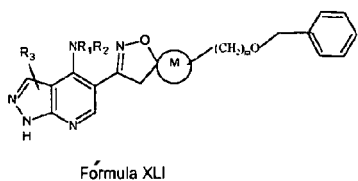


25 para dar un compuesto de fórmula XXXIX,

en la que R_{1a} es alquilo, X es halógeno, R es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, -COR₄ o -SO₂R₄ y R₃, R₄ y M son los mismos que según la reivindicación 1.

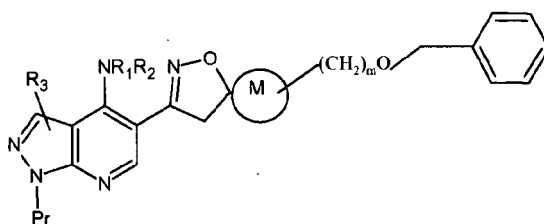
30

16. Método para la preparación de compuestos de fórmulas XLI, XLII y XLIII,



5 comprendiendo el método,

(a) desproteger un compuesto de fórmula XL



Fórmula XL

10

para dar un compuesto de fórmula XLI,

(b) hacer reaccionar al compuesto de fórmula XLI con un compuesto de fórmula XXXV



Fórmula XXXV

15

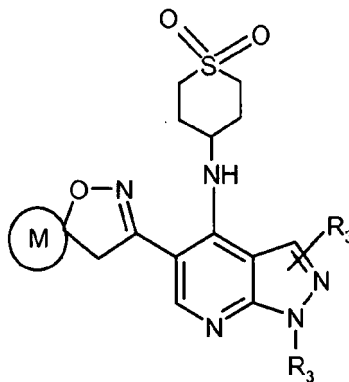
para dar un compuesto de fórmula XLII,

(c) desbencilar el compuesto de fórmula XLII para dar un compuesto de fórmula XLIII,

20

en la que Pr es un grupo protector, X es un halógeno, R' es alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo y R₁, R₂, R₃, M y m son los mismos que según la reivindicación 1.

17. Método para la preparación de un compuesto de fórmula L,



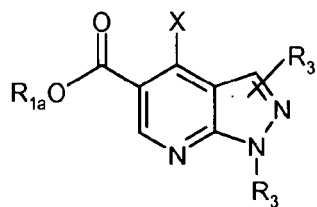
Fórmula L

25

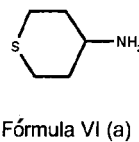
comprendiendo el método,

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula VI (a) para dar un compuesto de fórmula XLIV,

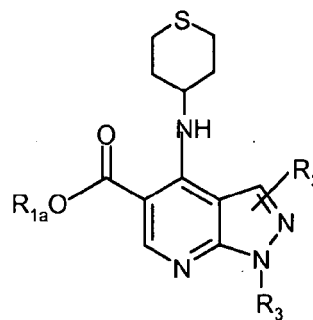
30



Fórmula V

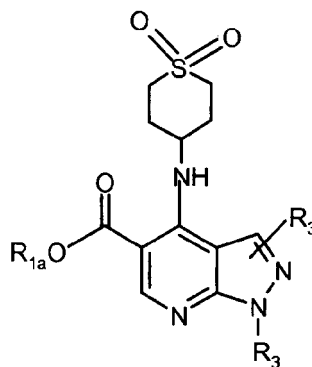


Fórmula VI (a)



Fórmula XLIV

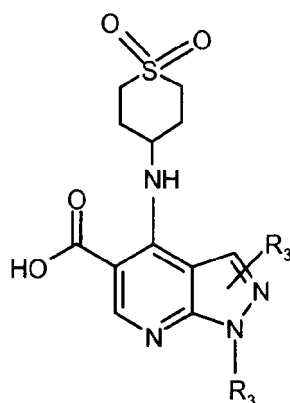
(b) oxidar el compuesto de fórmula XLIV para dar un compuesto de fórmula XLV,



Fórmula XLV

5

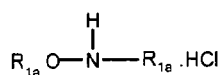
(c) hidrolizar el compuesto de fórmula XLV para dar un compuesto de fórmula XLVI,



