

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 983**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2011** **E 11714558 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016** **EP 2560974**

54 Título: **Derivados de pirazolopiridina**

30 Prioridad:

20.04.2010 EP 10160481

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.03.2016

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

JABLONSKI, PHILIPPE;
NETTEKOVEN, MATTHIAS;
PATINY-ADAM, ANGELIQUE;
RATNI, HASANE y
STADLER, HEINZ

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

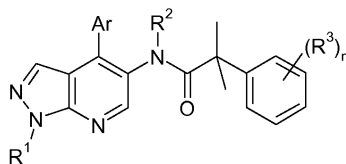
ES 2 562 983 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazolopiridina

El presente invento se refiere a un compuesto de fórmula I



en donde

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, bencilo, -C(O)-alquilo inferior, -C(O)-CH₂-alcoxi inferior, -C(O)-C₃₋₆-cicloalquilo, -(CH₂)₀-C(O)-NR,R', -(CH₂)₀S(O)₂-alquilo inferior o -(S(O)₂-NR,R';
o es 0 o 1;

R,R' son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo inferior, o pueden formar junto con el átomo de N al que están unidos un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros;

R² es hidrógeno o alquilo inferior;

R³ es halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno o alcoxi inferior sustituido por halógeno; y puede ser igual o diferente en caso que n sea 2;

n es 1 o 2;

Ar es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por hidroxilo o ciano, o es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, elegido entre tiofenilo o piridinilo que están opcionalmente sustituidos por alquilo inferior o halógeno;

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente activa.

Los compuestos de fórmula I pueden contener algunos átomos de carbono asimétricos. Así pues, el presente invento incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula I, incluyendo cada uno de los enantiómeros individuales y sus mezclas.

Los compuestos de fórmula I y sus sales se caracterizan por propiedades terapéuticas valiosas. Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de la fórmula I muestran una alta afinidad simultáneamente a ambos receptores de NK1 y NK3 (antagonistas del receptor de NK1/NK3 dual), útiles en el tratamiento de esquizofrenia. Compuestos similares se describen en la WO 2006/013050 y WO 2005/002577 como antagonistas del receptor NK1/NK3 dual. Estos difieren de los compuestos de la presente fórmula I en que el anillo de pirazolopiridina es un anillo de piridina no condensado.

La esquizofrenia es uno de los trastorno neuropsiquiátricos principales, caracterizados por deterioro mental severo y crónico. Esta enfermedad devastadora afecta alrededor del 1% de la población mundial. Los síntomas empiezan en temprana edad adulta y le sigue un periodo de disfunción interpersonal y social. La esquizofrenia se manifiesta como alucinaciones auditivas y visuales, paranoia, falsas ilusiones (síntomas positivos), afecto entorpecido, depresión, anhedonia, pobreza de charla, déficits de memoria y atención así como retiro social (síntomas negativos).

Durante décadas científicos y clínicos han realizado esfuerzos con el objeto de descubrir un agente ideal para el tratamiento farmacológico de esquizofrenia. Sin embargo la complejidad de los trastornos, debido a una amplia gama de síntomas, ha obstaculizado estos esfuerzos. No existen características focales específicas para la diagnosis de esquizofrenia y no está presente consistentemente en todos los pacientes un síntoma simple. Por consiguiente la diagnosis de la esquizofrenia como un trastorno simple o como una variedad de trastornos diferentes ha sido discutido pero todavía no resuelto. La principal dificultad en el desarrollo de un nuevo fármaco para la esquizofrenia es la carencia de conocimiento sobre la causa y naturaleza de esta enfermedad. Se han propuesto algunas hipótesis neuroquímicas en base a estudios farmacológicos para racionalizar el desarrollo de una terapia correspondiente: la hipótesis de la dopamina, la serotonina y el glutamato. Pero teniendo en cuenta la complejidad de la esquizofrenia podría requerirse un perfil de afinidad multirreceptor apropiado para eficacia contra signos y síntomas positivos y negativos. Además un fármaco ideal contra la esquizofrenia debería tener de preferencia una baja dosis que permita una dosis al día, debido a la baja adherencia de los pacientes esquizofrénicos.

En años recientes aparecieron en la literatura estudios clínicos con antagonistas del receptor NK1 y NK2 selectivos mostrando resultados para el tratamiento de emesis, depresión, ansiedad, dolor y migraña (NK1) y asma (NK2 y NK1). Los datos mas excitantes se produjeron en el tratamiento de emesis inducida por quimioterapia, nauseas y depresión con NK1 y en asma con receptores de NK2. En contraste hasta el 2000 no han aparecido en la literatura datos clínicos sobre antagonistas receptores de NK3. Osanetant (SR 142.801) de Sanofi-Synthelabo fue el primer antagonista no-péptido identificado potente y selectivo descrito para el receptor de taquicinina NK3 para el tratamiento potencial de esquizofrenia, que se expuso en la literatura (Current Opinion in Investigational Drugs, 2001,2(7), 950-956 and Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia, June 2003, Decision Resources, Inc.,

Waltham, Massachusetts). El fármaco propuesto SR 142.801 se ha mostrado en una prueba de fase II como activo sobre síntomas positivos de esquizofrenia, tal como comportamiento alterado, desilusión, alucinaciones, emociones extremas, actividad motora y charla incoherente, pero inactivo en el tratamiento de síntomas negativos, que son depresión, anhedonia, aislamiento social o déficits de memoria y atención.

Los antagonistas receptores de la neuroquinina-3 se han descrito como útiles en el dolor e inflamación, así como en la esquizofrenia, Exp. Opin. Ther. Patents (2000), 10(6), 939-960 and Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, 2(7), 950-956 and Psychiatric Disorder Study 4, Schizophrenia, June 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts).

En adición, la PE 1 192 952 describe una composición farmacéutica que contiene una combinación de un antagonista receptor de NK3 y un antagonista receptor de NK1 penetrante del SNC para el tratamiento de depresión y ansiedad.

Ahora se ha encontrado que la combinación del antidepresivo, propiedades que mejoren el estado de ánimo del antagonismo receptor de NK1 y los efectos antipsicóticos del antagonismo receptor de NK3 son apropiados para tratar síntomas tanto positivos como negativos en la esquizofrenia. Esta ventaja puede materializarse en la administración de un fármaco ideal contra la esquizofrenia.

Los antagonistas receptores de NK1 pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades tales como estados inflamatorios que incluyen migraña, artritis reumatoide, asma, y enfermedad inflamatoria intestinal así como mediación del reflejo emético y la modulación de trastornos del sistema nervioso central (SNC) tales como enfermedad de parkinson, ansiedad, dolor, dolor de cabeza, especialmente migraña, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, atenuación de la retirada de morfina, cambios cardiovasculares, edema, tal como edema causado por lesiones térmicas, enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide, hiper-reactividad de asma/bronquial y otras enfermedades respiratorias incluyendo rinitis alérgica, enfermedades inflamatorias del intestino incluyendo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, lesión ocular y enfermedades inflamatorias oculares. Los antagonistas receptores de neuroquinina-1 son útiles además para el tratamiento de sensación de vómito o mareo inducido por movimiento, para el tratamiento de vómito inducido o para el tratamiento de trastornos psicoinmunológicos o psicosomáticos, véase Neurosci. Res., 1996, 7, 187-214, Can. J. Phys., 1997, 75, 612-621, Science, 1998, 281, 1640-1645, Autos. Pharmacol., 13, 23-93, 1993, WO 95/16679, WO 95/18124 y WO 95/23798, The New England Journal of Medicine, Vol. 340, No. 3190-195, 1999, US 5,972,938.

Objetos del presente invento son nuevos compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, el tratamiento de síntomas positivos y negativos en esquizofrenia, sus sales de adición de ácido farmacéuticamente activas, todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula I, incluyendo cada uno de los enantiómeros y sus mezclas, la preparación de los nuevos compuestos antes citados, medicamentos que los contienen y su preparación, así como el uso de los compuestos antes citados en el control o prevención de enfermedades, especialmente de enfermedades y trastornos del tipo antes referido o en la preparación de medicamentos correspondientes.

Una modalidad del invento son compuestos de fórmula I, en donde Ar es fenilo sustituido opcionalmente y $(R^3)_n$ es 3,5-di- CF_3 , por ejemplo los compuestos siguientes

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(1-etil-4-o-tolil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N-metil-isobutiramida
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[1-etil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(3,4-dicloro-fenil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[1-(2,2-difluoro-etil)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
 N-[1-bencil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[1-etil-4-(4-fluoro-2-methoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2,3-dicloro-fenil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-5-hidroxi-metil-fenil)-1-etil-1H-pirazo lo [3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
 N-[1-acetil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-(2-methoxi-acetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[1-ciclopropanecarbonil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-methanesulfonyl-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[1-dimetilsulfamoil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida or

5 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-methanesulfonylmetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida.

Otra modalidad del invento son compuestos de fórmula I, en donde Ar es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros y (R³)_n es 3,5-di-CF₃, por ejemplo los compuestos siguientes

10 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[1-etil-4-(4-metil-tiofen-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida

o
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-tiofen-3-il)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida.

Otra modalidad del invento son compuestos de la fórmula I, en donde Ar es un fenilo opcionalmente sustituido y (R³)_n es halógeno y alquilo inferior, por ejemplo los compuestos siguientes

15 2-(3-fluoro-5-triflorometil-fenil)-N-[1-etil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida o

2-(3,5-dicloro-fenil)-N-[1-etil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida.

