

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 745**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01) **A61P 13/12** (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 9/14 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2011 E 11752194 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016 EP 2611802**

54 Título: **Aza-heterociclos bicíclicos y su uso**

30 Prioridad:

03.09.2010 DE 102010040233

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

20.05.2016

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**FOLLMANN, MARKUS;
STASCH, JOHANNES-PETER;
REDLICH, GORDEN;
ACKERSTAFF, JENS;
GRIEBENOW, NILS;
KNORR, ANDREAS;
WUNDER, FRANK;
LI, VOLKHART MIN-JIAN;
BÄRFACKER, LARS y
WEIGAND, STEFAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 570 745 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

Aza-heterociclos bicíclicos y su uso

La presente solicitud se refiere a nuevos aza-heterociclos bicíclicos, a procedimientos para su preparación, a su uso solos o en combinaciones para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades así como a su uso para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares.

Uno de los sistemas de transmisión celulares más importantes en células de mamífero es el guanosinmonofosfato cíclico (cGMP). Junto con monóxido de nitrógeno (NO), que se libera a partir del endotelio y transmite señales hormonales y mecánicas, se forma el sistema NO/cGMP. Las guanilatociclasas catalizan la biosíntesis de cGMP a partir de guanosintrifosfato (GTP). Los representantes conocidos hasta el momento de esta familia pueden dividirse, tanto según sus características estructurales como según el tipo de ligandos, en dos grupos: las guanilatociclasas particuladas, que pueden estimularse por péptidos natriuréticos y las guanilatociclasas solubles, que pueden estimularse por NO. Las guanilatociclasas solubles consisten en dos subunidades y contienen con toda probabilidad un grupo hemo por heterodímero, que es una parte del centro regulador. Éste tiene una gran importancia para el mecanismo de activación. NO puede unirse al átomo de hierro del grupo hemo y así aumentar claramente la actividad de la enzima. Por el contrario, preparaciones libres de grupo hemo no pueden estimularse por NO. También el monóxido de carbono (CO) puede unirse al átomo central de hierro del grupo hemo, siendo la estimulación por CO claramente menor que la estimulación por NO.

Mediante la formación de cGMP y la regulación resultante de ello de fosfodiesterasas, canales de iones y proteína quinasas, la guanilatociclasa desempeña un papel decisivo en diferentes procesos fisiológicos, en particular en la relajación y la proliferación de células del músculo liso, la agregación y la adhesión plaquetarias, la transmisión de señales neuronales así como en enfermedades que se basan en una alteración de los procesos mencionados anteriormente. En condiciones fisiopatológicas puede estar suprimido el sistema NO/cGMP, lo que puede llevar por ejemplo a hipertensión arterial, a una activación plaquetaria, a una proliferación celular multiplicada, disfunción endotelial, arteriosclerosis, angina de pecho, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, trombosis, accidente cerebrovascular y disfunción sexual.

Una posibilidad de tratamiento independiente de NO, dirigida a la influencia de la ruta de señalización de cGMP en organismos, para enfermedades de este tipo es un planteamiento muy prometedor debido a la alta eficiencia que puede esperarse y a los pocos efectos secundarios.

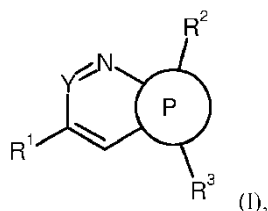
Para la estimulación terapéutica de la guanilatociclasa soluble se usaban hasta el momento exclusivamente compuestos tales como nitratos orgánicos, cuya acción se basa en NO. Éste se forma mediante bioconversión y activa la guanilatociclasa soluble mediante ataque al átomo central de hierro del grupo hemo. Además de los efectos secundarios, el desarrollo de tolerancia figura entre las desventajas determinantes de este modo de tratamiento [O.V. Evgenov y col., Nature Rev. Drug Disc. 5 (2006), 755].

En los últimos años se identificaron sustancias que estimulan directamente la guanilatociclasa soluble, es decir, sin liberación previa de NO, tal como por ejemplo 3-(5'-hidroxi-metil-2'-furyl)-1-bencilindazol [YC-1; Wu et al., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch et al., Brit. J. Pharmacol. 120 (1997), 681], ácidos grasos [Goldberg et al., J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279], hexafluorofosfato de difenilyodonio [Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307], isoliquiritigenina [Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587] así como distintos derivados de pirazol sustituidos (documento WO 98/16223).

Como estimuladores de la guanilatociclasa soluble se describen en el documento WO 00/06569 derivados de pirazol hibridados y, en el documento WO 01/083490, un derivado de aminopirimidina hibridado. El documento WO 2010/065275 divulga pirrolopirimidonas como activadores de la guanilatociclasa soluble.

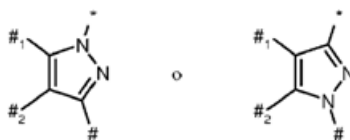
Era objetivo de la presente invención la provisión de nuevas sustancias que actúan como estimuladores muy potentes de la guanilatociclasa soluble y son adecuadas por lo tanto para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares.

Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula general (I)



en la que
el anillo P

representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el sitio de unión a R²,

representa el sitio de unión a R³,

#₁ representa el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

#₂ representa el sitio de unión al átomo de carbono,

representa CH o N,

representa hidrógeno o flúor,

representa alquilo (C₁-C₆) o bencilo,

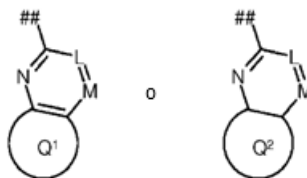
estando sustituido alquilo (C₁-C₆) con un sustituyente trifluorometilo,

pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con 1 a 3 sustituyentes flúor,

y

estando sustituido bencilo con 1 a 3 sustituyentes flúor,

representa un grupo de fórmula



en la que

representa el sitio de unión al anillo P,

L representa CH o N

M representa CR⁴ o N,

en el que

R⁴ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), alquinilo (C₂-C₄), hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), alquilcarbonilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, amino, mono-alquilamino (C₁-C₄), di-alquilamino (C₁-C₄) o azetidínilo,

pudiendo estar sustituidos alquilo (C₁-C₄), alquinilo (C₂-C₄), alcoxilo (C₁-C₄), mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, hidroxilo y amino,

el anillo Q¹ representa heterociclilo de 5 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros,

pudiendo estar sustituidos heterociclilo de 5 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, difluorometilo, trifluorometilo, trideuterometilo, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), oxo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), (C₃-C₇)-cicloalcoxi-carbonilo, amino, mono-

alquilamino (C₁-C₄), di-alquilamino (C₁-C₄), tiooxo, alquiltio (C₁-C₄), aminosulfonilo, mono-alquilamino (C₁-C₄)-sulfonilo, di-alquilamino (C₁-C₄)-sulfonilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo y bencilo,

pudiendo estar sustituidos alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxilo (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-C₄) y alquiltio (C₁-C₄) por su parte con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄) y heterociclilo de 4 a 7 miembros,

pudiendo estar sustituido heterociclilo de 4 a 7 miembros a su vez por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₇),

pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) además por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄),

pudiendo estar sustituido heterociclilo de 4 a 7 miembros por su parte con 1 o 2 sustituyentes

seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₇),

5 pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) a su vez por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄),

y
pudiendo estar sustituidos fenilo y bencilo por su parte con 1 a 3 sustituyentes halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxilo (C₁-C₄) y alquilsulfonilo (C₁-C₄),

10 el anillo Q² representa heteroarilo de 5 miembros, pudiendo estar sustituido heteroarilo de 5 miembros con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, difluorometilo, trifluorometilo, trideuterometilo, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-C₄), cicloalcoxicarbonilo (C₃-C₇), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄), di-alquilamino (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), aminosulfonilo, mono-alquilamino (C₁-C₄)-sulfonilo, di-alquilamino (C₁-C₄)-sulfonilo, fenilo o bencilo,

15 pudiendo estar sustituidos alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxilo (C₁-C₄), alcoxicarbonilo (C₁-C₄) y alquiltio (C₁-C₄) por su parte con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄) y heterocicilo de 4 a 7 miembros,

y
20 pudiendo estar sustituidos fenilo y bencilo por su parte con 1 a 3 sustituyentes halógeno, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) y alcoxilo (C₁-C₄),

así como sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y sales, con excepción de los compuestos:

25 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-8-metil-9H-purina,

2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-8-metil-9H-purin-6-amina,

N-butil-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-8-metil-9H-purin-6-amina.

30 Compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos abarcados por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales así como los compuestos abarcados por la fórmula (I), mencionados a continuación como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de los compuestos abarcados por la fórmula (I), mencionados a continuación, no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

35 Como sales se prefieren en el contexto de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. También se abarcan sales que no son adecuadas en sí para aplicaciones farmacéuticas, pero que, por ejemplo, pueden usarse para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

40 Sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

45 Sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden también sales de bases habituales, tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, sales de metal alcalino (por ejemplo sales de sodio y sales de potasio), sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo sales de calcio y sales de magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metil morfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

50 Como solvatos se designan en el contexto de la invención aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo con moléculas de disolvente mediante coordinación en estado sólido o líquido. Los hidratos son una forma especial de los solvatos, en las que tiene lugar la coordinación con agua. Como solvatos se prefieren los hidratos en el contexto de la presente invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas, en función de

su estructura, en decir, en forma de isómeros configuracionales u opcionalmente también como isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, inclusive aquellos en el caso de atropoisómeros). La presente invención comprende por lo tanto los enantiómeros y diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse de manera conocida los constituyentes estereoisoméricamente unitarios; preferentemente se usan para ello procedimientos cromatográficos, en particular la cromatografía HPLC en fase aquiral o quiral.

Siempre que los compuestos de acuerdo con la invención puedan encontrarse en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

La presente invención abarca también todas las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención. Por una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención se entiende, en este sentido, un compuesto en el que al menos un átomo dentro del compuesto de acuerdo con la invención se ha intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica distinta de la masa atómica existente habitualmente o principalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos, que pueden incorporarse en un compuesto de acuerdo con la invención, son aquellos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tal como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I . Determinadas variantes isotópicas de un compuesto de acuerdo con la invención, tal como en particular aquellas en las que están incorporados uno o varios isótopos radioactivos, pueden ser útiles por ejemplo para examinar el mecanismo de acción o la distribución de principios activos en el organismo; debido a la capacidad de producción y de detección relativamente fácil, son adecuados para ello en particular compuestos marcados con isótopos ^3H o ^{14}C . Además, el montaje de isótopos, tal como por ejemplo de deuterio, puede llevar a determinadas ventajas terapéuticas como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica, tal como, por ejemplo, una prolongación de la semivida en el organismo o una reducción de la dosis activa necesaria; tales modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención pueden representar, por lo tanto, opcionalmente también una forma de realización preferida de la presente invención. Variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención pueden producirse de acuerdo con los procedimientos conocidos por el experto, así, por ejemplo de acuerdo con los métodos descritos más adelante y las instrucciones reproducidas en los ejemplos de realización, utilizándose modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos y/o compuestos de partida respectivos.

Además, la presente invención divulga también profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármacos" designa en este sentido compuestos que pueden ser en sí biológicamente activos o inactivos, pero que durante su tiempo de permanencia en el organismo pueden reaccionar para dar compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo de manera metabólica o hidrolítica).