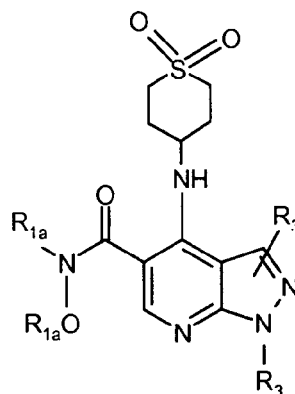
Fórmula XLVI

10

(d) hacer reaccionar al compuesto de fórmula XLVI con un compuesto de fórmula IX para dar un compuesto de fórmula XLVII,

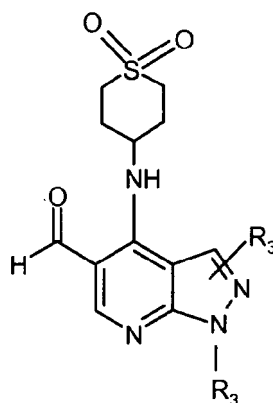


Fórmula IX



Fórmula XLVII

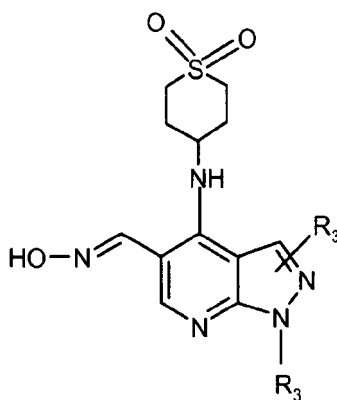
(e) reducir el compuesto de fórmula XLVII para dar un compuesto de fórmula XLVIII,



Fórmula XLVIII

5

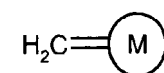
(f) hacer reaccionar al compuesto de fórmula XLVIII con clorhidrato de hidroxilamina para dar un compuesto de fórmula XLIX,



Fórmula XLIX

10

(g) hacer reaccionar al compuesto de fórmula XLIX con un compuesto de fórmula XIII

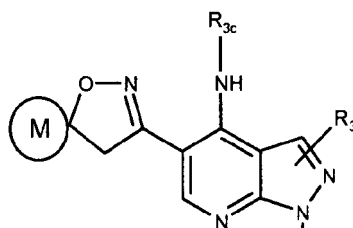


Fórmula XIII

para dar un compuesto de fórmula L,
 en la que X es halógeno, R_{1a} es alquilo y R₃ y M son los mismos que según la reivindicación 1.

5

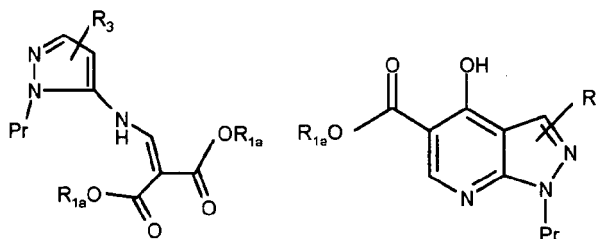
18. Método para la preparación de un compuesto de fórmula LXVI,



Fórmula LXVI

10 comprendiendo el método,

(a) calentar un compuesto de fórmula LI para dar un compuesto de fórmula LII,

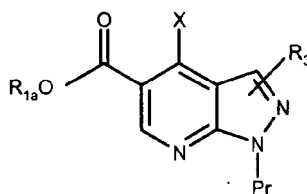


Fórmula LI

Fórmula LII

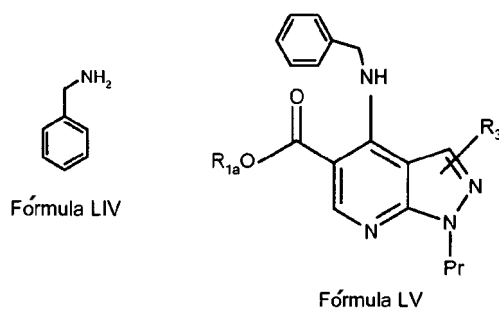
15

(b) hacer reaccionar al compuesto de fórmula LII con oxihaluro fosforoso para dar un compuesto de fórmula LIII,