20 Las definiciones que siguen de los terminos generales utilizados en la presente descripción se aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

Como aquí se utiliza el término "alquilo inferior" denota un grupo alquilo lineal lo ramificado que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo y similares.

25 El término "halógeno" denota cloro, yodo, flúor o bromo.

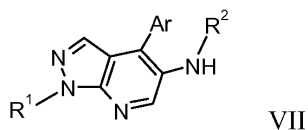
Un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros incluye, por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolinilo y similares.

30 Un "grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros" incluye, por ejemplo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, piridinilo y similares.

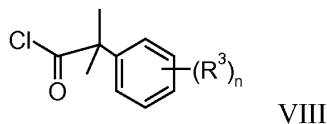
El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" incluye sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

35 Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse con métodos conocidos en el arte, descritos en los esquemas 1 a 3 y en los ejemplos específicos 1 a 38 y, por ejemplo, con un procedimiento descrito a continuación, cuyo procedimiento comprende las variantes siguientes

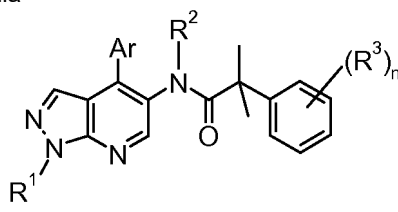
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de fórmula

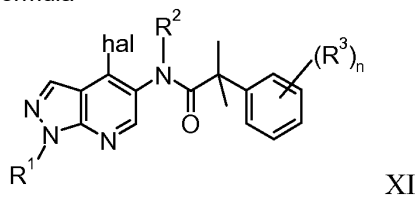


para obtener un compuesto de fórmula



50 en donde R¹, R², R³, Ar y n tienen el significado antes indicado, con la condición de que R¹ es diferente de hidrógeno

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

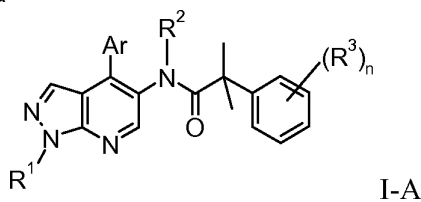


con un compuesto de fórmula

Ar-ácido borónico

5

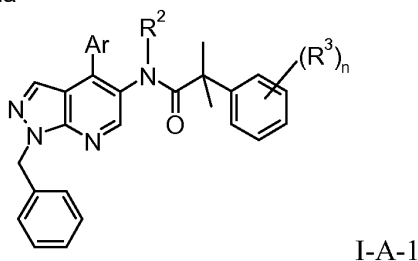
para obtener un compuesto de fórmula



10

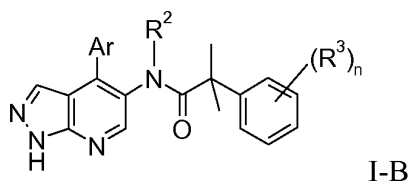
en donde R¹, R², R³, Ar y n tienen el significado antes indicado, con la condición de que R¹ es diferente de hidrógeno o

c) desbencilar un compuesto de fórmula



15

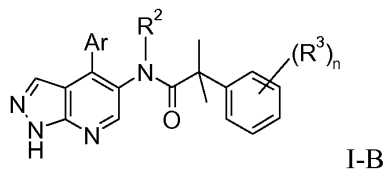
bajo alta presión y en presencia de Pd/C para formar un compuesto de fórmula



20

en donde R², R³, Ar y n tienen el significado antes indicado, o

d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

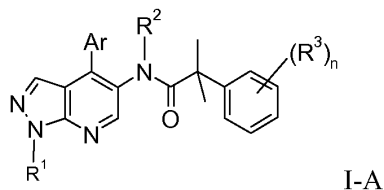


con un compuesto de fórmula

R¹-X

25

para obtener un compuesto de fórmula



30

en donde R¹, R², R³ y n tienen el significado antes indicado, con la condición de que R¹ es diferente de hidrógeno, y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Los esquemas 1-3 siguientes describen los procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula I con mas detalle. Los materiales de partida son compuestos conocidos o pueden prepararse de conformidad con métodos conocidos en el arte. Además la preparación de intermedios se describe con mas detalle en la parte experimental.

5

Abreviaciones:

CH₂Cl₂: diclorometano;

DMAP: dimetilaminopiridina;

Et₃N: trietilamina;

10 EtOAc: acetato de etilo;

H: hexano;

mCPBA: ácido meta-cloroperbenzoico

TA: temperatura ambiente;

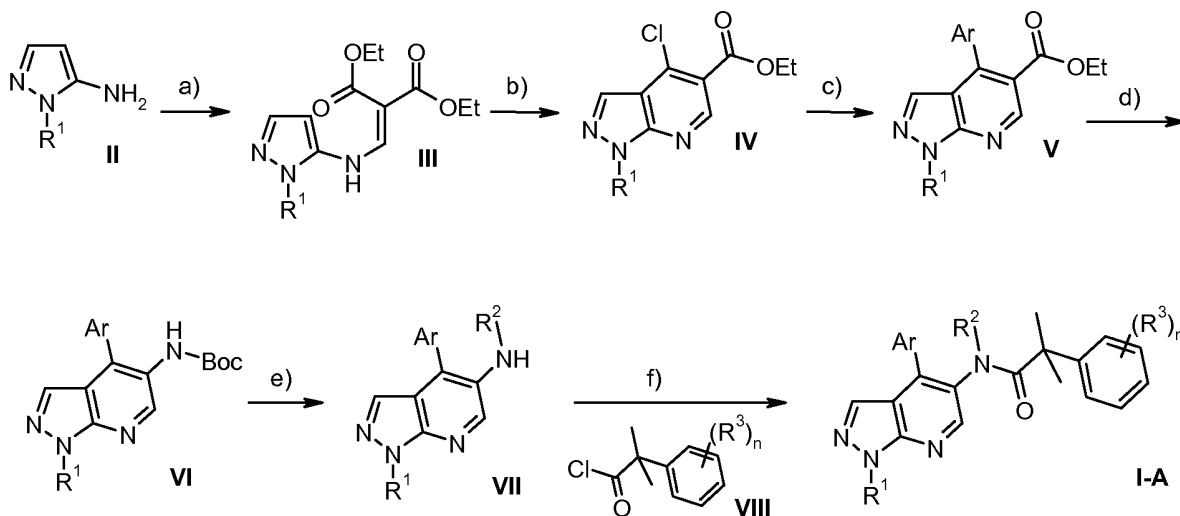
15 En general, los compuestos de fórmula I pueden prepararse como sigue:

Esquema general I

20 La preparación de derivados de fórmula general I-A en donde R¹ no es un átomo de hidrógeno y las otras definiciones son como se ha descrito antes, puede realizarse utilizando el esquema sintético general:

Una adición de Michael entre un aminopirazol II y éster dietílico del ácido 2-etoximetilen-malónico a 120°C proporcionan el intermedio III que sufre fácilmente una ciclización intramolecular con POCl₃ a 130°C dando IV. Un acoplamiento Suzuki con un ácido arilborónico catalizado con paladio, particularmente Pd(PPh₃)₄ proporciona el compuesto de formula V. La hidrólisis del éster bajo condiciones básicas, por ejemplo NaOH, seguido de una reordenación Curtius con DPPA en presencia de tBuOH conduce al compuesto VI. Una alquilación con R²-X seguido de desprotección boc con TFA proporciona un compuesto de fórmula VII, que se acopla finalmente con un cloruro de ácido VIII para dar un compuesto de fórmula I-A.

25



30

a) éster dietílico del ácido 2-etoximetilen-malónico

b) POCl₃.

c) Ar-B(OH)₂, Pd(PPh₃)₄.

35 d) i. NaOH; ii. DPPA, tBuOH.

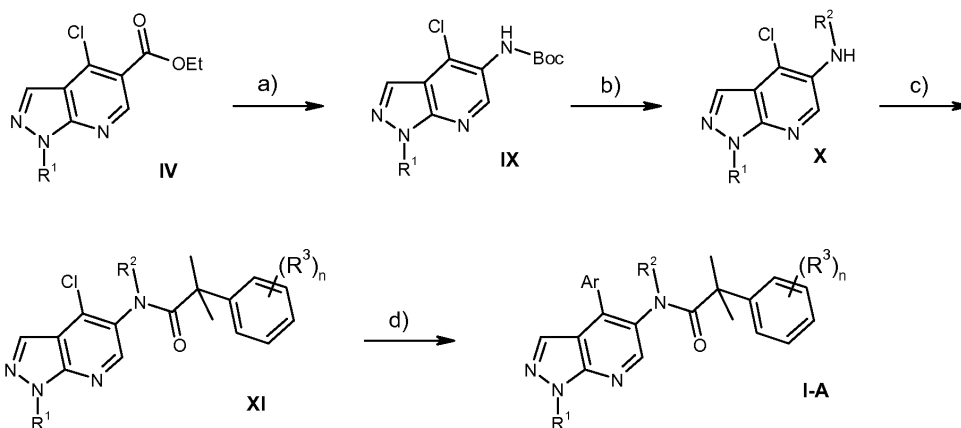
e) i. NaH, R²-X; ii. TFA.

f) VIII, iPr₂Net.