En el contexto de la presente invención los sustituyentes, siempre que no se especifique lo contrario, tienen el siguiente significado:

Alquilo representa en el contexto de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con el número indicado en cada caso de átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, 1-metilpropilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, 1-etilpropilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,4-dimetilpentilo, 4,4-dimetilpentilo y 1,4,4-trimetilpentilo.

Cicloalquilo representa en el contexto de la invención un resto alquilo saturado, monocíclico con 3 a 7 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Alquenilo representa en el contexto de la invención un resto alquenilo lineal o ramificado con 2 a 6 átomos de carbono y uno o dos dobles enlaces. Preferentemente es un resto alquenilo lineal o ramificado con 2 a 4 átomos de carbono y un doble enlace. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: vinilo, alilo, isopropenilo y n-but-2-en-1-ilo.

Alquinilo representa en el contexto de la invención un resto alquinilo lineal o ramificado con 2 a 4 átomos de carbono y un triple enlace. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: etinilo, n-prop-1-in-1-ilo, n-prop-2-in-1-ilo, n-but-2-in-1-ilo y n-but-3-in-1-ilo.

Alquilcarbonilo representa en el contexto de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbonilo unido en la posición 1. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, iso-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo, iso-butilcarbonilo y terc-butilcarbonilo.

Alcoxilo representa en el contexto de la invención un resto alcoxilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, 1-metilpropoxilo, n-butoxilo, iso-butoxilo y terc-butoxilo.

Alcoxycarbonilo representa en el contexto de la invención un resto alcoxilo lineal o ramificado con 1 a 6 o 1 a 4

átomos de carbono y un grupo carbonilo unido al oxígeno. Preferentemente es un resto alcoxicarbonilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alcoxilo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

5 Cicloalcoxicarbonilo representa en el contexto de la invención un resto cicloalcoxilo saturado, monocíclico con 3 a 7 átomos de carbono y un grupo carbonilo unido al átomo de oxígeno. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropiloxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo y cicloheptiloxicarbonilo.

10 Alquilsulfonilo representa en el contexto de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, que está unido a través de un grupo sulfonilo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, iso-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo y terc-butilsulfonilo.

Mono-alquilamino representa en el contexto de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilo lineal o ramificado, que presenta de 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino y terc-butilamino.

15 Di-alquilamino representa en el contexto de la invención un grupo amino con dos sustituyentes alquilo lineal o ramificado, iguales o distintos, que presentan en cada caso de 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-n-propilamino, *N*-isopropil-*N*-n-propilamino, *N*-terc-butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N*-n-pentilamino y *N*-n-hexil-*N*-metilamino.

20 Mono-alquilaminosulfonilo representa en el contexto de la invención un grupo amino, que está enlazado a través de un grupo sulfonilo y que presenta un sustituyente alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, n-propilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, n-butilaminosulfonilo y terc-butilaminosulfonilo.

25 Di-alquilaminosulfonilo representa en el contexto de la invención un grupo amino, que está enlazado a través de un grupo sulfonilo y que presenta dos sustituyentes alquilo lineales o ramificados, iguales o distintos con en cada caso 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: *N,N*-dimetilaminosulfonilo, *N,N*-dietilaminosulfonilo, *N*-etil-*N*-metilaminosulfonilo, *N*-metil-*N*-n-propilaminosulfonilo, *N*-n-butil-*N*-metilaminosulfonilo y *N*-terc-butil-*N*-metilaminosulfonilo.

30 Alquiltio representa en el contexto de la invención un grupo tio con un sustituyente alquilo lineal o ramificado, que presenta de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio y *terc*-butiltio.

35 Heterociclilo de 5 a 7 miembros representa en el contexto de la invención un heterociclo parcialmente insaturado con, en total, de 5 a 7 átomos de anillo y 1 o 2 dobles enlaces, que contiene un átomo de nitrógeno de anillo, y que puede contener 1 o 2 heteroátomos de anillo adicionales de la serie N, O y/o S. A modo de ejemplo se mencionan: dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidrooxazolilo, dihidrotiazolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropiridazinilo, dihidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, dihidropirazinilo, tetrahidropirazinilo, dihidrotriazinilo, tetrahidrotriazinilo, dihidrooxazinilo, tiadiazinanilo, dihidrodiazepinilo y tetrahidrodiazepinilo. Se prefieren: dihidroimidazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, tetrahidropirazinilo, dihidrotriazinilo y dihidrodiazepinilo.

40 Heterociclilo de 4 a 7 miembros representa en el contexto de la invención un heterociclo saturado con, en total, de 4 a 7 átomos de anillo, que contiene de 1 a 3 heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S. A modo de ejemplo se mencionan: azetidínilo, pirrolidínilo, tetrahidrofuranilo, piperidínilo, tetrahidropiránilo, piperazinilo y morfolinilo.

45 Heteroarilo representa en el contexto de la invención un heterociclo aromático monocíclico (compuestos heteroaromáticos) con, en total, 5 o 6 átomos de anillo, que contiene hasta tres heteroátomos de anillo iguales o distintos de la serie N, O y/o S. A modo de ejemplo se mencionan: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo. Preferentemente se mencionan: tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo y pirazinilo.

50 Un grupo oxo representa en el contexto de la invención un átomo de oxígeno que está unido a través de un doble enlace a un átomo de carbono.

Un grupo tiooxo representa en el contexto de la invención un átomo de azufre, que está unido a través de un doble enlace a un átomo de carbono.

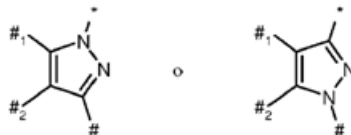
Halógeno representa en el contexto de la invención flúor, cloro, bromo y yodo.

En la fórmula del grupo, para el que puede representar P o R³, el punto final de la línea, en el que se encuentra el símbolo *, #, #₁, #₂ o ##, no representa un átomo de carbono o un grupo CH₂, sino que es componente de la unión al átomo designado en cada caso, está unido al P o R³.

5 Cuando los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos, siempre que no se especifique otra cosa, pueden estar monosustituidos o polisustituidos. En el contexto de la presente invención es válido que, para todos los restos que aparecen varias veces, su significado sea independientemente entre sí. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes.

Se prefieren en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I), en la que

el anillo P representa un grupo de fórmula



10

en la que

* representa el sitio de unión a R²,

representa el sitio de unión a R³,

#₁ representa el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

#₂ representa el sitio de unión al átomo de carbono,

15

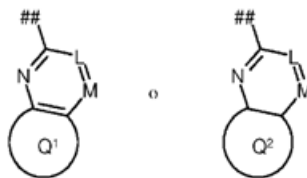
Y representa CH o N,

R¹ representa hidrógeno o flúor,

R² representa alquilo (C₁-C₆) o bencilo, estando sustituido alquilo (C₁-C₆) con un sustituyente trifluorometilo, pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) con 1 a 3 sustituyentes flúor, y estando sustituido bencilo con 1 a 3 sustituyentes flúor,

20

R³ representa un grupo de fórmula



25

en la que

representa el sitio de unión al anillo P,

L representa CH o N

M representa CR⁴ o N,

en el que

30

R⁴ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), alquinilo (C₂-C₄), hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), alquilcarbonilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, amino, mono-alquilamino (C₁-C₄), di-alquilamino (C₁-C₄) o azetidino,

35

pudiendo estar sustituidos alquilo (C₁-C₄), alquinilo (C₂-C₄), alcoxilo (C₁-C₄), mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, hidroxilo y amino,

40

el anillo Q¹ representa heterociclilo de 5 a 7 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, pudiendo estar sustituidos heterociclilo de 5 a 7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, difluorometilo, trifluorometilo, trideuterometilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), oxo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), cicloalcoxycarbonilo (C₃-C₇), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄), di-alquilamino (C₁-C₄), tiooxo, alquiltio (C₁-C₄), aminosulfonilo, mono-alquilamino (C₁-C₄)-sulfonilo, di-alquilamino (C₁-C₄)-sulfonilo, heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo y bencilo,

pudiendo estar sustituidos alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxilo (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-

C₄) y alquiltio (C₁-C₄) por su parte con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄),

5 pudiendo estar sustituido heterociclilo de 4 a 7 miembros por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₇),

pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄),

y

10 pudiendo estar sustituidos fenilo y bencilo por su parte con 1 a 3 sustituyentes halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxilo (C₁-C₄) y alquilsulfonilo (C₁-C₄),

el anillo Q² representa heteroarilo de 5 miembros,

15 pudiendo estar sustituido heteroarilo de 5 miembros con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, difluorometilo, trifluorometilo, trideuterometilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), cicloalcoxycarbonilo (C₃-C₇), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄), di-alquilamino (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), aminosulfonilo, mono-alquilamino (C₁-C₄)-sulfonilo, di-alquilamino (C₁-C₄)-sulfonilo, fenilo o bencilo,

20 pudiendo estar sustituidos alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxilo (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₄) y alquiltio (C₁-C₄) por su parte con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo halógeno, trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo y alcoxilo (C₁-C₄),

y

pudiendo estar sustituidos fenilo y bencilo por su parte con 1 a 3 sustituyentes halógeno, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄) y alcoxilo (C₁-C₄),

25 así como sus N-óxidos, sales, solvatos, sales de los N-óxidos y solvatos de los N-óxidos y sales,

con excepción de los compuestos:

2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-8-metil-9H-purina,
2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-8-metil-9H-purin-6-amina,
N-butil-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-8-metil-9H-purin-6-amina.