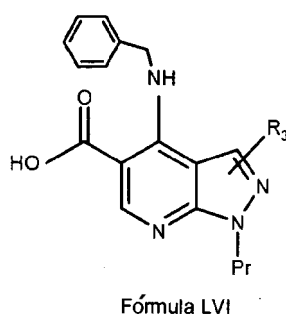


Fórmula LIII

20 (c) hacer reaccionar al compuesto de fórmula LIII con un compuesto de fórmula LIV para dar un compuesto de fórmula LV,

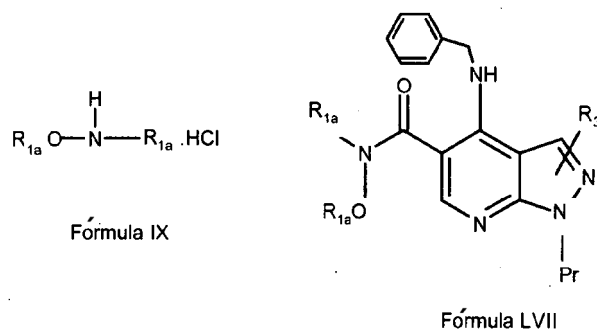


(d) hidrolizar el compuesto de fórmula LV para dar un compuesto de fórmula LVI,



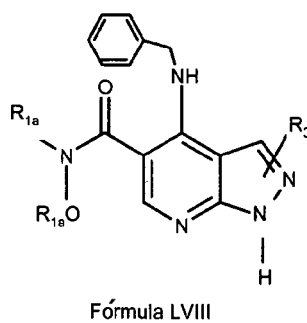
5

(e) hacer reaccionar al compuesto de fórmula LVI con un compuesto de fórmula IX para dar un compuesto de fórmula LVII,



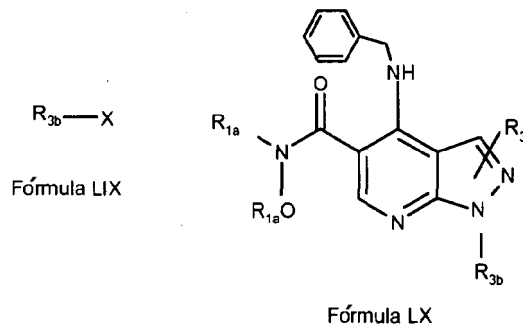
10

(f) desproteger el compuesto de fórmula LVII para dar un compuesto de fórmula LVIII,

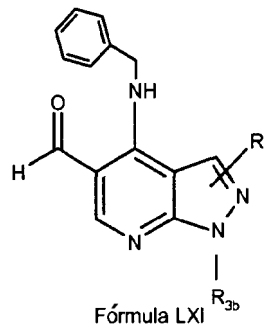


15

(g) hacer reaccionar al compuesto de fórmula LVIII con un compuesto de fórmula LIX para dar un compuesto de fórmula LX,

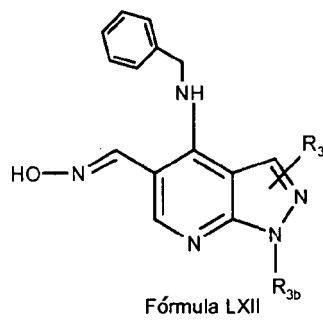


(h) reducir el compuesto de fórmula LX para dar un compuesto de fórmula LXI,



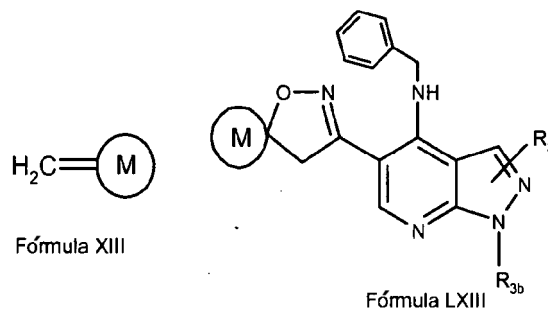
5

(i) hacer reaccionar al compuesto de fórmula LXI con clorhidrato de hidroxilamina para dar un compuesto de fórmula LXII,