Esquema general II

40 Alternativamente, los derivados de tipo I-A en donde R¹ no es un átomo de hidrógeno y las otras definiciones son como se ha descrito antes, pueden prepararse vía la ruta siguiente: Después de hidrólisis del intermedio IV bajo condiciones básicas, por ejemplo con NaOH, se lleva a cabo una reordenación Curtius con DPPA y tBuOH para formar el compuesto IX. La desprotonación con preferentemente NaH y alquilación con R²-X, seguido de desprotección con TFA conduce a un compuesto de fórmula X. La amina X se acopla luego con un cloruro de ácido de fórmula VIII en presencia d una base, tal como iPr₂Net, para obtener una amida de fórmula XI. Por último un acoplamiento Suzuki con un ácido aril borónico proporciona derivados finales de fórmula I-A.

45

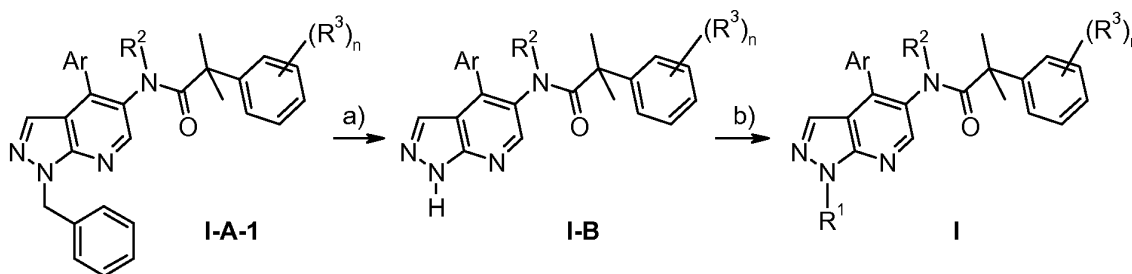


- 5 a) i. NaOH; ii. DPPA, tBuOH;
 b) b) i. NaH, R²-X; ii. TFA
 c) VIII, iPr₂NEt,
 d) ArB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄

Esquema general III

10 Por último una tercera ruta se utiliza para derivados preparados de fórmula I-B en donde R¹ es un hidrógeno y las otras definiciones son como se ha descrito antes. Adicionalmente los compuestos del tipo I-B pueden convertirse en compuestos finales de la fórmula general I.

15 Los compuestos I-A-1, en donde R¹ es bencilo y las otras definiciones son como se ha descrito antes, se desbencilan bajo alta presión de hidrógeno (de preferencia 10 bares) y en presencia de Pd/C para dar un compuesto de fórmula I-B. La desprotonación de los compuestos I-B con NaH seguido de adición de R¹-X proporciona derivados de fórmula I.



- 20 a) Pd/C, H₂ 10 bares
 b) NaH, R¹-X

25 Como se ha citado antes los compuestos de fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables poseen valiosas propiedades farmacológicas. Se ha encontrado que los compuestos del presente invento son antagonistas receptores de neurokinin 3 (NK-3) y neurokinin 1 (NK-1). Los compuestos se investigaron de conformidad con las pruebas dadas a continuación.

NK1

30 La afinidad de compuestos de prueba para el receptor NK1 se evaluaron en receptores de NK1 humanos en células CHO infectadas con el receptor NK1 humano (utilizando el sistema de expresión de virus Semliki) y se radiomarcaron con [³H]substancia P (concentración final 0,6 nM). Los ensayos de enlace se llevaron a cabo en tampón HEPES (50 mM, pH 7,4) conteniendo BSA (0,04 %) leupeptin (16,8 µg/ml), MnCl₂ (3 mM) y fosforamidon (2µM). Los ensayos de enlace consistieron en 250 µl de suspensión de membrana (aproximadamente 1,5 µg/pocillo en una placa de 96 pocillos, 0,125 µl de tampón de agente de desplazamiento y 125 µl de [³H]substancia P. Las curvas de desplazamiento se determinaron con por lo menos siete concentraciones del compuesto. Los tubos de ensayo se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente después de cuyo tiempo se filtró rápidamente el contenido de los tubos bajo vacío a través de filtros de GF/C preempapados durante 60 minutos con PEI (0,3 %) con lavados de 3x 1 ml de tampón HEPES (50 mM, pH 7,4). Se midió la radioactividad retenida sobre los filtros mediante recuento de centelleo. Todos los ensayos se llevaron a cabo en duplicado en por lo menos 2
 40 experimentos separados.

NK3

La afinidad del receptor NK₃ (hNK3) humano recombinante se determinó en un ensayo de placa de 96 pocillos, utilizando [³H]SR142801 (concentración final 0,3 nM) para radiomarcarse el receptor de hNK3 en presencia de 10 concentraciones del compuesto competidor o tampón. Se determinó la ligazón no específica utilizando 10 μM SB222200. El tampón de ensayo estuvo constituido por Tris-HCl (50 mM, pH 7,4), BSA (0,1 %), MnCl₂ (4 mM) y fosforamidón (1 μM). Se utilizaron preparados de membrana de receptores de hNK3 (aproximadamente 2,5 μg/pocillo en una placa de 96 pocillos) para iniciar la incubación durante 90 minutos a temperatura ambiente. Este ensayo se terminó mediante rápida filtración bajo vacío a través de filtros de GF/C, preempapado durante 90 minutos con PEI (0,3%), con 3 lavados de 0,5 ml de tampón Tris enfriado por hielo (50 mM, pH 7,4) conteniendo BSA al 0,1%. Se midió la radioactividad retenida sobre los filtros mediante recuento de centelleo. Todos los ensayos se llevaron a cabo por duplicado en por lo menos dos experimentos separados.

La actividad de los presentes compuestos se describe en la tabla siguiente:

Ejemplo N°	KiNK1 μM	KiNK3 μM	Ejemplo N°	KiNK1 μM	KiNK3 μM
1	0,0012	0,037	20	0,0016	0,2094
2	0,0011	0,0157	21	0,092	0,0012
3	0,0006	0,0229	22	0,0025	0,0048
4	0,0004	0,0868	23	0,0049	0,9793
5	0,006	0,1996	24	0,036	0,0007
6	0,0009	0,0068	25	0,522	
7	0,0008	0,0189	26	0,0042	0,0942
8	0,0017	0,4834	27	0,0026	0,0351
9	0,0102	0,779	28	0,0016	0,0273
10	0,0025	0,532	29	0,0345	0,308
11	0,0013	0,077	30	0,0124	0,8752
12	0,0007	0,0414	31	0,0012	0,0129
13	0,0079	0,1602	32	0,0019	0,0284
14	0,0016	0,0387	33	0,0016	0,0099
15	0,0007	0,2084	34		0,0395
16	0,086	0,3727	35		0,0939
17	0,0042	0,3553	36	0,0006	0,0151
18	0,0000	0,0453	37	0,0075	0,0785
19	0,0003	0,0138	38	0,0011	0,008

Los compuestos de fórmula 1 así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos revestidos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede, no obstante, efectuarse también por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios o parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones de inyección.

Los compuestos de fórmula 1 y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. En calidad de dichos excipientes, por ejemplo para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura puede utilizarse lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales, etc.

Excipientes apropiados para cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos y líquidos, etc.

Excipientes apropiados para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar de inversión, glucosa, etc.

Excipientes apropiados para soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Excipientes apropiados para supositorios son, por ejemplo aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, etc.

Además, los preparados farmacéuticos pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulgentes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Estos pueden contener también todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Las dosis pueden variar dentro de amplios límites y se ajustarán, evidentemente, a las exigencias individuales de cada caso particular. En general, en el caso de administración oral unas dosis diaria de alrededor de 10 a 1000 mg por persona de un compuesto de fórmula general I deberá ser apropiada, si bien el límite superior puede también excederse cuando sea necesario.

Ejemplo A

Comprimidos de la composición siguiente se preparan en la forma usual:

	<u>mg/comprimido</u>
Sustancia activa	5
Lactosa	45
Almidón de maíz	15
15 Celulosa microcristalina	34
Estearato de magnesio	1
Peso del comprimido	100

Ejemplo B

Se preparan cápsulas de la composición siguiente:

	<u>mg/cápsula</u>
Sustancia activa	10
25 Lactosa	155
Almidón de maíz	30
Talco	5
Peso de la cápsula	200

30 Se mezcla primero, en una mezcladora, la sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz y luego en una máquina trituradora. Se devuelve la mezcla a la mezcladora, se le adiciona talco y se mezcla a fondo. La mezcla se envasa con máquina en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo C

35 Se preparan supositorios de la composición siguiente:

	<u>mg/supositorio</u>
Sustancia activa	15
Masa de supositorio	1285
40 style="text-align: right;">Total	1300

45 Se funde el supositorio en un recipiente de vidrio o acero, se mezcla a fondo y se enfría hasta 45°C. Luego se le adiciona la sustancia activa finalmente pulverizada y se agita hasta que se ha dispersado por completo. Se vierte la mezcla en moldes de supositorio de tamaño apropiado, se dejan enfriar, luego se extraen los supositorios de los moldes y se envasan individualmente en papel de cera o lámina de metal.

Los ejemplos siguientes ilustran el presente invento. Todas las temperaturas se dan en grados Celsius.

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

Procedimiento general I:

Acoplamiento de Suzuki entre el intermedio XI-1 y un ácido arilborónico

A una solución agitada de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il-N-metil-isobutiramida (intermedio XI-1, 0,1mmol) en EtOH (2 ml) y tolueno (4 ml) se adicionó el ácido arilborónico (0,15 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,01 mmol) y una solución acuosa de NaHCO₃ (1M, 0,2 mmol). Se calentó la mezcla reaccional a 80°C hasta que se completó la reacción (determinado según LCMS o TLC. Luego se virtió la mezcla sobre EtOAc (10 ml) y se lavó con NaOH acuoso (0,1M, 10 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró bajo vacío y luego la purificación de HPLC preparativa dió el compuesto deseado.