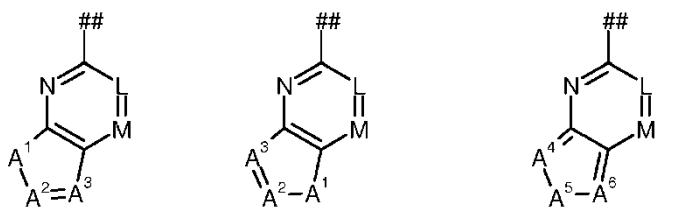
30 Se prefieren en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I), en la que

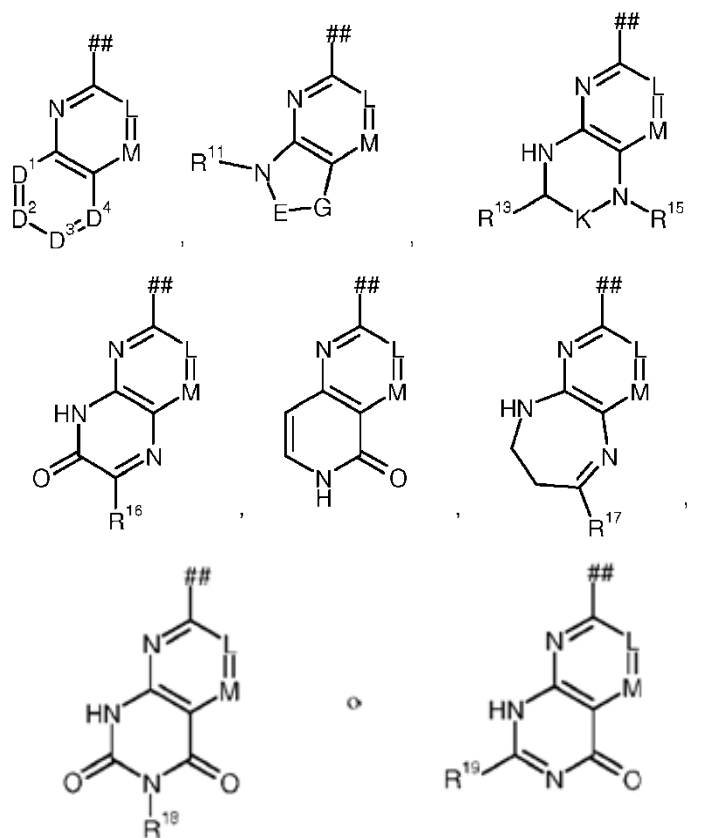
el anillo P representa un grupo de fórmula



en la que

35 * representa el sitio de unión a R²,
representa el sitio de unión a R³,
#₁ representa el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
#₂ representa el sitio de unión al átomo de carbono,
Y representa CH,
40 R¹ representa hidrógeno o flúor,
R² representa 2,2,3,3,3-pentafluoroprop-1-ilo o bencilo,
estando sustituido bencilo con 1 o 2 sustituyentes flúor,
R³ representa un grupo de fórmula





en la que
representa el sitio de unión al anillo P,
 L representa CH o N
 M representa CR⁴ o N,

en el que
 R⁴ representa hidrógeno, cloro ciano, alquilo (C₁-C₄), alquinilo (C₂-C₄), amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino o azetidínilo, pudiendo estar sustituidos alquilo (C₁-C₄), alquinilo (C₂-C₄), etilamino y dietilamino por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, hidroxilo y amino,
 A¹ representa O, S o NR⁵,

en el que
 R⁵ representa hidrógeno, trifluorometilo o alquilo (C₁-C₄), pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

A² representa N,
 A³ representa N o CR⁷,

en el que
 R⁷ representa hidrógeno, flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino,

pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) y alcoxilo (C₁-C₄) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

A⁴ y A⁶ independientemente entre sí representan en cada caso N o CR⁸,

en el que
 R⁸ representa hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), metilamino, etilamino dimetilamino o dietilamino,

pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) y alcoxilo (C₁-C₄) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

A⁵ representa NR⁹,

en el que
 R^9 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

5 pudiendo estar sustituido alquilo (C_1-C_4) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo, D^1 , D^2 , D^3 y D^4 representan independientemente entre sí en cada caso N o CR^{10} ,

en el que
 R^{10} representa hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo,

con la condición de que como máximo dos de los grupos D^1 , D^2 , D^3 y D^4 representen nitrógeno,

10 y con la condición de que al menos uno de los grupos D^1 , D^2 , D^3 y D^4 representa CH,

E representa C=O, C=S o SO_2 ,

G representa O o NR^{12} ,

en el que

15 R^{12} representa hidrógeno, trideuterometilo, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo o bencilo,

pudiendo estar sustituido alquilo (C_1-C_6) por su parte con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo,

20 pudiendo estar sustituidos azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo a su vez por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metilo y etilo,

pudiendo estar sustituidos azetidino, pirrolidinilo y piperidinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

25 pudiendo estar sustituidos metilo y etilo a su vez por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

y

30 pudiendo estar sustituido bencilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes flúor, cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, metilsulfonilo y etilsulfonilo,

K representa N o CR^{14} ,

en el que

R^{14} representa hidrógeno u oxo,

35 R^{11} representa hidrógeno, trideuterometilo, alquilo (C_1-C_6) o alqueno (C_2-C_6),

pudiendo estar sustituido alquilo (C_1-C_4) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

R^{13} representa hidrógeno u oxo,

R^{15} representa hidrógeno, alcoxicarbonilo (C_1-C_3) o aminosulfonilo,

40 pudiendo estar sustituido alcoxicarbonilo (C_1-C_3) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

R^{16} representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) y fenilo,

pudiendo estar sustituido fenilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), metoxilo y etoxilo,

45 R^{17} representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo, ciclobutilo y fenilo,

pudiendo estar sustituido fenilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxilo y etoxilo,

R^{18} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

pudiendo estar sustituido alquilo (C_1-C_6) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

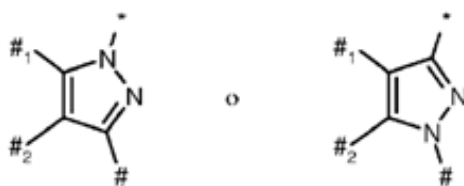
50 R^{19} representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

pudiendo estar sustituido alquilo (C_1-C_6) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I), en la que

55 el anillo P representa un grupo de fórmula



en la que

* representa el sitio de unión a R²,

representa el sitio de unión a R³,

#₁ representa el sitio de unión al átomo de nitrógeno,

#₂ representa el sitio de unión al átomo de carbono,

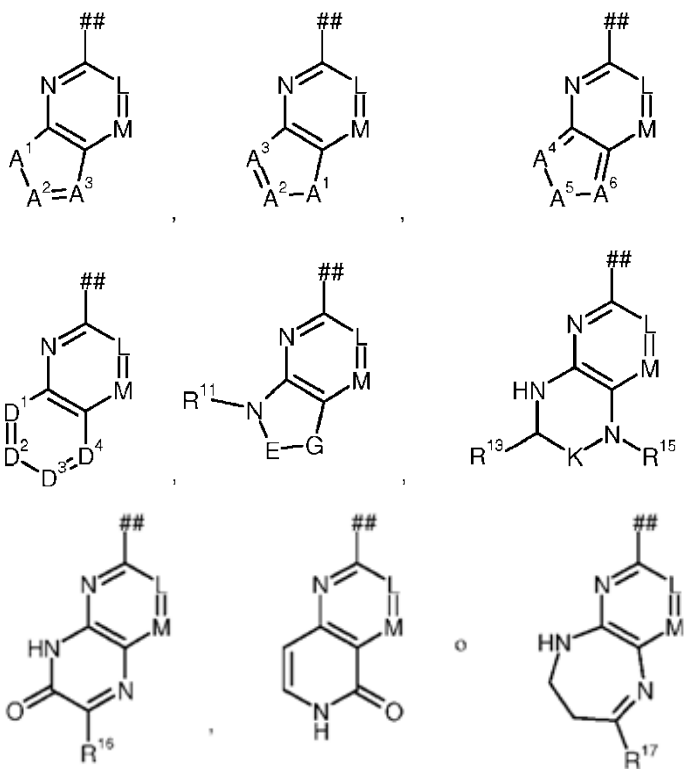
representa CH,

representa hidrógeno o flúor,

representa 2,2,3,3,3-pentafluoroprop-1-ilo o bencilo,

estando sustituido bencilo con 1 o 2 sustituyentes flúor,

R³ representa un grupo de fórmula



en la que

representa el sitio de unión al anillo P,

L representa CH o N

M representa CR⁴ o N,

en el que

R⁴ representa hidrógeno, cloro ciano, alquilo (C₁-C₄), alquinilo (C₂-C₄), amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino o azetidino,

pudiendo estar sustituidos alquilo (C₁-C₄), alquinilo (C₂-C₄), etilamino y dietilamino por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, hidroxilo y amino,

A¹ representa O, S o NR⁵,

en el que

R⁵ representa hidrógeno, trifluorometilo o alquilo (C₁-C₄),

pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

A² representa N o CR⁶,

en el que

R⁶ representa hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetil, alquilo (C₂-C₄), hidroxilo,

alcoxilo (C₁-C₄), metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino,

pudiendo estar sustituidos alquilo (C₂-C₄) y alcoxilo (C₁-C₄) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

5 A³ representa N o CR⁷,
en el que

R⁷ representa hidrógeno, flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, metilamino, etilamino dimetilamino o dietilamino,

10 pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) y alcoxilo (C₁-C₄) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

A⁴ y A⁶ representan independientemente entre sí en cada caso N o CR⁸,
en el que

15 R⁸ representa hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), metilamino, etilamino dimetilamino o dietilamino,

pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) y alcoxilo (C₁-C₄) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

20 A⁵ representa NR⁹,
en el que

R⁹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

25 D¹, D², D³ y D⁴ representan independientemente entre sí en cada caso N o CR¹⁰,
en el que

R¹⁰ representa hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo,

con la condición de que como máximo dos de los grupos D¹, D², D³ y D⁴ representen nitrógeno,

E representa C=O, C=S o SO₂,

30 G representa O o NR¹²,
en el que

R¹² representa hidrógeno, trideuterometilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo o bencilo,

35 pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

pudiendo estar sustituidos azetidino, pirrolidinilo y piperidinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

40 pudiendo estar sustituidos metilo y etilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

y
pudiendo estar sustituido bencilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes flúor, cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, metilsulfonilo y etilsulfonilo,

45 K representa N o CR¹⁴,
en el que

R¹⁴ representa hidrógeno u oxo,

R¹¹ representa hidrógeno, trideuterometilo, alquilo (C₁-C₆) o alqueno (C₂-C₆),

50 pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

R¹³ representa hidrógeno u oxo,

R¹⁵ representa hidrógeno, alcoxicarbonilo (C₁-C₃) o aminosulfonilo,

pudiendo estar sustituido alcoxicarbonilo (C₁-C₃) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

55 R¹⁶ representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y fenilo,

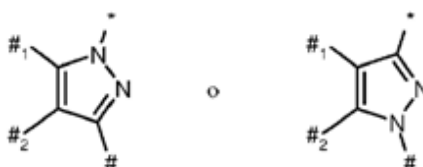
pudiendo estar sustituido fenilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo

flúor, cloro, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), metoxilo y etoxilo,
 R¹⁷ representa hidrógeno, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclobutilo y fenilo,
 pudiendo estar sustituido fenilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo
 flúor, cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxilo y etoxilo,

5 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Especialmente se prefieren en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I), en la que

el anillo P representa un grupo de fórmula



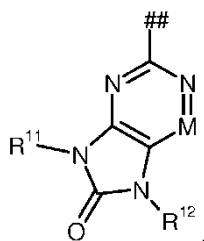
10

en la que
 * representa el sitio de unión a R²,
 # representa el sitio de unión a R³,
 #₁ representa el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
 #₂ representa el sitio de unión al átomo de carbono,
 representa CH,

15

Y
 R¹
 R²
 R³

representa hidrógeno o flúor,
 representa 2-fluorobencilo,
 representa un grupo de fórmula



20

en la que
 ## representa el sitio de unión al anillo P,
 M representa CR⁴ o N,
 en el que

25

R⁴ representa hidrógeno o amino,
 R¹¹ representa hidrógeno,
 R¹² representa hidrógeno, trideuterometilo, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino,
 piperidinilo o piperidinilo,
 pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
 independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo e hidroxilo,

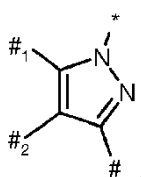
30

y
 pudiendo estar sustituidos azetidino, piperidinilo y piperidinilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes
 seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo
 y ciclobutilo,