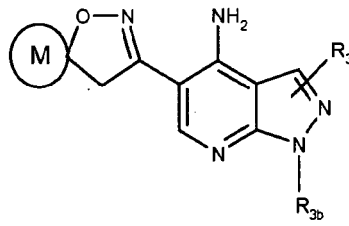
10

(j) hacer reaccionar al compuesto de fórmula LXII con un compuesto de fórmula XIII para dar un compuesto de fórmula LXIII,



15

(k) desproteger el compuesto de fórmula LXIII para dar un compuesto de fórmula LXIV,



Fórmula LXIV

(I) hacer reaccionar al compuesto de fórmula LXIV con un compuesto de fórmula LXV

5



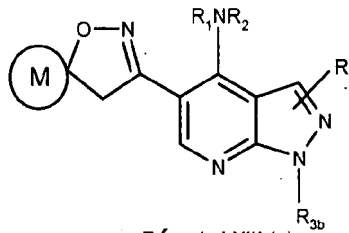
Fórmula LXV

para dar un compuesto de fórmula LXVI,

10

en la que R_{1a} es alquilo, Pr es un grupo protector, X es un halógeno, R_{3b} es alquilo o cicloalquilo, R_{3c} es arilo o heteroarilo y R_3 y M son los mismos que según la reivindicación 1.

19. Método para la preparación de un compuesto de fórmula LXIII (a),



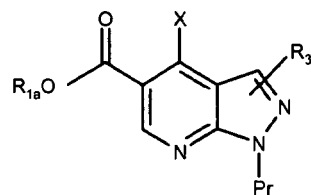
Fórmula LXIII (a)

15

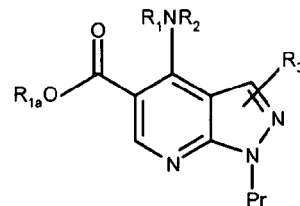
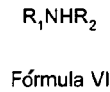
comprendiendo el método,

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula LIII con un compuesto de fórmula VI para dar un compuesto de fórmula LV (a),

20

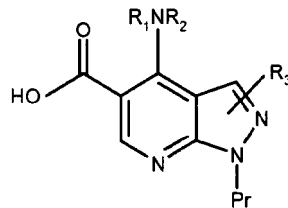


Fórmula LIII



Fórmula LV (a)

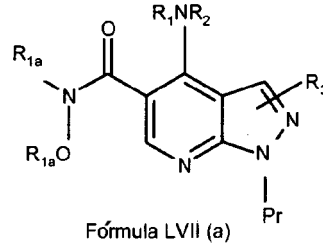
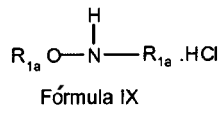
(b) hidrolizar el compuesto de fórmula LV(a) para dar un compuesto de fórmula LVI (a),



Fórmula LVI (a)

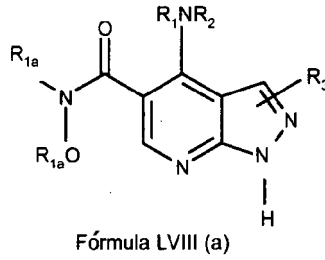
25

(c) hacer reaccionar al compuesto de fórmula LVI (a) con un compuesto de fórmula IX para dar un compuesto de fórmula LVII (a),



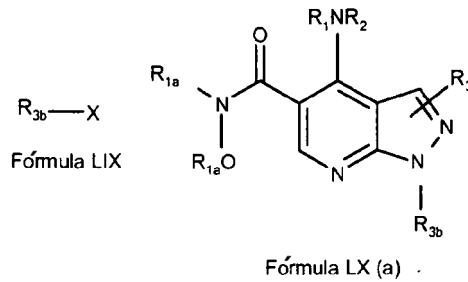
5

(d) desproteger el compuesto de fórmula LVII (a) para dar un compuesto de fórmula LVIII (a),