Procedimiento general II:

Formación de amida entre el intermedio VII-1 y cloruro de ácido VIII

A una solución agitada de [1-etil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metil-amina (intermedio VII-1, 0,1 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se adicionó Et₃N (0,2 mmol) y un cloruro de ácido de fórmula VIII. Se calentó la mezcla reaccional a 35 °C hasta completarse la reacción (determinado según LCMS or TLC), y luego se lavó con H₂O. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró bajo vacío y luego la purificación mediante HPLC preparativa dió el compuesto deseado.

Procedimiento general III:

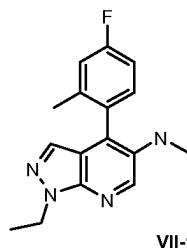
Reacción del intermedio I-B-1 con varios electrófilos (alquil-haluros, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo o cloruro de sulfamilo)

- 5 A una solución de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida (0,1 mmol) en DMF (4 ml) at 0°C se adicionó NaH (0,12 mmol). Después de 30 minutos, se adicionó un haluro de alquilo, cloruro de sulfonilo cloruro de ácido o cloruro de sulfamida de fórmula R¹-X (0,11 mmol) y se elevó la temperatura a TA hasta completado de la reacción (determinado con LCMS o TLC). Se vertió la mezcla reaccional en EtOAc (30 ml) y luego se lavó con H₂O (25 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró bajo vacío y luego la purificación mediante HPLC preparativa dió el compuesto deseado.

Intermedios de fórmula VII

VII-1

- 15 [1-etil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metil-amina



VII-1

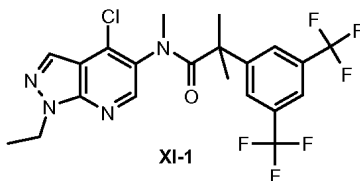
- 20 a) éster dietílico del ácido 2-[(2-etil-2H-pirazol-3-ilamino)-metileno]-malónico
A 2-etil-2H-pirazol-3-ilamina (5,6 g, 0,050 mol) se adicionó éster dietílico del ácido 2-etoximetileno-malónico (10,1 mL, 0,050 mol) y se calentó la mezclas a 120 °C durante 4 horas. Después de enfriamiento hasta TA, se purificó la mezcla bruta mediante cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/heptano 1/1) para dar 12,25 g (86 %) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite amarillo. ES-MS m/e: 282,4 (M+H⁺).
- 25 b) éster etílico del ácido 4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico
Se calentó en reflujo (135°C) durante 8 horas una solución de éster dietílico de ácido 2-[(2-etil-2H-pirazol-3-ilamino)-metileno]-malónico (11,75 g, 0,041 mol) en POCl₃ (70 mL). Se separó mediante destilación el exceso de POCl₃ y se enfrió la mezcla reaccional hasta 0°C antes de cuidadosa adición de agua (100 ml) y luego NaOH acuoso hasta que el pH alcanzó 7. Se extrajo el producto con CH₂Cl₂ varias veces y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo vacío. La cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/heptano 1/5) dió 7,22 g (69% del producto del epígrafe en forma de un sólido blanco ES-MS m/e: 254,2 (M+H⁺).
- 30 c) éster etílico del ácido 1-etil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico
Una solución de éster etílico del ácido 4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (3,6 g, 0,014 mol) en tolueno (80 ml) y EtOH (40 ml) se desgaseó 3 veces antes de adicionarse Pd(PPh₃)₄ (0,49 g, 0,425 mmol), ácido 4-fluoro-2-metilfenilborónico (2,62 g, 0,017 mol) y una solución acuosa de Na₂CO₃ (2N, 14,2 ml, 0,028 mol). Se agitó la mezcla reaccional a 70°C durante 15 horas, se enfrió hasta TA, se filtró y se evaporaron los volátiles bajo vacío. Se recogió el residuo en EtOAc y se lavó con NaOH acuoso (1N). se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró bajo vacío, antes de una purificación sobre cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/heptano, 1/3) lo que dio 3,6 g (77%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro. ES-MS m/e:328,2 (M+H⁺).
- 40 d) éster tercbutílico del ácido [1-etil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-carbámico
A una solución de éster etílico del ácido 1-etil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (3,6 g, 0,011 mol) en EtOH (20 ml) y THF (20 ml) se adicionó una solución acuosa de NaOH (1N, 16,5 ml, 0,016 mol) y se calentó la mezcla a 50°C durante 3 horas. Después de enfriamiento hasta TA se acidificó la mezcla con HCl acuoso (1N) hasta que el pH alcanzó 3 y se extrajo el producto con EtOAc. Se secaron las fase orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el ácido bruto que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin ulterior purificación. Se recogió el residuo en THF 90 ml) antes de adicionarse Et₃N (1,49 ml, 0,0107 mol), DPPA (difetil fosforazidato, 2,94 g, 0,0107 mol) y tBuOH (4,0 ml, 0,0428mol). Se calentó la mezcla reaccional hasta 60°C durante 7 horas, se evaporaron luego parcialmente los volátiles y se vertió la solución concentrada sobre EtOAc (200 ml) y se lavó con H₂O. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/heptano ¼) dio 2,6 g (65%) del compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco. ES-MS m/e: 371,2 (M+H⁺).
- 45 e)[1-etil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metil-amina
A una solución de éster terc-butílico del ácido [1-etil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-carbámico (2,6 g, 7,02 mmol) en DMF (50 ml) a 0°C se adicionó NaH (0,44 g, pureza del 50%, 9,12 mmol). Después de 20 minutos se adicionó yodometano (1,49 g, 10,5 mmol) y se elevó la temperatura hasta TA. Se enfrió la

reacción mediante la adición de H₂O y se extrajo el producto con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo vacío para dar un intermedio bruto que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin ulterior purificación. Este residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (30 ml) y reaccionó TFA (8 ml). Se calentó la mezcla reaccional a 40°C durante 2 horas, se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y se adicionó NaOH acuoso hasta que el pH alcanzó 8. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró bajo vacío para dar el producto del epígrafe 1,95 g con alta pureza (no precisó purificación adicional) (99%) en forma de un sólido amarillo claro. ES-MS m/e: 285,1 (M+H⁺).

Intermedios de fórmula XI

XI-I

2-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-N-(4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N-metil-isobutiramida



a) Ester terc-butílico del ácido (4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-carbámico

A una solución de éster etílico del ácido 4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (descrito antes, 3,5 g, 0,0138 mol) en EtOH (20 ml) y THF (20 ml) se adicionó una solución acuosa de NaOH (1N, 20,7 ml, =,0207 mol) y se calentó la mezcla 35°C durante 2 horas. Después de enfriamiento a TA, se acidificó la mezcla con HCl acuoso (1N) hasta que el pH alcanzó 4 y se extrajo el producto con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el ácido bruto que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin ulterior purificación. El residuo se recogió en THF (90 ml) antes de adicionar Et₃N (1,85 ml, 0,0133 mol), DPPA (difetil fosforazidato, 3,66 g, 0,0133 mol) y tBuOH (5,0 ml, 0,0532 mol). se calentó la mezcla a 60°C durante 6 horas, luego se evaporaron parcialmente los volátiles y se vertió la solución concentrada sobre EtOAc (200 ml) y se lavó con H₂O (2 veces 150 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/heptano ¼) dio 3,3 g (84%) del compuesto del epígrafe en forma de un sólido céreo blanco. ES-MS m/e: 297,2 (M+H⁺).

b) (4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metil-amina

A una solución de éster terbutílico del ácido (4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-carbámico (3,3 g, 11,1 mmol) in DMF (50 mL) at 0°C se adicionó NaH (0,694 g, pureza del 50 %, 14,5 mmol). Después de 20 minutos se adicionó yodometano (2,37 g, 16,7 mmol) y se elevó la temperatura hasta la TA. Se enfrió la reacción mediante la adición de H₂O y se extrajo el producto con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo vacío para dar un intermedio bruto que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin ulterior purificación. Este residuo se adicionó disuelto en CH₂Cl₂ (50 ml) y TFA (10 ml). Se calentó la mezcla reaccional a 30°C durante 3 horas, se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y se adicionó NaOH (1N) hasta que el pH alcanzó 8. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró bajo vacío para dar el producto del epígrafe 2,24 g con alta pureza (no fue precisa purificación adicional) (96%) en forma de un sólido amarillo claro ES-MS m/e: 211,2 (M+H⁺).

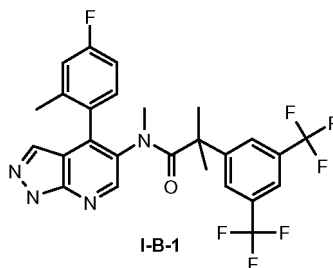
c) 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-cloro-1-ethyl-1H-pyrazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N-metil-isobutiramida

A una solución de (4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-metil-amina (2,24 g, 10,63 mmol) in CH₂Cl₂ (50 ml) se adicionó iPr₂NEt (3,69 ml, 21,20 mmol) y cloruro de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionilo (descrito en J. Org. Chem, 2006, 71, 2000-2008, 4,38 g, 13,70 mmol). Se calentó la mezcla reaccional a 40 °C durante 2 horas, se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), y se lavó con H₂O. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró bajo vacío, y cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc / heptano 1/4) dió 4,96 g (95 %) del compuesto del epígrafe en forma de un sólido amarillo claro. ES-MS m/e: 493,2 (M+H⁺).