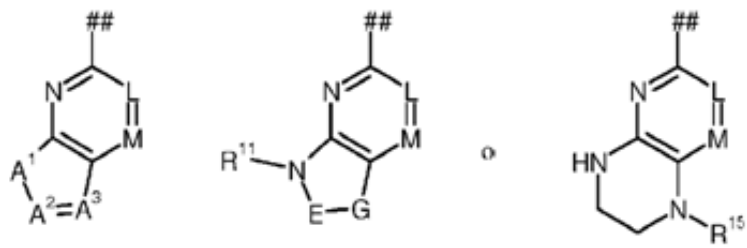
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I), en la que

35 el anillo P representa un grupo de fórmula



en la que
 * representa el sitio de unión a R²,
 # representa el sitio de unión a R³,
 #₁ representa el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
 #₂ representa el sitio de unión al átomo de carbono,
 Y representa CH,
 R¹ representa hidrógeno o flúor,
 R² representa 2-fluorobencilo,
 R³ representa un grupo de fórmula



en la que
 ## representa el sitio de unión al anillo P,
 L representa N o CH,
 M representa N o CR⁴,
 en el que
 R⁴ representa hidrógeno o amino, con la condición de que solo uno de los grupos L y M representa N,
 A¹ representa NR⁵,
 en el que
 R⁵ representa hidrógeno,
 A² representa N,
 A³ representa N o CR⁷,
 en el que
 R⁷ representa hidrógeno, flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxilo (C₁-C₄), amino, metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino,

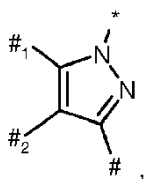
pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) y alcoxilo (C₁-C₄) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

E representa C=O,
 G representa NR¹²,
 en el que
 R¹² representa trideuterometilo, alquilo (C₁-C₆), ciclopropilo, ciclobutilo, azetidín-3-ilo, pirrolidín-3-ilo o piperidín-4-ilo,
 pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) por su parte con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, oxetanilo y morfolin-1-ilo,

y
 estando sustituidos azetidín-3-ilo, pirrolidín-3-ilo y piperidín-4-ilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metilo y etilo, ciclopropilo y ciclobutilo,
 R¹¹ representa hidrógeno
 R¹⁵ representa hidrógeno o alcóxicarbonilo (C₁-C₃),
 pudiendo estar sustituido alcóxicarbonilo (C₁-C₃) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren especialmente en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I), en la que el anillo P representa un grupo de fórmula



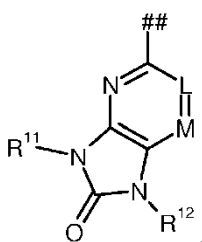
en la que
 * representa el sitio de unión a R²,
 # representa el sitio de unión a R³,
 #₁ representa el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
 #₂ representa el sitio de unión al átomo de carbono,

5

Y
 R¹
 R²
 R³

representa CH,
 representa hidrógeno o flúor,
 representa 2-fluorobencilo,
 representa un grupo de fórmula

10



en la que
 ## representa el sitio de unión al anillo P,
 L representa CH o N,
 M representa N o CR⁴,
 en el que
 R⁴ representa hidrógeno o amino, con la condición de que solo uno de los grupos L y M representa N,
 R¹¹ representa hidrógeno,
 R¹² representa trideuterometilo, alquilo (C₁-C₆), ciclopropilo, ciclobutilo, azetidín-3-ilo, pirrolidín-3-ilo o piperidín-4-ilo,
 pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) por su parte con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, oxetanilo y morfolin-1-ilo,
 y
 estando sustituidos azetidín-3-ilo, pirrolidín-3-ilo y piperidín-4-ilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metilo y etilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

15

20

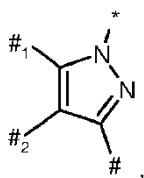
25

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

30

Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I), en la que

el anillo P representa un grupo de fórmula

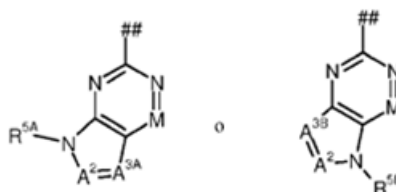


en la que
 * representa el sitio de unión a R²,
 # representa el sitio de unión a R³,
 #₁ representa el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
 #₂ representa el sitio de unión al átomo de carbono,
 representa CH,
 representa hidrógeno o flúor,

35

Y
 R¹

R² representa 2-fluorobencilo,
R³ representa un grupo de fórmula



- 5 en la que
representa el sitio de unión al anillo P,
M representa CR⁴ o N,
en el que
R⁴ representa hidrógeno o amino,
10 A² representa N o CR⁶,
en el que
R⁶ representa hidrógeno, trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo,
A^{3A} representa N o CR^{7A},
en el que
15 R^{7A} representa hidrógeno, flúor, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, alquilo (C₂-C₄) hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, metilamino, etilamino, dimetil-amino o dietilamino,
pudiendo estar sustituidos alquilo (C₂-C₄) y alcoxilo (C₁-C₄) por su parte con un sustituyente seleccionado del grupo hidroxilo y metoxilo,
20 A^{3B} representa N o CH, con la condición de que al menos uno de los grupos A² y A^{3A} o A^{3B} representa N,
R^{5A} representa hidrógeno,
R^{5B} representa hidrógeno, 2,2,2-trifluoroetilo o metilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I), en la que Y representa CH, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

- 25 Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I), en la que R² representa 2-fluorobencilo, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I), en la que

L representa N

y

- 30 M representa N,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I), en la que

L representa N

y

- 35 M representa CH,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I), en la que

L representa N

y

- 40 M representa Cm-1,
en el que

R⁴ representa amino,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I), en la que L representa N, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

- 5 Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I), en la que M representa N, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I), en la que M representa CH, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I), en la que

- 10 M representa CR⁴,
en el que
R⁴ representa hidrógeno o amino,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I), en la que

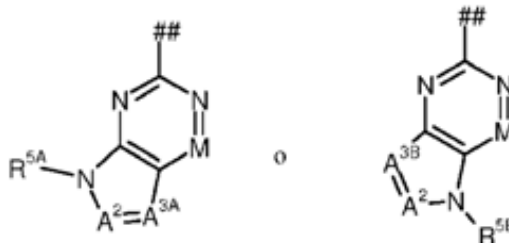
- 15 L representa CH o N,
M representa N o CR⁴,
en el que
R⁴ representa hidrógeno o amino,

con la condición de que solo uno de los grupos L y M represente N, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

20

Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I), en la que

R³ representa un grupo de fórmula



25

en la que
representa el sitio de unión al anillo P,
M representa CR⁴ o N,
en el que

R⁴ representa hidrógeno o amino,
A² representa N o CR⁶,

30

en el que
R⁶ representa hidrógeno, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo o metilo,
A^{3A} representa N o CR^{7A},

en el que

35

R^{7A} representa hidrógeno, flúor, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, alquilo (C₂-C₄) hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), amino, metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino,

pudiendo estar sustituidos alquilo (C₂-C₄) y alcoxilo (C₁-C₄) por su parte con un sustituyente seleccionado del grupo hidroxilo y metoxilo,

A^{3B} representa N o CH,

40

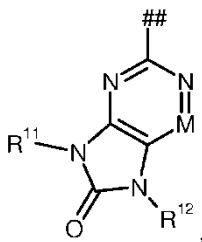
con la condición de que al menos uno de los grupos A² y A^{3A} o A^{3B} representa N,

R^{5A} representa hidrógeno,

R^{5B} representa hidrógeno, 2,2,2-trifluoroetilo o metilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

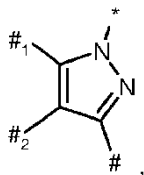
Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa un grupo de fórmula



5 en la que
 ## representa el sitio de unión al anillo P,
 M representa CR^4 o N,
 en la que
 R^4 representa hidrógeno o amino,
 R^{11} representa hidrógeno,
 10 R^{12} representa trideuterometilo, alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo, ciclobutilo, azetidín-3-ilo, pirrolidín-3-ilo o piperidín-4-ilo,
 pudiendo estar sustituido alquilo (C_1-C_4) por su parte con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, oxetanilo y morfolín-1-ilo,
 15 y
 estando sustituidos azetidín-3-ilo, pirrolidín-3-ilo y piperidín-4-ilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metilo y etilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

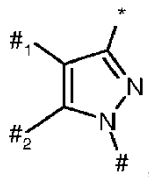
20 Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I), en la que el anillo P representa un grupo de fórmula



25 en la que
 * representa el sitio de unión a R^2 ,
 # representa el sitio de unión a R^3 ,
 #₁ representa el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
 #₂ representa el sitio de unión al átomo de carbono,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

30 Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I), en la que el anillo P representa un grupo de fórmula



35 en la que
 * representa el sitio de unión a R^2 ,
 # representa el sitio de unión a R^3 ,
 #₁ representa el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
 #₂ representa el sitio de unión al átomo de carbono,

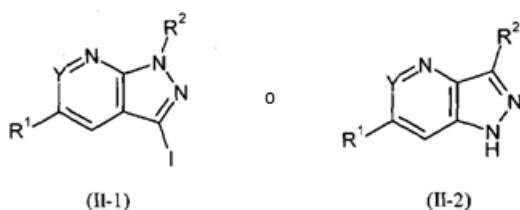
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las definiciones de restos indicadas en detalle en las combinaciones respectivas o combinaciones de restos preferidas se sustituyen independientemente de las combinaciones indicadas respectivas de los restos aleatoriamente también por definiciones de restos de otras combinaciones.

- 5 Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o varios de los intervalos preferidos mencionados anteriormente.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I), caracterizado porque

[A] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II-1) o (II-2)

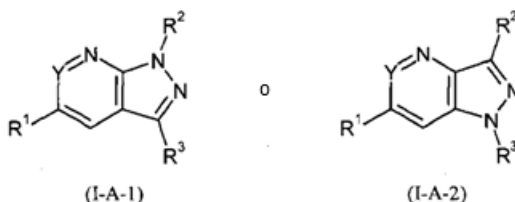


en las que Y, R¹ y R² tienen en cada caso los significados indicados, en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado con un compuesto de fórmula (III)



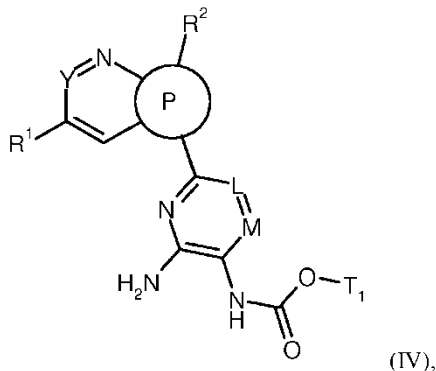
en la que R³ tiene el significado indicado anteriormente y

X¹ representa un grupo saliente adecuado tal como por ejemplo halógeno, mesilato, tosilato o triflato, para dar un compuesto de fórmula (I-A-1) o (I-A-2)

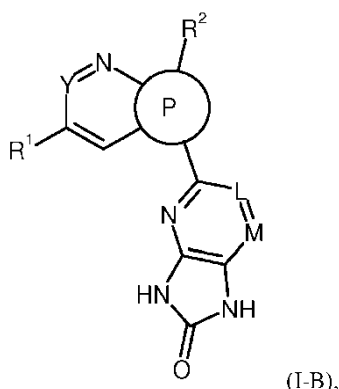


en las que Y, R¹ y R² tienen en cada caso los significados indicados,

[B] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IV)