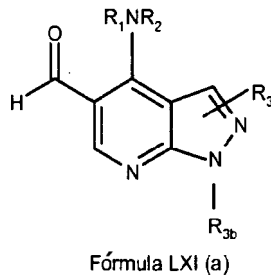


10

(e) hacer reaccionar al compuesto de fórmula LVIII (a) con un compuesto de fórmula LIX para dar un compuesto de fórmula LX (a),

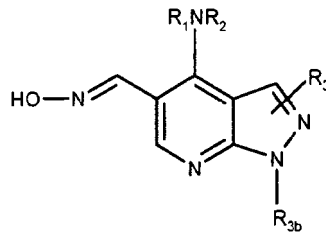


(f) reducir el compuesto de fórmula LX (a) para dar un compuesto de fórmula LXI (a),



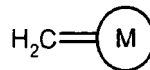
15

(g) hacer reaccionar al compuesto de fórmula LXI (a) con clorhidrato de hidroxilamina para dar un compuesto de fórmula LXII (a),



Fórmula LXII (a)

(h) hacer reaccionar al compuesto de fórmula LVII (a) con un compuesto de fórmula XIII



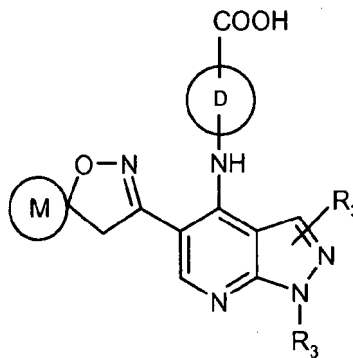
Fórmula XIII

5

para dar un compuesto de fórmula LXIII (a),

10 en el que X es halógeno, R_{1a} es alquilo, Pr es un grupo protector, R_{3b} es alquilo o cicloalquilo y R₁, R₂, R₃ y M son los mismos que según la reivindicación 1.

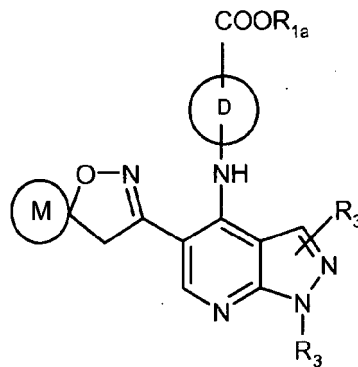
20. Método para la preparación de un compuesto de fórmula LXVII,



Fórmula LXVII

15

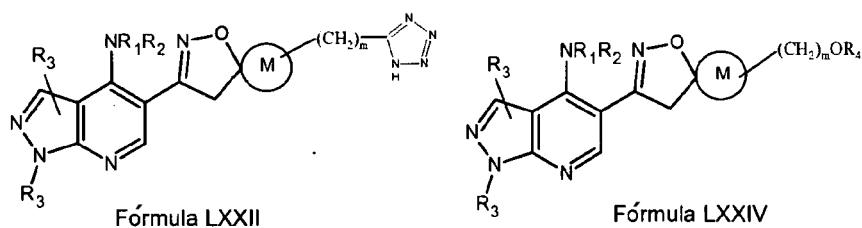
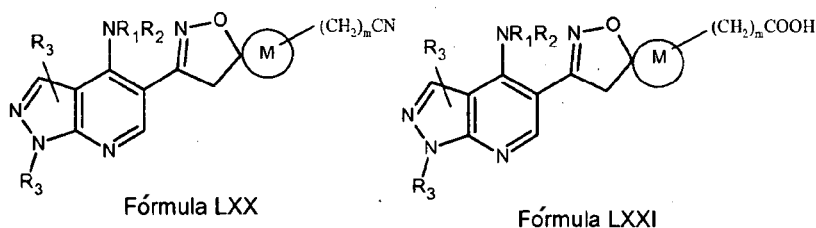
comprendiendo el método hidrolizar un compuesto de fórmula LXVII (a)



Fórmula LXVII (a)

20 para dar un compuesto de fórmula LXVII, en la que R_{1a} es alquilo, el anillo D es un anillo ciclobutilo o ciclohexilo y R₃ y M son los mismos que según la reivindicación 1.