Intermedios de fórmula I-B

I-B-1

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-etilisobutiramida



a) éster dietílico del ácido 2-[(2-bencil-2H-pirazol-3-ilamino)-metileno]-malónico

5 A 2-bencil-2H-pirazol-3-ilamina (5,0 g, 0,0289 mol) se adicionó éster dietílico del ácido 2-ethoximetileno-malónico (5,78 ml, 0,0289 mol) y se calentó la mezcla a 120°C durante 4 horas. Después de enfriamiento hasta TA se purificó la mezcla cruda mediante cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/heptano 1/1) lo que dió 7,44 g (75 %) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite amarillo claro.

b) Ester etílico del ácido 1-bencil-4-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico

10 Una solución de éster dietílico del ácido 2-[(2-bencil-2H-pirazol-3-ilamino)-metileno]-malónico (7,0 g, 0,020 mol) en POCl₃ (50 ml) se calentó en reflujo (130 °C) durante 8 horas. El exceso of POCl₃ se separó por destilación y se enfrió la mezcla reaccional hasta 0 °C, antes de cuidadosa adición de agua, (100 mL) y luego NaOH acuoso (3N) hasta alcanzar pH 7. Se extrajo el producto con CH₂Cl₂ varias veces, y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo vacío. La cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/heptano 1/6) dió 4,10 g (65 %) del producto del epígrafe en forma de un sólido blanco.

c) Ester etílico del ácido 1-bencil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico

20 Una solución of éster etílico del ácido 1-bencil-4-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (4,56 g, 0,0144 mol) en tolueno (80 ml) y EtOH (40 ml) se desgaseó 3 veces antes de adicionarse Pd(PPh₃)₄ (0,834 g, 0,722 mmol), ácido 4-fluoro-2-metilfenilborónico (2,67 g, 0,0173 mol) y una solución acuosa de Na₂CO₃ (2N, 14,4 ml, 0,0288 mol). Se agitó la mezcla reaccional a 75 °C durante 15 horas, se enfrió hasta TA, se filtró y los volátiles se evaporaron bajo vacío. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con NaOH acuoso (1N). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró bajo vacío, antes de purificación sobre cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/heptano, 1/4) dando 4,74 g (84 %) del compuesto del epígrafe en forma de un sólido incoloro.

d) Ester butílico del ácido [1-bencil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-carbámico

30 A una solución of éster etílico del ácido 1-bencil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridine-5-carboxílico (4,0 g, 10,3 mmol) in EtOH (20 ml) y TF (20 mL) se adicionó una solución acuosa de NaOH (1N, 20 mL, 20,0 mmol) y se calentó la mezcla a 50 °C durante 3 horas. Después de enfriamiento a TA se acidificó la mezcla con HCl acuoso (1N) hasta alcanzar pH 3 y el producto se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener el ácido bruto que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin ulterior purificación. Se recogió el residuo en TF (20 mL) antes de añadirse Et₃N (1,42 ml, 10,3 mmol), DPPA (difetil fosforazidato, 2,83 g, 10,3 mmol) y tBuOH (3,85 ml, 41.1 mmol). Se calentó la mezcla reaccional a 60°C durante 7 horas, luego se evaporaron parcialmente los volátiles y se virtió la solución concentrada en EtOAc (200 mL) y se lavó con H₂O. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, y la purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/heptano 1/5) dió 2,6 g (58 %) del compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco.

e) [1-bencil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metil-amina

40 A una solución of éster terc-butílico del ácido [1-bencil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-carbámico (2,6 g, 6,01 mmol) in DMF (50 ml) a 0°C se adicionó NaH (0,462 g, pureza del 50 %, 9,62 mmol). Después de 20 minutos, se adicionó yodometano (1,54 g, 10,8 mmol) y la temperatura se elevó hasta la TA. La reacción se enfrió mediante la adición de H₂O y el producto se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂NaSO₄, y concentraron bajo vacío para dar un intermedio bruto que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin ulterior purificación. Este residuo se adicionó disuelto en CH₂Cl₂ (50 ml) y TFA (15 ml). La mezcla reaccional se calentó a 30 °C durante 2 horas, se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y se adicionó NaOH acuoso (1N) hasta que el pH alcanzó 8. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró bajo vacío para dar el producto del epígrafe 2,24 g (97 %) con alta pureza (sin precisar ulterior purificación) en forma de un sólido amarillo claro. ES-MS m/e: 347,3 (M+H⁺).

f) N-[1-bencil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-etiliso-butiramide

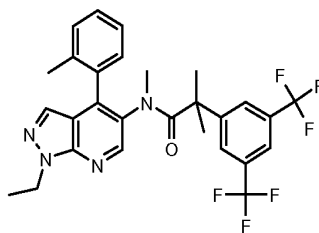
50 A una solución of [1-bencil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metil-amina (2,125 g, 6,13 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se adicionó iPr₂NEt (2,14 ml, 12,30 mmol) y cloruro de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metilpropionilo (descrito en J. Org. Chem, 2006, 71, 2000-2008, 2,93 g, 9,20 mmol). La mezcla reaccional se calentó a 40 °C durante 2 horas, se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), y se lavó con H₂O. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró bajo vacío, y cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc / heptano 1/4) dió 3,2 g (83 %) del compuesto del epígrafe en forma de una espuma blanca. ES-MS m/e: 629,2 (M+H⁺).

e) 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida

60 A una solución of N-[1-bencil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida (0,40 g, 0,636 mmol) en MeOH (12 ml) se adicionó Pd/C (120 mg) y HCl acuoso (0,078 ml, 37 % en H₂O) y se puso bajo presión de hidrógeno a 10 bares. Se agitó la mezcla reaccional Te mezcla reaccional se agitó a 60 °C durante 20 horas antes de eliminar los volátiles, se ajustó el pH a 8 con NaOH, y se extrajo el producto con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, y purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, EtOAc/ heptano 1/1) dió 141 mg (41 %) del compuesto del epígrafe en forma de un polvo blanco. ES-MS m/e: 539,2 (M+H⁺).

Ejemplo 1

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(1-etil-4-o-tolil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N-metil-isobutiramida



5

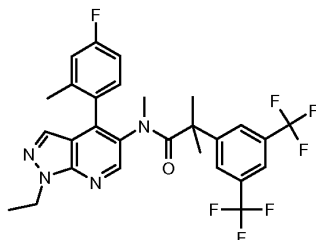
Acoplamiento suzuki segun el procedimiento general I:

- Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N-metil-isobutiramida (XI-I)

- Acido borónico: o-ácido toliilborónico (disponible en el comercio)

10 ES-MS m/e: 549.3 (M+H⁺).**Ejemplo 2**

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[1-etil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida



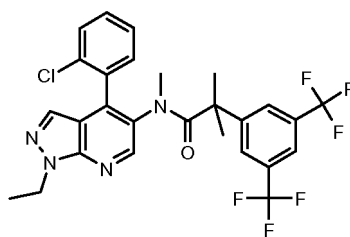
15

Acoplamiento de amida según el procedimiento general II:

- Pirazolo-piridina intermedio: [1-Etil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metil-amina (VII-1)

20 - Cloruro de ácido: cloruro de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionilo (preparación descrita J. Org. Chem, 2006, 71, 2000-2008)
ES-MS m/e: 567,3 (M+H⁺).**Ejemplo 3**

25 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida



30

Acoplamiento suzuki según el procedimiento general I:

- Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N-metil-isobutiramida (XI-1)

- Acido borónico: ácido 2-clorofenilborónico (disponible en el comercio)

ES-MS m/e: 569.2 (M+H⁺).

35

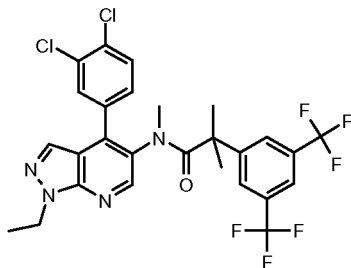
Ejemplo 4

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(3,4-dicloro-fenil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-etilisobutiramida

Acoplamiento suzuki segun el procedimiento general I:

40

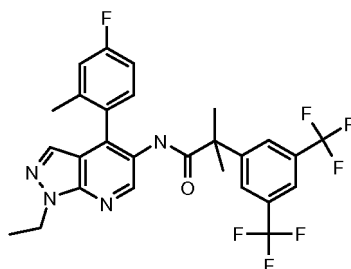
5



- 10 - Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N-metil-isobutiramida (XI-1)
 - ácido borónico: ácido 3,4-diclorofenilborónico (disponible en el comercio)
 ES-MS m/e: 603,1 (M+H+).

15 **Ejemplo 5**

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[1-etil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-isobutiramida



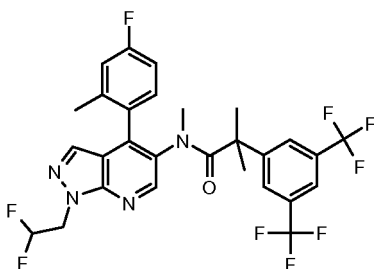
- 20 éster terc-butílico del ácido [1-etil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-carbámico
 (preparación descrita antes en curso de la síntesis de VII-1) fue boc-deprotegido mediante tratamiento con TFA a TA
 in CH₂Cl₂ para dar la amina primaria libre que se acopló directamente con el cloruro de 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-
 2-metil-propionil cloruro de ácido utilizando el procedimiento general I para dar el producto del epígrafe. ES-MS m/e:
 553,3 (M+H⁺).