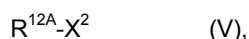


en la que L, M, P, Y, R¹ y R² tienen en cada caso los significados indicados y T¹ representa alquilo (C₁-C₄), en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada para dar un compuesto de fórmula (I-B)



en la que L, M, P, Y, R¹ y R² tienen en cada caso los significados indicados,
o

5 [C] un compuesto de fórmula (IV) en primer lugar en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (V)



en la que

10 R^{12A} representa trideuterometilo, alquilo (C₁-C₆), alquenoilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), azetidino, pirrolidino, piperidino o bencilo, pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) por su parte con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, azetidino, oxetanilo, pirrolidino, piperidino y morfolino,

15 pudiendo estar sustituidos azetidino, oxetanilo, pirrolidino, piperidino y morfolino a su vez por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metilo y etilo,

pudiendo estar sustituidos azetidino, pirrolidino y piperidino por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

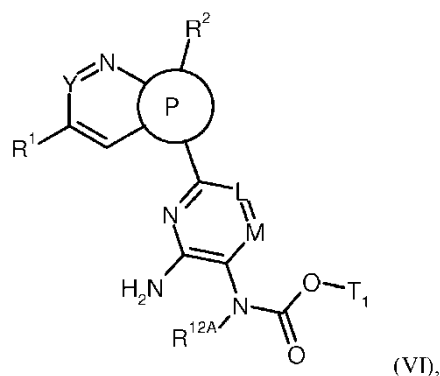
20 pudiendo estar sustituidos metilo y etilo a su vez por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

y
pudiendo estar sustituido bencilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes flúor, cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, metilsulfonilo y etilsulfonilo,

25 y

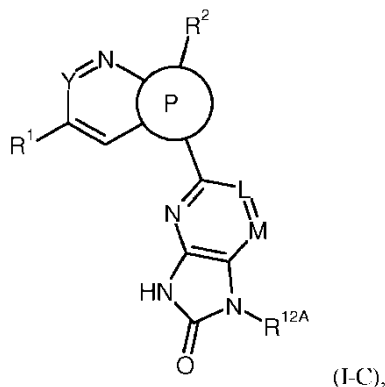
x² representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halógeno, en particular cloro o bromo, mesilato o tosilato

para dar un compuesto de fórmula (VI)



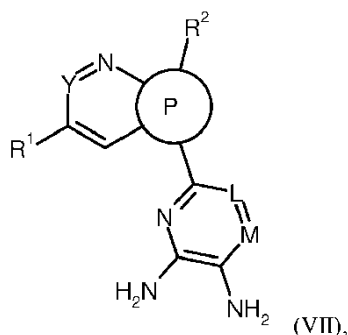
en la que L, M, P, Y, R¹, R², R^{12A} y T¹ tienen en cada caso los significados indicados,

y este se cicla a continuación en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada para dar un compuesto de fórmula (I-C)

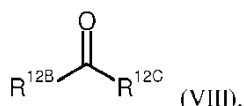


5 en la que L, M, P, Y, R¹, R² y R^{12A} tienen en cada caso los significados indicados,

[D] se amina un compuesto de fórmula (VII)



10 en la que L, M, P, Y, R¹ y R² tienen en cada caso los significados indicados, con un compuesto de fórmula (VIII)



en la que

15 R^{12B} representa trifluorometilo, alquilo (C₁-C₅), alquenoilo (C₂-C₆), ciclopropilo, ciclobutilo o fenilo, pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₅) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo, y pudiendo estar sustituido fenilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes flúor, cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, metilsulfonilo y etilsulfonilo,

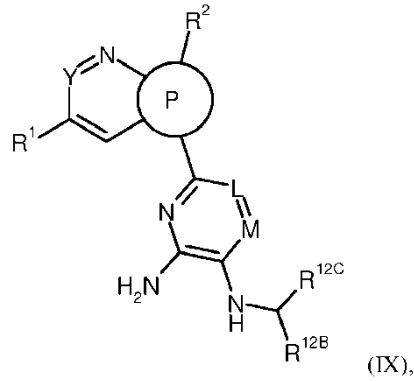
20 R^{12C} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₅), pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₅) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

o en la que

25 R^{12B} y R^{12C} junto con el átomo de carbono, al que están unidos forman un anillo de ciclobutilo, azetidino, pirrolidino o piperidino, pudiendo estar sustituido el anillo de azetidino, pirrolidino y piperidino por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

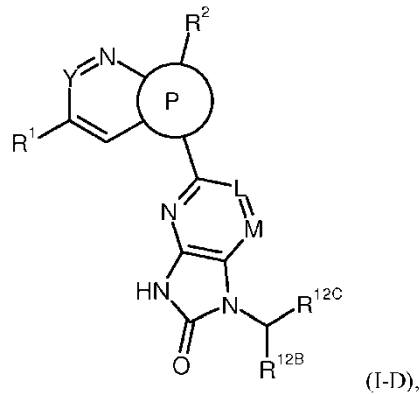
pudiendo estar sustituidos metilo y etilo a su vez por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

de manera reductiva para dar un compuesto de fórmula (IX)



5

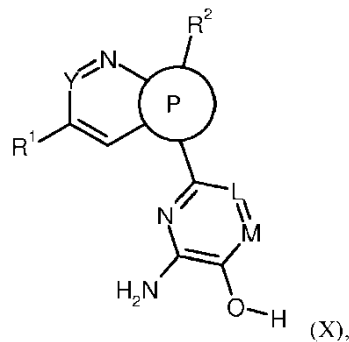
en la que L, M, P, Y, R¹, R², R^{12B} y R^{12C} tienen en cada caso los significados indicados, y este se cicla en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con fosgeno, un derivado de fosgeno o un equivalente de fosgeno para dar un compuesto de fórmula (I-D)



10

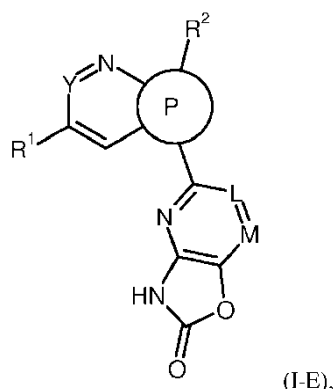
en la que L, M, P, Y, R¹, R², R^{12B} y R^{12C} tienen en cada caso los significados indicados,

[E] se cicla un compuesto de fórmula (X)



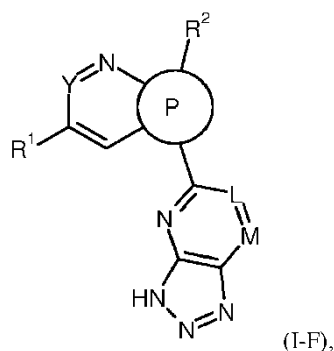
15

en la que L, M, P, Y, R¹ y R² tienen en cada caso los significados indicados, en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con fosgeno, un derivado de fosgeno o un equivalente de fosgeno para dar un compuesto de fórmula (I-E)



en la que L, M, P, Y, R¹ y R² tienen en cada caso los significados indicados
o

5 [F] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (VII) en un disolvente inerte en condiciones ácidas con un nitrito adecuado para dar un compuesto de fórmula (I-F)



en la que L, M, P, Y, R¹ y R² tienen en cada caso los significados indicados,
o

10 [G] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (VII) en un disolvente inerte con un compuesto de fórmula (XI)
R^{5C}-X³ (XI),

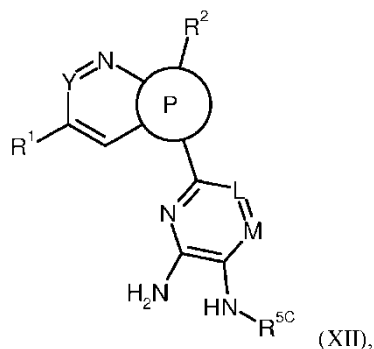
en la que

R^{5C} representa trifluorometilo o alquilo (C₁-C₄),
pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

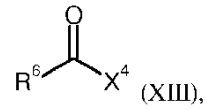
15 y

X³ representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halógeno, en particular cloro o bromo,
mesilato o tosilato,

para dar un compuesto de fórmula (XII)

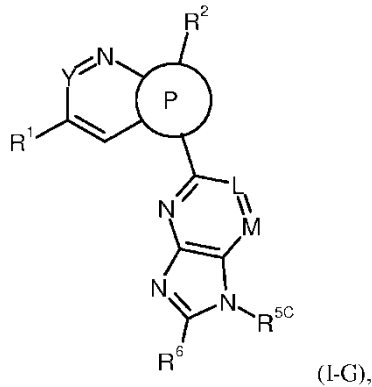


en la que L, M, P, Y, R¹, R² y R^{5C} tienen en cada caso los significados indicados, y este se cicla a continuación en un disolvente inerte con un compuesto de fórmula (XIII)



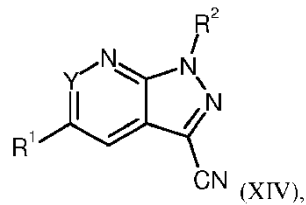
en la que R⁶ tiene el significado indicado anteriormente y

- 5 X⁴ representa cloro, hidroxilo, alcocarbonilo (C₁-C₄) o un grupo de fórmula O(C=O)R⁶, para dar un compuesto de fórmula (I-G)

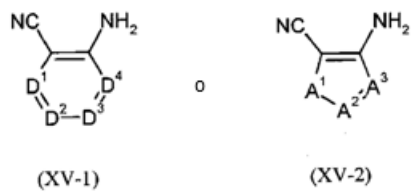


en la que L, M, P, Y, R¹, R², R^{5C} y R⁶ tienen en cada caso los significados indicados,

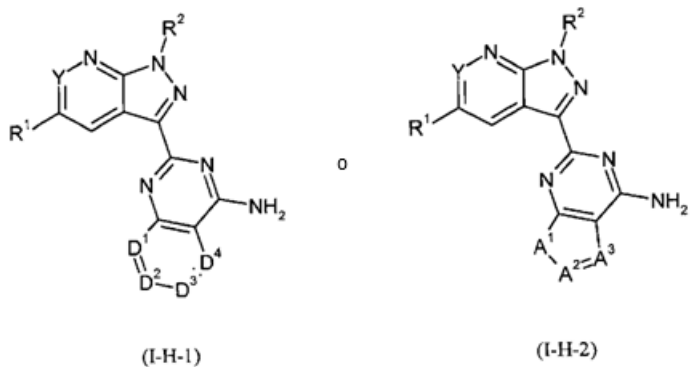
- 10 [H] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XIV)



en la que Y, R¹ y R² tienen en cada caso los significados indicados, en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (XV-1) o (XV-2)