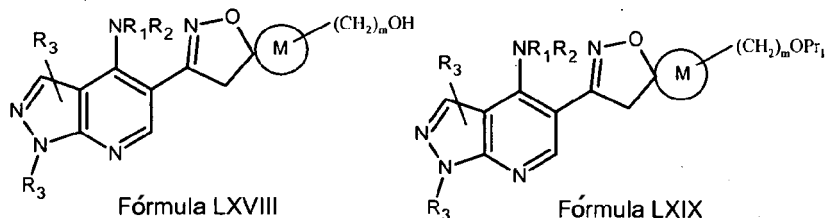
21. Método para la preparación de compuestos de fórmulas LXX, LXXI, LXXII y LXXIV,



5 comprendiendo el método,

(a)

10 (i) proteger un compuesto de fórmula LXVIII para dar un compuesto de fórmula LXIX,



15 (ii) hacer reaccionar al compuesto de fórmula LXIX con cianuro sódico para dar un compuesto de fórmula LXX,
 (iii) hidrolizar el compuesto de fórmula LXX para dar un compuesto de fórmula LXXI,
 (iv) ciclar el compuesto de fórmula LXX para dar un compuesto de fórmula LXXII,

(b) hacer reaccionar al compuesto de fórmula LXVIII con un compuesto de fórmula LXXIII

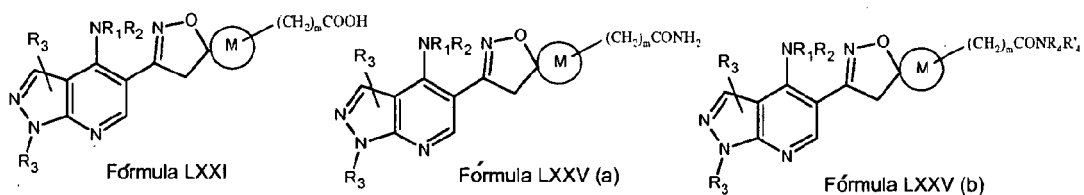


20 para dar un compuesto de fórmula LXXIV,

en la que X es halógeno, Pr₁ es un grupo protector y R₁, R₂, R₃, R₄, m y M son los mismos que según la reivindicación 1.

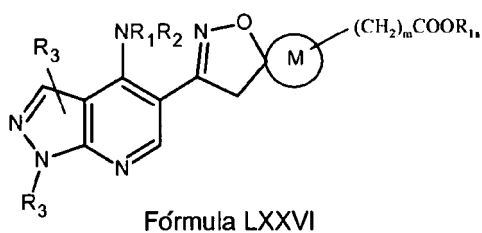
25

22. Método para la preparación de compuestos de fórmulas LXXI, LXXV (a) y LXXV (b),



5 comprendiendo el método,

(a) hidrolizar un compuesto de fórmula LXXVI



10

para dar un compuesto de fórmula LXXI,

(b) hacer reaccionar al compuesto de fórmula LXXI con carbonato de amonio o un compuesto de fórmula LXXV

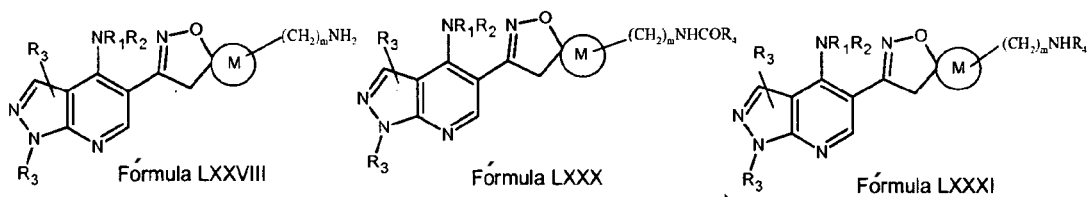


15

para dar un compuesto de fórmula LXXV (a) o un compuesto de LXXV (b) respectivamente,

en las que R_{1a} es alquilo, y R₁, R₂, R₃, R₄, R'₄, m y M son los mismos que según la reivindicación 1.