25

Ejemplo 6

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[1-(2,2-difluoro-etil)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-
 isobutiramida

30



35

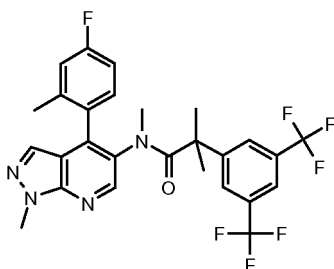
- 40 Acoplamiento según el procedimiento general III entre:

- Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-
 N-metil-isobutiramida (I-B-1) y triflato de 2,2-difluoroetil (disponible en el comercio)
 ES-MS m/e: 603,2 (M+H+).

45 **Ejemplo 7**

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-
 isobutiramida

50



55

Acoplamiento según el procedimiento general III entre:

- Pirrazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida (I-B-1) y yodometano (disponible en el comercio)

ES-MS m/e: 553,3 (M+H⁺).

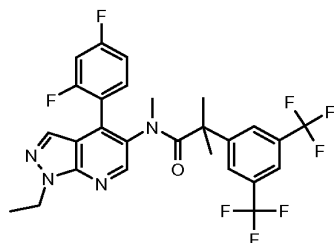
5

Ejemplo 8

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2,4-difluoro-fenil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-etilisobutiramida

10

15



Acoplamiento suzuki según el procedimiento general I:

- Pirrazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N-metil-isobutiramida (XI-1)

- ácido borónico: ácido 2,4-difluorofenilborónico (disponible en el comercio)

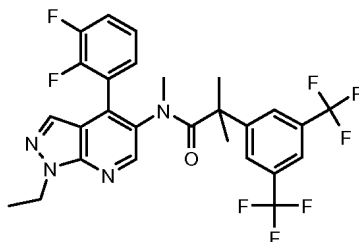
ES-MS m/e: 571.3 (M+H⁺).

20

Ejemplo 9

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2,3-difluoro-fenil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metilisobutiramida

25



30

Acoplamiento suzuki según el procedimiento general I:

- Pirrazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N-metil-isobutiramida (XI-1)

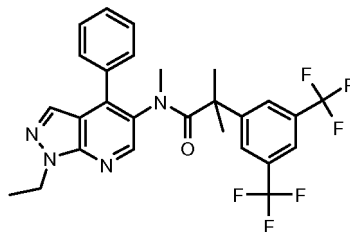
- Acido borónico: ácido 2,3-difluorofenilborónico (disponible en el comercio)

ES-MS m/e: 571.3 (M+H⁺).

35

Ejemplo 10

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-(1-etil-4-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N-metil-isobutiramida



40

Acoplamiento suzuki según el procedimiento general I:

- Pirrazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N-metil-isobutiramida (XI-1)

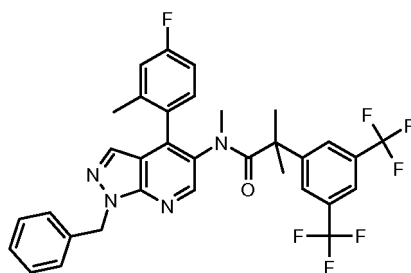
- Acido borónico: Acido fenilborónico (disponible en el comercio)

ES-MS m/e: 535,1 (M+H⁺).

45

Ejemplo 11

N-[1-bencil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida



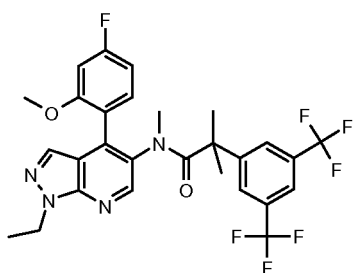
Este compuesto es un precursor del intermedio I-B-1 y en este se describe su síntesis completa. ES-MS m/e: 627.7 (M+H⁺).

5

Ejemplo 12

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[1-etil-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-Nmetil-isobutiramida

10



15

20 Acoplamiento suzuki según el procedimiento general I:

- Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N-metil-isobutiramida (XI-1)

- Acido borónico: ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico (disponible en el comercio)

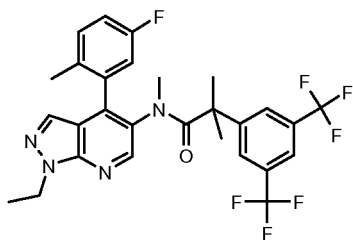
ES-MS m/e: 583.2 (M+H⁺).

25

Ejemplo 13

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[1-etil-4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-Nmetil-isobutiramida

30



35

40 Acoplamiento suzuki según el procedimiento general I:

- Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N-metil-isobutiramida (XI-1)

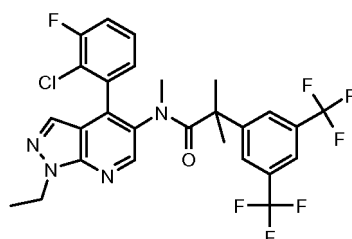
- Acido borónico: ácido (5-fluoro-2-metilfenil)borónico (disponible en el comercio) ES-MS m/e: 567,2 (M+H⁺).

40

Ejemplo 14

45 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-Nmetil-isobutiramide

45



Acoplamiento suzuki según el procedimiento general I:

- Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-

50

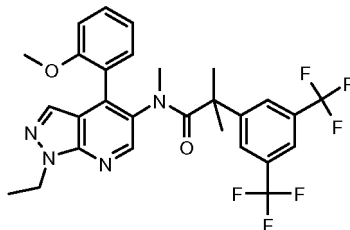
il)-N-metil-isobutiramida (**XI-1**)

- Acido borónico: ácido (2-cloro-3-fluorofenil)borónico (disponible en el comercio) ES-MS m/e: 587,1 (M+H⁺).

Ejemplo 15

5 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[1-etil-4-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metilisobutiramida

10



15 Acoplamiento suzuki según el procedimiento general I:

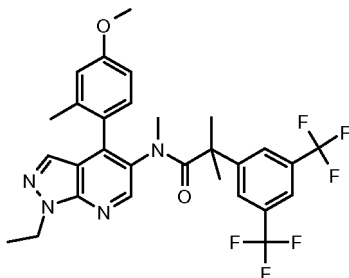
- Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N-metil-isobutiramida (**XI-1**)

- Acido borónico: ácido 2-metoxifenilborónico (disponible en el comercio) ES-MS m/e: 565,2 (M+H⁺).

Ejemplo 16

20 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[1-etil-4-(4-metoxi-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida

25



30

Acoplamiento suzuki segun el procedimiento general I:

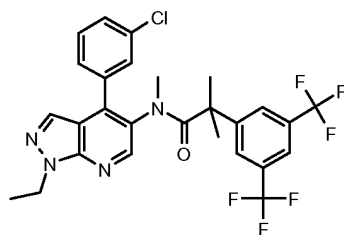
35 - Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N-metil-isobutiramida (**XI-1**)

- Acido borónico: ácido 4-metoxi-2-metilfenilborónico (disponible en el comercio) ES-MS m/e: 579,2 (M+H⁺).

Ejemplo 17

40 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(3-cloro-fenil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida

45



Acoplamiento suzuki según el procedimiento general I:

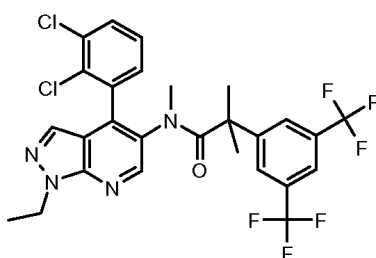
45 - Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N-metil-isobutiramida (**XI-1**)

- Acido borónico: ácido 3-clorofenilborónico (disponible en el comercio) ES-MS m/e: 569,2 (M+H⁺).

Ejemplo 18

50 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2,3-dicloro-fenil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-etilisobutiramida

55



Acoplamiento suzuki según el procedimiento general I:

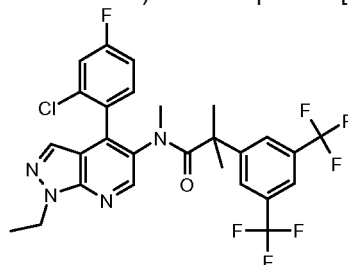
- Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N-metil-isobutiramida (XI-1)

- Acido borónico: ácido 2,3-dichlorofenilborónico (disponible en el comercio) ES-MS m/e: 603,1 (M+H⁺).

5

Ejemplo 19

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida



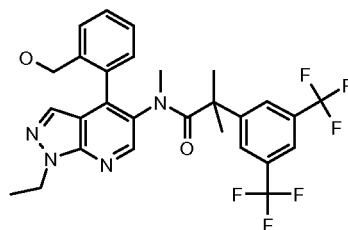
10 Acoplamiento suzuki según el procedimiento general I:

- Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N-metil-isobutiramida (XI-1)

- Acido borónico: ácido 2-cloro-4-fluorofenilborónico (disponible en el comercio) ES-MS m/e: 587,1 (M+H⁺).

15 Ejemplo 20

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[1-etil-4-(2-hidroximetil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida



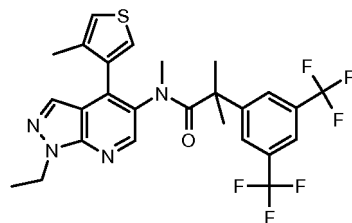
20 Acoplamiento suzuki según el procedimiento general I:

- Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N-metil-isobutiramida (XI-1)

- Boronic ácido: ácido (2-Hidroximetilfenil)borónico (disponible en el comercio) ES-MS m/e: 565,2 (M+H⁺).