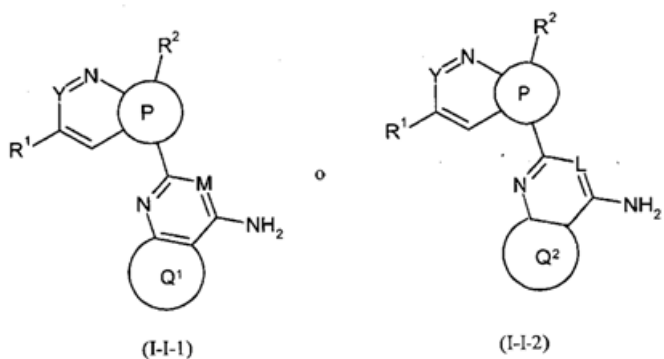


- 15 en la que D¹, D², D³, D⁴, A¹, A² y A³ tienen en cada caso los significados indicados, para dar un compuesto de fórmula (I-H-1) o (I-H-2)



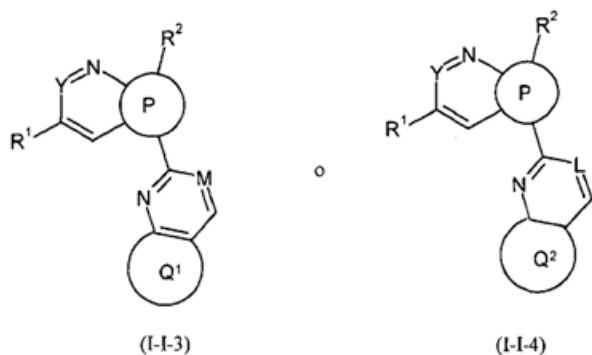
en la que Y, R¹, R², D¹, D², D³, D⁴, A¹, A² y A³ tienen en cada caso los significados indicados,
o

[I] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (I-I-1) o (I-I-2)



5

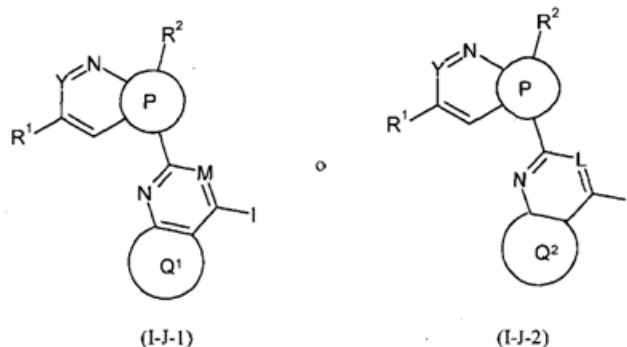
en la que M, P, Y, R¹, R², Q¹ y Q² tienen en cada caso los significados indicados,
en un disolvente inerte con un nitrito adecuado para dar un compuesto de fórmula (I-I-3) o (I-I-4)



10

en la que M, P, Y, R¹, R², Q¹ y Q² tienen en cada caso los significados indicados,
o

[J] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (I-I-1) o (I-I-2) en un disolvente inerte con isopentilnitrito y diyodometano para dar un compuesto de fórmula (I-J-1) o (I-J-2)



en la que M, P, Y, R¹, R², Q¹ y Q² tienen en cada caso los significados indicados,

[K] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (I-J-1) o (I-J-2) en un disolvente inerte con un compuesto de fórmula (XVI)



en la que

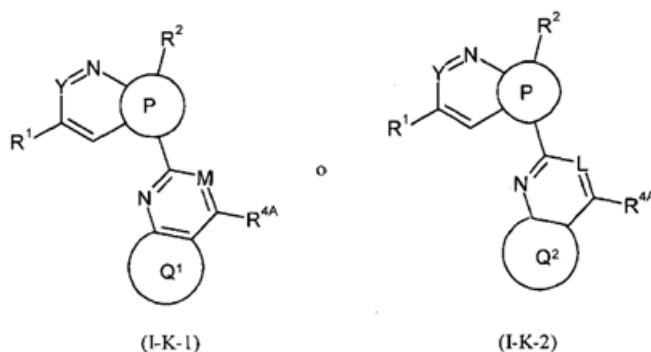
R^{4A} representa ciano, alquilo (C₁-C₄), alquinilo (C₂-C₄), hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), alquilcarbonilo (C₁-C₄), alcoxycarbonilo (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄), di-alquilamino (C₁-C₄) o azetidínilo,

pudiendo estar sustituidos alquilo (C₁-C₄), alquinilo (C₂-C₄), alcoxilo (C₁-C₄), mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, hidroxilo y amino,

y

X⁵ representa hidrógeno, halógeno, tosilato, mesilato, o un catión adecuado,

para dar un compuesto de fórmula (I-K-1) o (I-K-2)



en la que M, P, Y, R¹, R², R^{4A}, Q¹ y Q² tienen en cada caso los significados indicados,

y se escinden grupos protectores opcionalmente presentes de acuerdo con los métodos conocidos por el experto, y opcionalmente los compuestos resultantes de fórmula (I) se convierten opcionalmente con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (II-1) o (II-2) + (III) → (I-A-1) o (I-A-2) son por ejemplo éteres tal como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tal como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tal como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo, sulfolano o también agua. Así mismo es posible utilizar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere dioxano.

La reacción (II-1) + (III) → (I-A-1) tiene lugar en presencia de hexabutilestaño y un catalizador de paladio adecuado con formación de intermedia de una especie de estaño.

Como catalizador de paladio para la etapa de procedimiento (II-1) + (III) \rightarrow (I-A-1) es adecuado por ejemplo paladio sobre carbón activo, acetato de paladio (II), tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio (0), cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II), cloruro de bis-(acetonitrilo)-paladio (II) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II)-diclorometano, opcionalmente en relación con ligandos de fosfano adicionales tal como por ejemplo (2-bifenil)di-*terc*-butilfosfina, dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)bifenil-2-il]fosfano (XPHOS), bis(2-fenilfosfinofenil) éter (DPEphos) o 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) [véase por ejemplo Hassan J. et al., Chem. Rev. 102, 1359-1469 (2002)].

La reacción (II-1) + (III) \rightarrow (I-A-1) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +180 °C, preferentemente a de +50 °C a +120 °C, opcionalmente en un microondas. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,05 a 0,5 MPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

La reacción (II-2) + (III) \rightarrow (I-A-2) tiene lugar en presencia de una base adecuada. Bases adecuadas para la reacción son las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A estas pertenecen preferentemente hidróxidos alcalinos tal como por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tal como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, alcoholatos alcalinos tal como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o *terc*-butilato de sodio o potasio, hidruros alcalinos tal como hidruro de sodio o potasio, amidas tal como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio o diisopropilamida de litio, o aminas orgánicas tal como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO®). Preferentemente se usa hidruro de sodio o carbonato de cesio.

La reacción (II-2) + (III) \rightarrow (I-A-2) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +80 °C, preferentemente a de +10 °C a +40 °C. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,05 a 0,5 MPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

Opcionalmente, la reacción (II-2) + (III) \rightarrow (I-A-2) puede tener lugar en presencia de un catalizador de paladio o de cobre adecuado. Como catalizador de paladio es adecuado por ejemplo paladio sobre carbón activo, acetato de paladio (II), tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio (0), cloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II), cloruro de bis-(acetonitril)-paladio (II) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II)-diclorometano, opcionalmente en relación con ligandos de fosfano adicionales tal como por ejemplo (2-bifenil)di-*terc*-butilfosfina, dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)bifenil-2-il]fosfano (XPHOS), bis(2-fenilfosfinofenil) éter (DPEphos) o 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) [véase por ejemplo Hassan J. et al., Chem. Rev. 102, 1359-1469 (2002)]. Como catalizadores de cobre son adecuados por ejemplo bronce de cobre, yoduro de cobre (I) o bromuro de (I).

La reacción (II-2) + (III) \rightarrow (I-A-2) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +180 °C, preferentemente a de +50 °C a +120 °C, opcionalmente en un microondas. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,05 a 0,5 MPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

Como disolventes inertes para las ciclaciones (IV) \rightarrow (I-B) y (VI) \rightarrow (I-C) son adecuados éteres tal como dietil éter, dioxano, tetrahydrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tal como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tal como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo, o sulfolano. Así mismo es posible utilizar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere tetrahydrofurano.

Bases adecuadas para las ciclaciones (IV) \rightarrow (I-B) y (VI) \rightarrow (I-C) son las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A estas pertenecen preferentemente hidróxidos alcalinos tal como por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tal como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, alcoholatos alcalinos tal como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o *terc*-butilato de sodio o potasio, hidruros alcalinos tal como hidruro de sodio o potasio, amidas tal como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio o diisopropilamida de litio, o aminas orgánicas tal como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO®). Preferentemente se usa bis(trimetilsilil)amida de sodio.

Las reacciones (IV) \rightarrow (I-B) y (VI) \rightarrow (I-C) se llevan a cabo en general en un intervalo de temperatura de -10 °C a +80 °C, preferentemente a de +10 °C a +30 °C. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,05 a 0,5 MPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

Disolventes inertes para las reacciones (IV) + (V) \rightarrow (VI) y (VII) + (XI) \rightarrow (XII) son éteres tal como dietil éter, dioxano, tetrahydrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tal como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tal como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo, o sulfolano. Así mismo es posible utilizar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere tetrahydrofurano.

- 5 Bases adecuadas para las reacciones (IV) + (V) → (VI) y (VII) + (XI) → (XII) son las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A estas pertenecen preferentemente hidróxidos alcalinos tal como por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tal como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, alcoholatos alcalinos tal como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o terc-butilato de sodio o potasio, hidruros alcalinos tal como hidruro de sodio o potasio, amidas tal como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio o diisopropilamida de litio, o aminas orgánicas tal como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO®). Preferentemente se usa hidruro de sodio.
- 10 Las reacciones (IV) + (V) → (VI) y (VII) + (XI) → (XII) se llevan a cabo en general en un intervalo de temperatura de -10 °C a +80 °C, preferentemente a de +10 °C a +30 °C. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,05 a 0,5 MPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.
- Las reacciones (IX) → (I-D) y (X) → (I-E) tienen lugar con fosgeno, un derivado de fosgeno tal como di- o trifosgeno, o un fosgeno equivalente tal como por ejemplo *N,N*-carbonildiimidazol o un éster de ácido clorofórmico.
- 15 Disolventes inertes para las etapas de procedimiento (IX) → (I-D) y (X) → (I-E) son por ejemplo hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, éteres tal como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tal como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tal como acetona, metilacetona, éster etílico de ácido acético, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP) o piridina. Así mismo es posible utilizar mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usa DMF.
- 20 Como bases para las etapas de procedimiento (IX) → (I-D) y (X) → (I-E) son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A estas pertenecen preferentemente hidróxidos alcalinos tal como por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tal como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, alcoholatos alcalinos tal como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o terc-butilato de sodio o potasio, hidruros alcalinos tal como hidruro de sodio o potasio, amidas tal como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio o potasio o diisopropilamida de litio, o aminas orgánicas tal como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO®). Preferentemente se usa trietilamina.
- 25 Las etapas de procedimiento (IX) → (I-D) y (X) → (I-E) se llevan a cabo en general en un intervalo de temperatura de -10 °C a +50 °C, preferentemente a de 0 °C a +30 °C. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,05 a 0,5 MPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.
- 30 La aminación reductiva (VII) + (VIII) → (IX) tiene lugar en presencia de borohidruros alcalinos, tal como por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o borohidruro de sodio, con el uso de cantidades catalíticas de un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido fórmico o ácido acético.
- 35 Disolventes inertes, para la reacción (VII) + (VIII) → (IX) son por ejemplo alcoholes tal como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o terc-butanol, éteres tal como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tal como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tal como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilpropilenurea (DMPU), dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo, sulfolano o también agua. Así mismo es posible utilizar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere dicloroetano o metanol.
- 40 La aminación reductiva (VII) + (VIII) → (IX) se lleva a cabo en general a temperaturas entre 0 °C y +100 °C, preferentemente a de +10 °C a +40 °C. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,05 a 0,5 MPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.
- 45 Nitritos adecuados para las reacciones (VII) → (I-F) y (I-I-1) o (I-I-2) → (I-I-3) o (I-I-4) son por ejemplo nitrito de sodio, isopentilnitrito o terc-butilnitrito.
- 50 Disolventes inertes para las reacciones (VII) → (I-F) y (I-I-1) o (I-I-2) → (I-I-3) o (I-I-4) son por ejemplo éteres tal como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, u otros disolventes tal como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo. Así mismo es posible utilizar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere tetrahidrofurano o DMF.
- 55 Las reacciones (VII) → (I-F) y *(I-I-1) o (I-I-2) → (I-I-3) o (I-I-4) se llevan a cabo en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +120 °C, preferentemente a de +40 °C a +80 °C. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,05 a 0,5 MPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

Como disolventes inertes para la etapa de procedimiento (XII) + (XIII) \rightarrow (I-G) en la reacción de anhídridos de ácido carboxílico son adecuados éteres tal como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tal como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, 5 tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes tal como acetona, éster etílico de ácido acético, acetonitrilo, piridina, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP).