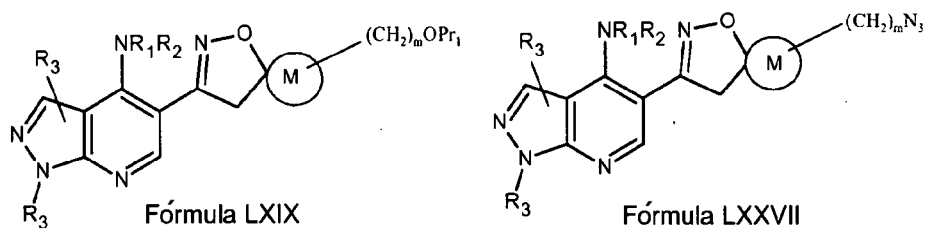
20 23. Método para la preparación de compuestos de fórmulas LXXVIII, LXXX y LXXXI,



25

comprendiendo el método,

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula LXIX con azida sódica para dar un compuesto de fórmula LXXVII,



30

(b) reducir el compuesto de fórmula LXXVII para dar un compuesto de fórmula LXXVIII,

(i) hacer reaccionar al compuesto de fórmula LXXVIII con un compuesto de fórmula LXXXI

R₄COX

Fórmula LXXIX

para dar un compuesto de fórmula LXXX,

(i) hacer reaccionar al compuesto de fórmula LXXVIII con un compuesto de fórmula LXXIII

5

R₄X

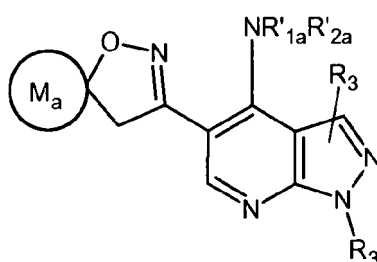
Fórmula LXXIII

para dar un compuesto de fórmula LXXXI,

10 en la que Pr₁ es un grupo protector, X es halógeno y R₁, R₂, R₃, R₄, m y M son los mismos que según la reivindicación 1.

24. Inhibidor de PDE de tipo 7A o inhibidor doble de PDE de tipo 4B/PDE de tipo 7A para su utilización en el tratamiento, prevención, inhibición o supresión de enfermedades inflamatorias, enfermedades del SNC o enfermedades auto-inmunitarias, en un mamífero, que tiene la estructura de fórmula la,

15



Fórmula la

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

20

R'_{1a} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo, aralquenilo, aralquilo, cicloalquilo alquilo, heteroarilo, heterociclicilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterociclilo;

R'_{2a} es ciclopropilo, ciclopentilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, aralquenilo, aralquilo, cicloalquilalquilo, heterociclicilalquilo, heteroarilalquilo o heterociclilo;

25

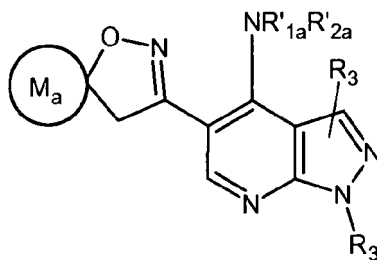
R₃ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heteroarilo, heterociclicilalquilo o heteroarilalquilo;

Ma es un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene átomos de carbono en el que uno o más átomos de carbono opcionalmente están sustituidos por heteroátomos seleccionados entre O, S(O)_m (en la que m es un número entero de 0-2) o NR₇ (en la que R₇ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo).

30

25. Inhibidor de PDE de tipo 7A o inhibidor doble de PDE de tipo 4B/PDE de tipo 7A para su utilización en el tratamiento, prevención, inhibición o supresión de esclerosis múltiple, SIDA, rechazo de trasplante, artritis reumatoide, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, psoriasis, rinitis alérgica, shock, dermatitis atópica, enfermedad de Crohn, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), granuloma eosinófilo, conjuntivitis alérgica, osteoartritis, colitis, pancreatitis, y cáncer en un mamífero, que tiene la estructura de fórmula la,

35



Fórmula la

40

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

R_{1a} es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, acilo, arilo, aralqueno, aralquilo, cicloalquilo alquilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo o heterociclilo;