25 Ejemplo 21

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[1-etil-4-(4-metil-tiofen-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida



30

35

Acoplamiento suzuki según el procedimiento general I:

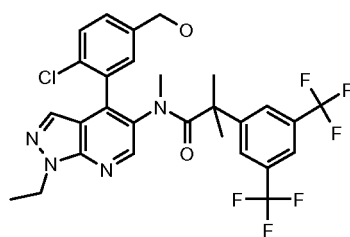
- Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N-metil-isobutiramida (XI-1)

- Acido borónico: ácido 4-metil-3-tiofenborónico (disponible en el comercio) ES-MS m/e: 555,2 (M+H⁺).

40

Ejemplo 22

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-5-hidroximetil-fenil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida

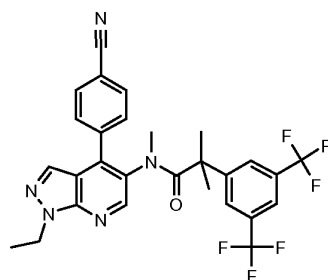


Acoplamiento suzuki según el procedimiento general I:

- 5 - Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)N-metil-isobutiramida (XI-1)
 - Acido borónico: ácido 2-cloro-5-hidroximetilfenilborónico (disponible en el comercio) ES-MS m/e: 599,1 (M+H⁺).

Ejemplo 23

10 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-ciano-fenil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida

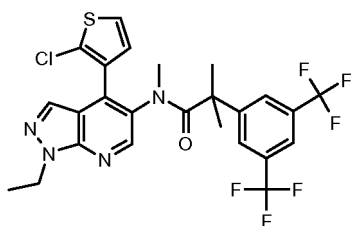


Acoplamiento suzuki según el procedimiento general I:

- 15 - Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N-metil-isobutiramida (XI-1)
 - Acido borónico: ácido (4-cianofenil)borónico (disponible en el comercio) ES-MS m/e: 560,2 (M+H⁺).

Ejemplo 24

20 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-tiofen-3-il)-1-etil-1H-pirazolo [3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida

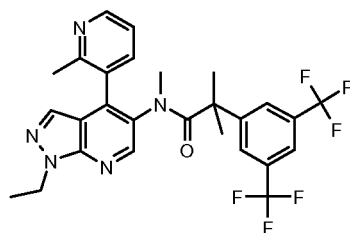


Acoplamiento suzuki según el procedimiento general I:

- 25 - Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)N-metil-isobutiramida (XI-1)
 30 - Acido borónico: ácido 2-clorotiofen-3-borónico (disponible en el comercio)
 35 ES-MS m/e: 575,1 (M+H⁺).

Ejemplo 25

40 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[1-etil-4-(2-metil-piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida



Acoplamiento suzuki según el procedimiento general I:

- Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(4-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N-metil-isobutiramida (**XI-1**)

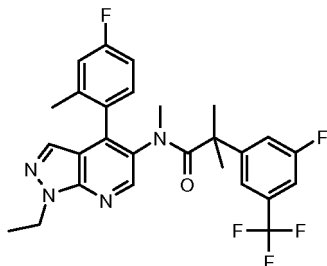
- Acido Borónico: ácido 2-metilpiridin-3-borónico (disponible en el comercio) ES-MS m/e: 550,3 (M+H⁺).

5

Ejemplo 26

2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-N-[1-etil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida

10



15

Acoplamiento de amida según el procedimiento general II:

- Pirazolo-piridina intermedio: [1-etil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metilamina (VII-1)

- Cloruro de ácido: cloruro de 2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2-metil-propionilo (preparación descrita en la WO2005002577)

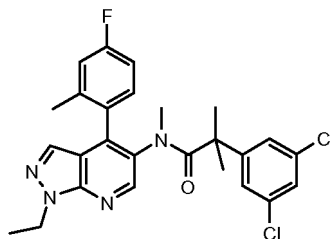
ES-MS m/e: 517,4 (M+H⁺).

25

Ejemplo 27

2-(3,5-dicloro-fenil)-N-[1-etil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida

30



Acoplamiento de amida según el procedimiento general II:

- Pirazolo-piridina intermedio: [1-etil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metilamina (VII-1)

- Cloruro de ácido: cloruro de 2-(3,5-cicloro-fenil)-2-metil-propionilo (preparación descrita en la WO2005002577)

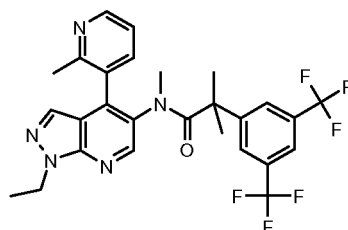
ES-MS m/e: 499,3 (M+H⁺).

35

Ejemplo 28

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida

40

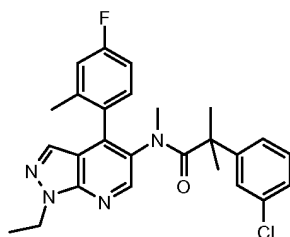


Este compuesto ya fue descrito en el intermedio I-B-I (veáse antes). ES-MS m/e: 539,3 (M+H⁺).

45

Ejemplo 29

2-(3-Cloro-fenil)-N-[1-etil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida



Acoplamiento de amida según el procedimiento general II:

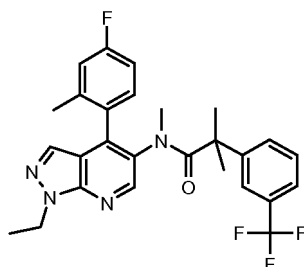
- Pirazolo-piridina intermedio: [1-etil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metilamina (VII-1)

- Cloruro de ácido: cloruro de 2-(3-cloro-fenil)-2-metil-propionilo (preparación descrita en WO2005002577)

ES-MS m/e: 465,1 (M+H⁺).

Ejemplo 30

N-[1-Etil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-Isobutiramida



Acoplamiento de amida según el procedimiento general II:

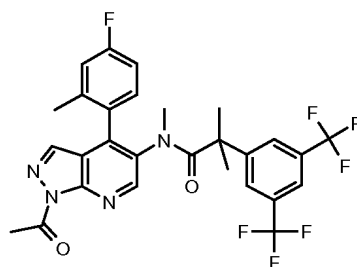
- Pirazolo-piridina intermedio: [1-Etil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-metilamina (VII-1)

- Cloruro de ácido: cloruro de 2-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-propionilo (preparación descrita en la WO2005002577)

ES-MS m/e: 499,3 (M+H⁺).

Ejemplo 31

N-[1-acetil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida



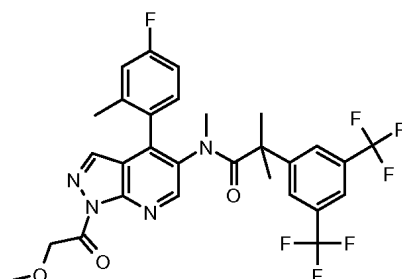
Acoplamiento según el procedimiento general III entre:

- Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida (I-B-1) y cloruro de acetilo (disponible en el comercio)

ES-MS m/e: 581,2 (M+H⁺).

Ejemplo 32

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-(2-metoxi-acetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida



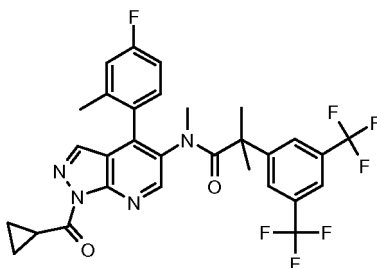
Acoplamiento según el procedimiento general III entre:

- Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida (I-B-1) y cloruro de metoxi-acetilo (disponible en el comercio)

ES-MS m/e: 611,2 (M+H⁺).

Ejemplo 33

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[1-ciclopropanecarbonil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida



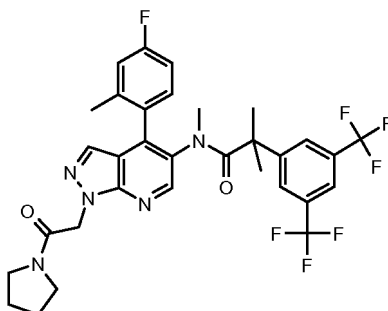
Acoplamiento según el procedimiento general III entre:

- Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida (I-B-1) y cloruro de ciclopropanecarbonilo (disponible en el comercio)

ES-MS m/e: 607,2 (M+H⁺).

Ejemplo 34

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida



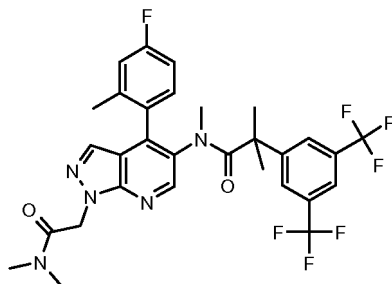
Acoplamiento según el procedimiento general III entre:

- Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida (I-B-1) y 2-bromo-1-(1-pirrolidinil)-1-etanona (disponible en el comercio)

ES-MS m/e: 650,4 (M+H⁺).

Ejemplo 35

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[1-dimetilcarbamoylmetil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida



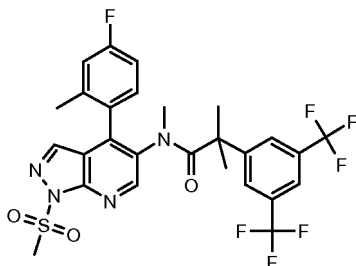
Acoplamiento según el procedimiento general III entre:

- Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida (I-B-1) y 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (disponible en el comercio)

ES-MS m/e: 624,3 (M+H⁺).