La reacción de anhídridos de ácido carboxílico en la etapa de procedimiento (XII) + (XIII) \rightarrow (I-G) tiene lugar en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo aminas orgánicas tal como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-10 diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO®). Preferentemente se usa trietilamina.

La etapa de procedimiento (XII) + (XIII) \rightarrow (I-G) con anhídridos de ácido carboxílico se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +120 °C, preferentemente a de +50 °C a +80 °C. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,05 a 0,5 MPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se 15 trabaja a presión normal.

Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (XIV) + (XV-1) \rightarrow (I-H-1) o (XIV) + (XV-2) \rightarrow (I-H-2) son por ejemplo hidrocarburos halogenados tal como hidrocarburos tal como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tal como acetona, metiletilcetona, éster etílico de ácido acético, 20 acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), sulfolano o piridina. Así mismo es posible utilizar mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usa DMF.

Como bases para la etapa de procedimiento (XIV) + (XV-1) \rightarrow (I-H-1) o (XIV) + (XV-2) \rightarrow (I-H-2) son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A estas pertenecen preferentemente alcoholatos alcalinos tal como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o terc-butilato de sodio o potasio, hidruros alcalinos tal 25 como hidruro de sodio o potasio o amidas tal como amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio o potasio o diisopropilamida de litio, preferentemente se usa terc-butilato de potasio.

La etapa de procedimiento (XIV) + (XV-1) \rightarrow (I-H-1) o (XIV) + (XV-2) \rightarrow (I-H-2) se lleva a cabo en general en un intervalo de temperatura de +100 °C a +200 °C, preferentemente a de +140 °C a +180 °C, opcionalmente en un microondas. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,05 a 30 0,5 MPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión elevada o presión normal.

La etapa de procedimiento (I-I-1) \rightarrow (I-J-1) o (I-I-2) \rightarrow (I-J-2) tiene lugar con o sin disolvente. Como disolventes son adecuados todos los disolventes orgánicos, que son inertes en las condiciones de reacción. Un disolvente preferido es dimetoxietano.

La reacción (I-I-1) \rightarrow (I-J-1) o (I-I-2) \rightarrow (I-J-2) tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +100 °C, preferentemente en el intervalo de +50 °C bis +100 °C, opcionalmente en un microondas. La reacción puede 35 llevarse a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 0,05 a 0,5 MPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

La etapa de procedimiento (I-I-1) \rightarrow (I-J-1) o (I-I-2) \rightarrow (I-J-2) tiene lugar en general con una relación molar de 10 a 30 moles de isopentilnitrito y de 10 a 30 moles del equivalente de yodo con respecto a 1 mol del compuesto de fórmula (IV). 40

Como fuente de yodo en la reacción (I-I-1) \rightarrow (I-J-1) o (I-I-2) \rightarrow (I-J-2) son adecuados por ejemplo diyodometano o una mezcla de yoduro de cesio, yodo y yoduro de cobre (I).

Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (I-I-1) \rightarrow (I-I-3) o (I-I-2) \rightarrow (I-I-4) son alcoholes tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol o 1,2-etanodiol, éteres tal como dietil éter, dioxano, 45 tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, u otros disolventes tal como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua. Así mismo es posible utilizar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefiere DMF.

La reducción (I-I-1) \rightarrow (I-I-3) o (I-I-2) \rightarrow (I-I-4) tiene lugar con hidrógeno en relación con catalizadores de metal de transición tal como por ejemplo paladio (10 % sobre carbón activo), níquel Raney o hidróxido de paladio.

La reacción (I-I-1) \rightarrow (I-I-3) o (I-I-2) \rightarrow (I-I-4) tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de +20 °C bis +50 °C. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal o elevada (por ejemplo en el intervalo de 0,05 a 0,5 MPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal. 50

La reacción (I-J-1) + (XVI) \rightarrow (I-K-1) o (I-J-2) + (XVI) \rightarrow (I-K-2) tiene lugar en un disolvente, que es inerte en las condiciones de reacción u opcionalmente sin disolvente. Disolventes inertes son alcoholes tal como metanol, etanol,

5 n-propanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol o 1,2-etanodiol, éteres tal como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, éteres tal como dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tal como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tal como acetona, metiletilcetona, éster etílico de ácido acético, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), sulfolano o piridina. Se prefiere NMP.

10 La reacción (I-J-1) + (XVI) \rightarrow (I-K-1) o (I-J-2) + (XVI) \rightarrow (I-K-2) tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de +50 °C bis +200 °C, preferentemente de +100 °C a +160 °C, preferentemente en un microondas. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal o elevada (por ejemplo en el intervalo de 0,05 a 0,5 MPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión elevada o presión normal.

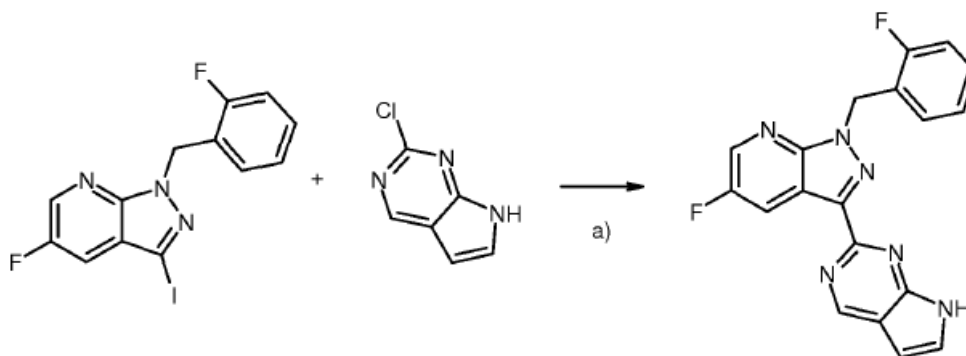
15 Cuando R^{4A} representa opcionalmente en el entorno indicado anteriormente alcoxilo (C₁-C₄) sustituido, tiene lugar la reacción (I-J-1) + (XVI) \rightarrow (I-K-1) o (I-J-2) + (XVI) \rightarrow (I-K-2) en presencia de un catalizador de cobre adecuado tal como por ejemplo yoduro de cobre (I), con la adición de 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina, así como una base adecuada tal como por ejemplo carbonatos alcalinotérreos tal como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, preferentemente carbonato de cesio.

20 Cuando R^{4A} representa opcionalmente en el entorno indicado anteriormente alquínilo (C₂-C₄) sustituido, tiene lugar la reacción (I-J-1) + (XVI) \rightarrow (I-K-1) o (I-J-2) + (XVI) \rightarrow (I-K-2) en presencia de un catalizador de paladio y/o cobre adecuado, siendo adecuados los compuestos mencionados para la etapa de procedimiento (II-2) + (III) \rightarrow (I-A-2).

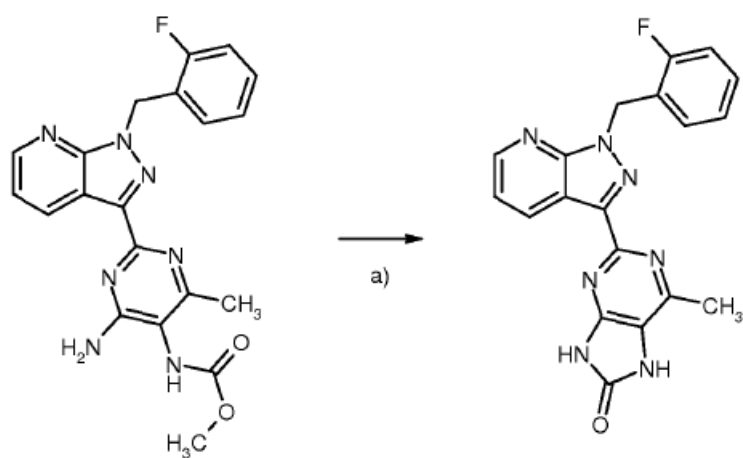
Los derivados adicionales R^{4A} se preparan de acuerdo con los métodos conocidos por el experto.

Los procedimientos de preparación descritos anteriormente se explican a modo de ejemplo por medio de los siguientes esquemas de síntesis (esquema 1 a 9):

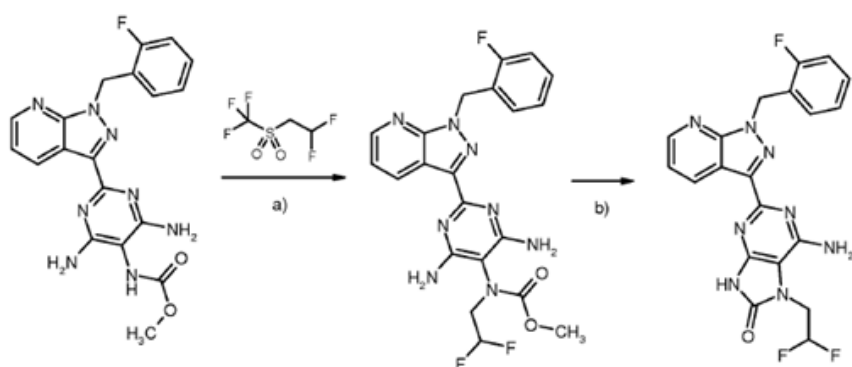
Esquema 1:



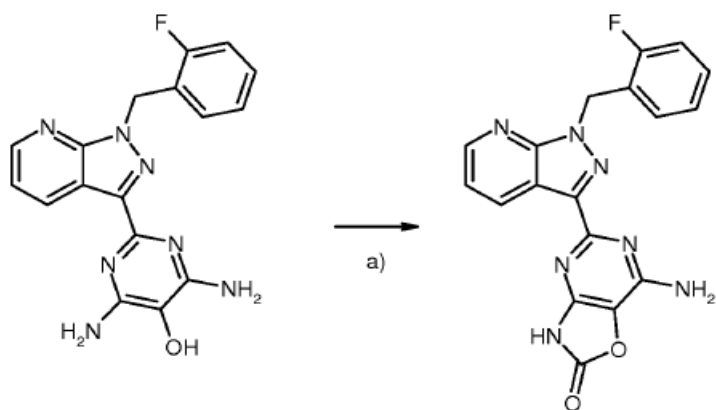
[a): Sn₂Bu₆, Pd(PPh₃)₄, dioxano, reflujo].