R_{2a} es ciclopropilo, ciclopentilo, alquilo, alqueno, alquino, acilo, aralqueno, aralquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo o heterociclilo;

5 R₃ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo;

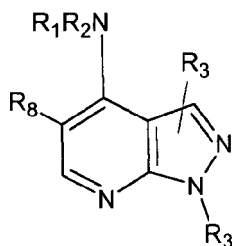
10 M_a es un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 3-7 miembros que contiene átomos de carbono en el que uno o más átomos de carbono opcionalmente están sustituidos por heteroátomos seleccionados entre O, S(O)_m (en la que m es un número entero de 0-2) o NR₇ (en la que R₇ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo).

26. Inhibidor de PDE de tipo 7A o inhibidor doble de PDE de tipo 4B/PDE de tipo 7A, según la reivindicación 24 ó 25, que se selecciona entre

- 15 - N-ciclopropil-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 29),
 - N-ciclopropil-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 30),
 - N-ciclopropil-1-etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 31),
 - N-ciclopentil-1,3-dimetil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 32),
 20 - N-ciclopentil-1,3-dimetil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 33),
 - N-ciclopentil-1,3-dimetil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 34),
 - N-ciclopropil-1,3-dimetil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 35),
 25 - N-ciclopropil-1,3-dimetil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 36),
 - N-ciclopropil-1,3-dimetil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.5]dec-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 37),
 30 - N-ciclopentil-1-etil-5-(5-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-6-en-7-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 38),
 - N-ciclopentil-1-etil-5-(1-oxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 39),
 - N-ciclopentil-5-(1,7-dioxa-2-azaespiro[4.4]non-2-en-3-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-4-amina (Compuesto No. 40),

35 o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, estereoisómeros, tautómeros, racematos o polimorfos farmacéuticamente aceptables.

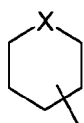
27. Intermedio que tiene la estructura de fórmula Ib:



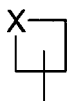
Fórmula Ib

40 o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, estereoisómeros, tautómeros, racematos o polimorfos farmacéuticamente aceptables, en la que

45 R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno, arilo, aralquilo, heteroarilo, -COR₄, -S(O)_mR₄ (en la que R₄ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heterociclilo y m es un número entero de 0-2),



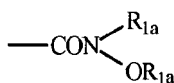
50 o



en la que X es -O-, S(O)_m (en la que m es un número entero de 0-2), C(=O), C=NOH, CR_iR_q (en la que R_i y R_q son independientemente hidrógeno, hidroxilo, carboxi o ciano) o NR₅ (en la que R₅ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -COR₄, -S(O)_mR₄, -COOR₄ o -CONR₄R'₄ (en la que R₄ y R'₄ son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heterociclilo y m es un número entero de 0-2));

R₃ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo o heteroarilalquilo;

R₈ es



(en la que R_{1a} es alquilo), o -CH=NOR_x (en la que R_x es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo).

28. Intermedio, según la reivindicación 27, que se selecciona entre

- 4-(Ciclohexilamino)-1-etil-*N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida,
- 1-Etil-*N*-metoxi-*N*-metil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida,
- 1-Etil-4-[(4-hidroxiciclohexil)amino]-*N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida,
- 1-4-(Ciclohexilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído oxima,
- 1-Etil-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído oxima,
- 1-Etil-4-[(4-hidroxiciclohexil)amino]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído oxima,
- 4-[(1-Etil-5-[metoxi(metil)carbamoil]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il) amino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 1-Etil-*N*-metoxi-4-[(3-metoxifenil)amino]-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida,
- 4-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-*N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida,
- 4-(Bencilamino)-1-etil-*N*-Metoxi-*N*-metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida,
- 1-Etil-4-[(3-metoxifenil)amino]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído oxima,
- 4-(Bencilamino)-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído oxima,
- 4-[(1-Etil-5-[(*E*)-(hidroxiiimino)metil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-4-il)amino]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo,
- 4-[(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-1-etil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridin-5-carbaldehído oxima.