Ejemplo 36

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-metanesulfonyl-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida



5

Acoplamiento según el procedimiento general III between:

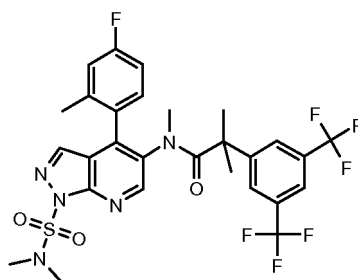
- Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida (I-B-1) y cloruro de metanesulfonylo (disponible en el comercio)
ES-MS m/e: 617,2 (M+H⁺).

10

Ejemplo 37

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[1-dimetilsulfamoilo-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida

15



20

25

Acoplamiento según el procedimiento general III entre:

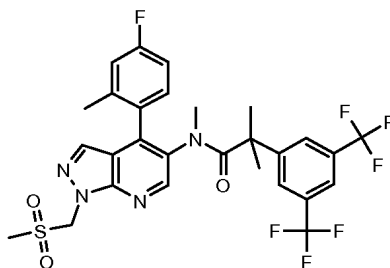
- Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida (I-B-1) y cloruro de dimetilsulfamoilo (disponible en el comercio)
ES-MS m/e: 646,2 (M+H⁺).

30

Ejemplo 38

2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-metanesulfonylmethyl-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida

35



1ª etapa: Preparación del intermedio 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-metilsulfanilmetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida:

Acoplamiento según el procedimiento general III entre:
- Pirazolo-piridina intermedio: 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida (I-B-1) y cloro-metilsulfanil-metano (disponible en el comercio)
Este compuesto se utilizó directamente en la etapa siguiente.

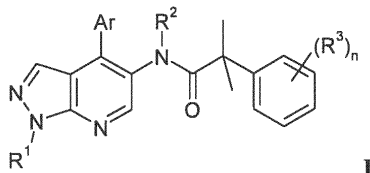
2ª etapa:

El intermedio anterior se disolvió en CH₂Cl₂ y se adicionó CPBA (2 eq.). Después de una hora a TA, se diluyó la mezcla reaccional en CH₂Cl₂, se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró bajo vacío, purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (33%). ES-MS m/e: 631,1 (M+H⁺).

50

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general



en donde

10 R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno, bencilo, $-C(O)$ -alquilo C_{1-7} , $C(O)$ - CH_2 - C_{1-7} -alkoxi, $-C(O)$ - C_{3-6} -cicloalquilo, $-(CH_2)_0$ - $C(O)$ -NR,R', $-(CH_2)_0$ S(O)₂- alquilo C_{1-7} , o $-S(O)_2$ -NR,R';
o es 0 o 1;

R,R son independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo C_{1-7} , o pueden formar junto con el átomo de N al que están unidos un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros;

15 R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

R^3 es halógeno, alcoxi C_{1-7} , alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno o alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno; y puede ser igual o diferente en caso que n sea 2;

n es 1 o 2;

20 Ar es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-7} halógeno, alcoxi C_{1-7} , alquilo C_{1-7} sustituido por hidroxilo o ciano o es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros, elegido entre tiofenilo o piridilo que están opcionalmente sustituidos por alquilo C_{1-7} o halógeno;

o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.

25 2. Un compuesto de fórmula I, de conformidad con la reivindicación 1, en donde Ar es fenilo opcionalmente sustituido y $(R^3)_n$ es 3,5-di- CF_3 .

3. Un compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 2, cuyos compuestos son

30 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-(1-etil-4-o-tolil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-N-metil-isobutiramida
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[1-etil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-fenil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(3,4-dicloro-fenil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[1-(2,2-difluoro-etil)-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
35 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
N-[1-benzil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[1-etil-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
40 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
45 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-5-hidroximetil-fenil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
N-[1-acetil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-metil-isobutiramida
50 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-(2-metoxi-acetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[1-ciclopropanecarbonil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
55 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-metansulfonil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida
2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[1-dimetilsulfamoil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida o
60 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1-metansulfonilmetil-1H-pirazolo[3,4-

b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida.

4. Un compuesto de formula I de conformidad con la reivindicación 1, en donde Ar es un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido y $(R^3)_n$ es 3,5-di- CF_3 .

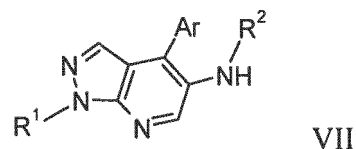
5. Un compuesto de formula I de conformidad con la reivindicación 4, cuyos compuestos son 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[1-etil-4-(4-metil-tiofen-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida o 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-N-[4-(2-cloro-tiofen-3-il)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida.

6. Un compuesto de formula I de conformidad con la reivindicación 1, en donde Ar es un fenilo opcionalmente sustituido y $(R^3)_n$ es halógeno y alquilo C_{1-7} .

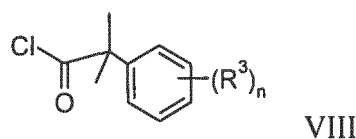
7. Un compuesto de formula I de conformidad con la reivindicación 6, cuyos compuestos son 2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-N-[1-etil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida o 2-(3,5-dichloro-fenil)-N-[1-etil-4-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-N-metil-isobutiramida.

8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de formula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, cuyo procedimiento comprende

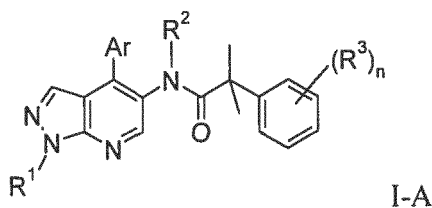
a) hacer reaccionar un compuesto de formula



con un compuesto de formula



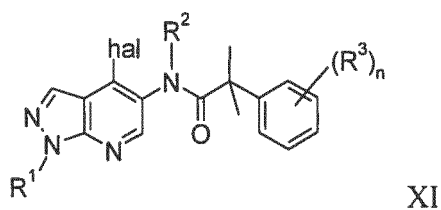
para obtener un compuesto de formula



en donde R^1 , R^2 , R^3 , Ar y n tienen el significado antes indicado con la condición de que R^1 sea diferente de hidrógeno,

o

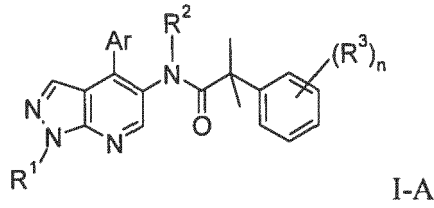
b) hacer reaccionar un compuesto de formula



con un compuesto de formula

Ar- ácido borónico

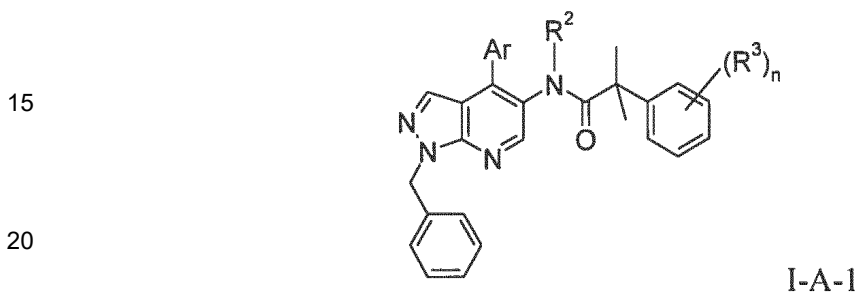
para obtener un compuesto de formula



5 en donde R^1 , R^2 , R^3 , Ar y n tienen el significado antes indicado, con la condición de que R^1 sea diferente de hidrógeno,

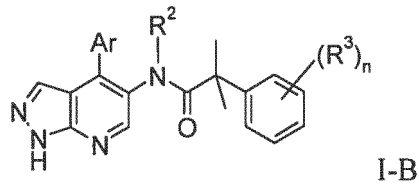
o

10 c) desbencilar un compuesto de formula



25 bajo alta presión de hidrógeno y en presencia de Pd/C para formar un compuesto de formula

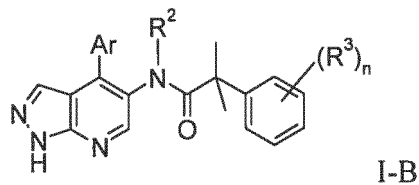
25



30 en donde R_2 , R_3 , Ar y n tienen el significado antes indicado, o

d) hacer reaccionar un compuesto de formula

35

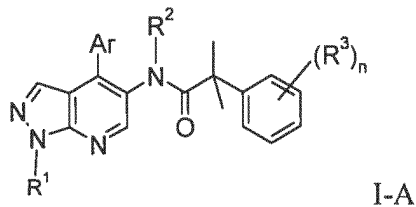


con un compuesto de formula

R^1 -X

40 para obtener un compuesto de formula

45



en donde R^1 , R^2 , R^3 , Ar y n tienen el significado antes indicado, con la condición de que R^1 sea diferente de hidrógeno y,

si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

- 5
9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, cuando se obtenga de conformidad con un procedimiento de la reivindicación 8.
- 10
10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7 para uso como una sustancia terapéuticamente activa.
11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7 y un vehículo terapéuticamente inerte.
- 15
12. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de síntomas positivos y negativos en esquizofrenia.
13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7 para uso en el tratamiento de síntomas positivos y negativos en esquizofrenia.