Esquema 2:

[a): $\text{NaN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$, DMF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{TA}$].

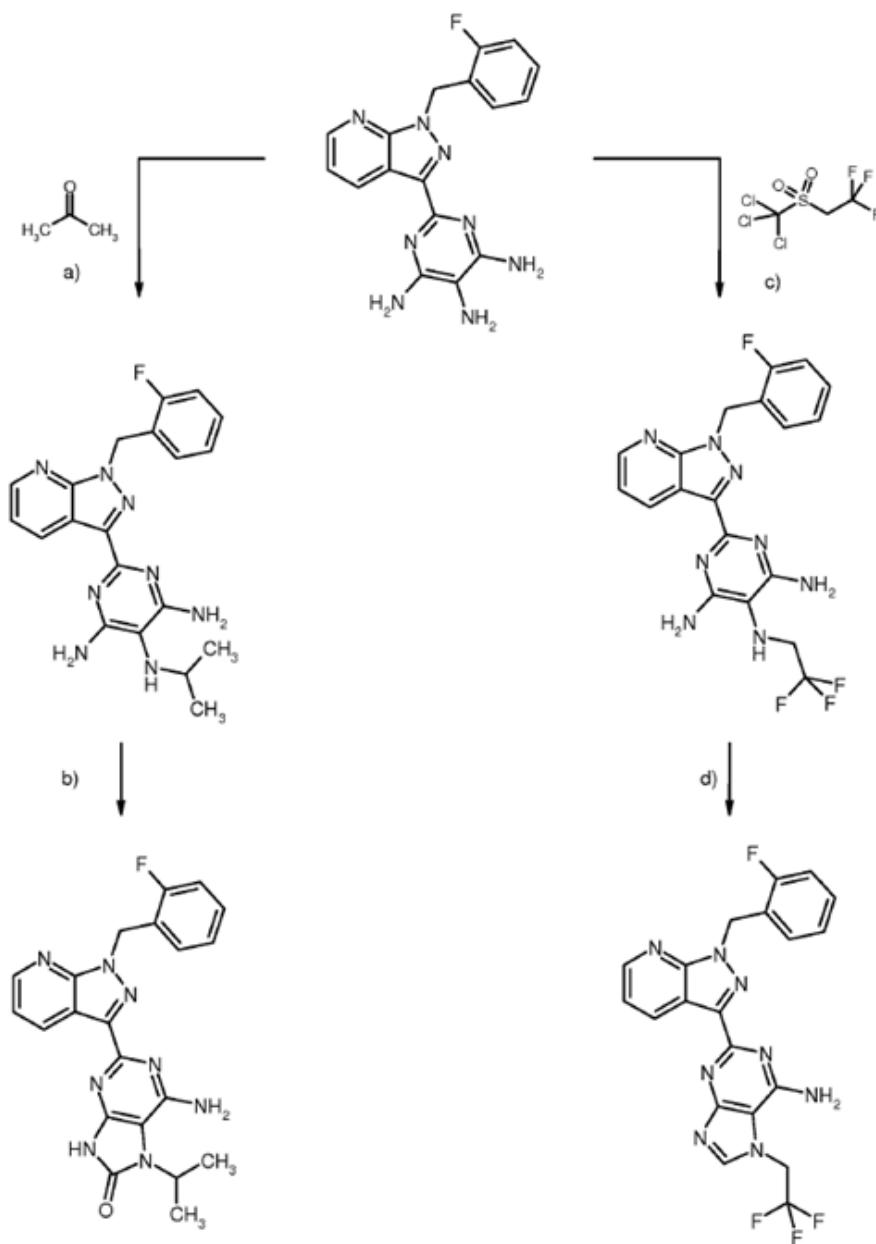
Esquema 3:

[a): NaH, THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{TA}$; b): $\text{NaN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$, THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{TA}$].

Esquema 4:

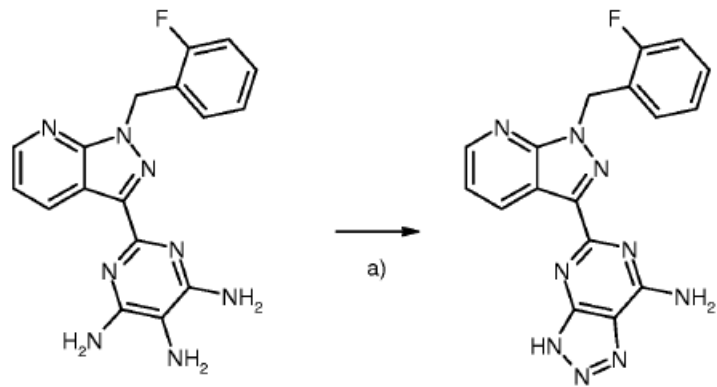
[a): *N,N*-Carbonildiimidazol, diisopropiletilamina, DMF, TA].

Esquema 5:



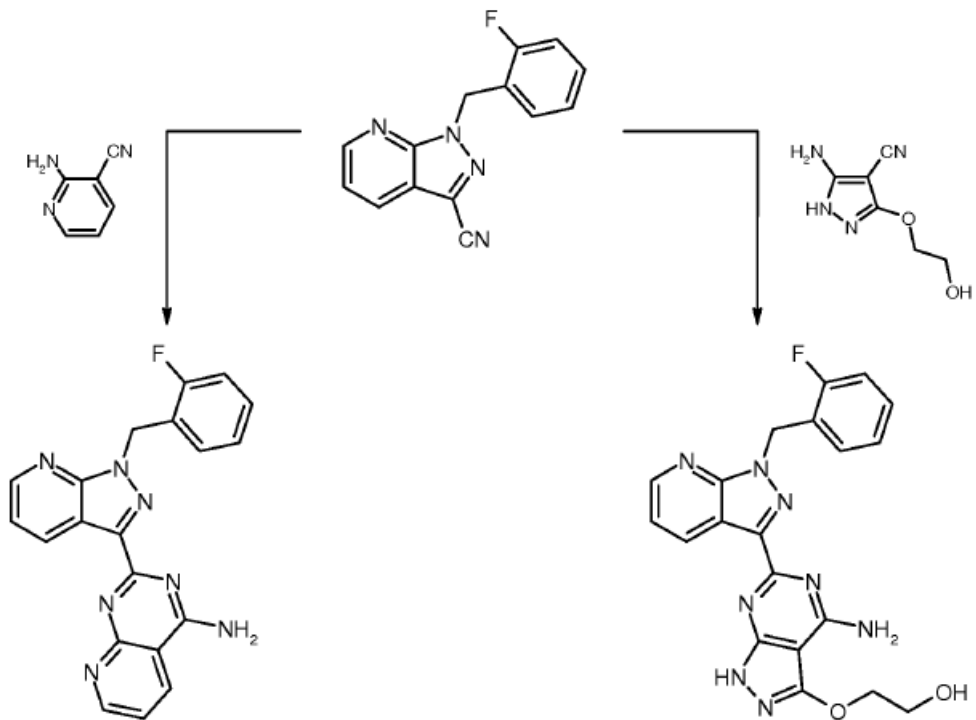
[a): NaCNBH_3 , HOAc, MeOH, TA; b): *N,N*-Carbonyldiimidazol, NEt_3 , DMF, 100°C ; c): DMF, microondas, 150°C ; d): HCO_2H , NaOAc, refluxo].

Esquema 6:



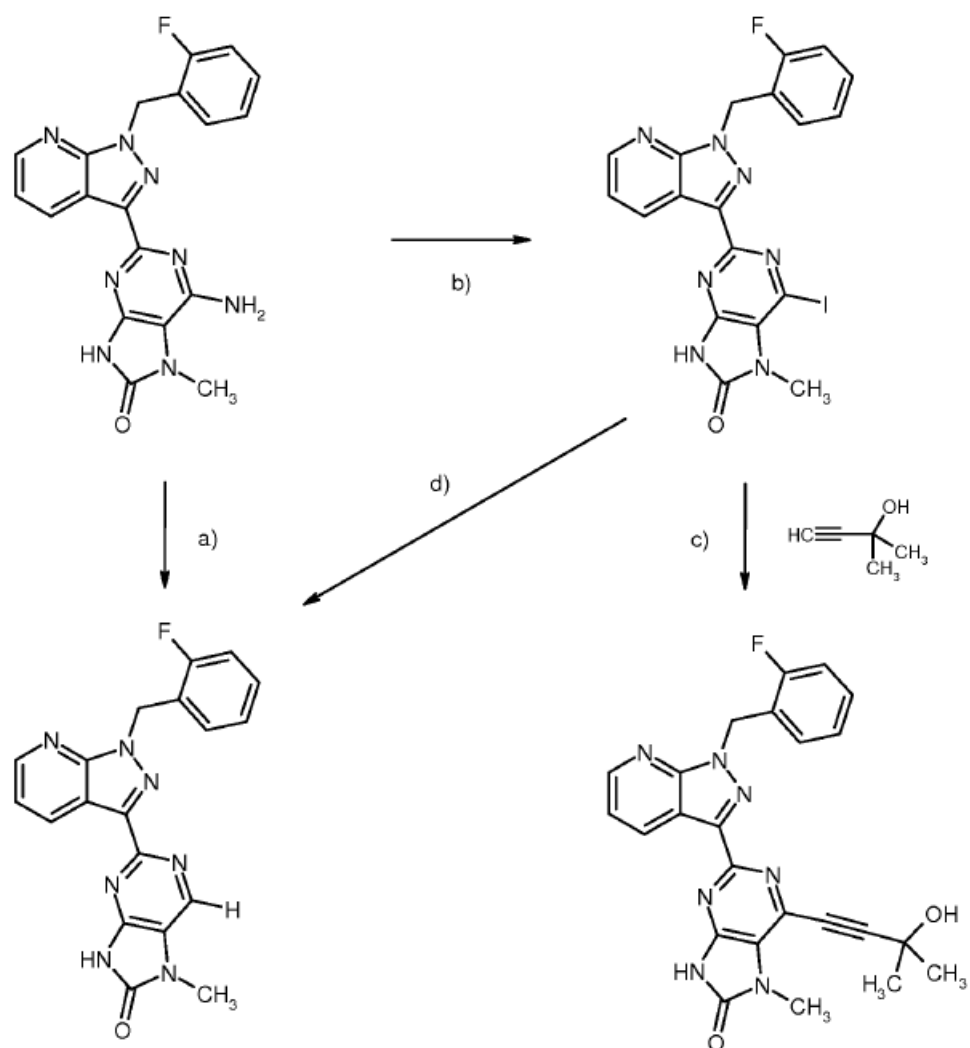
[a): NaNO_2 , ácido acético glacial / H_2O , reflujo].

Esquema 7:



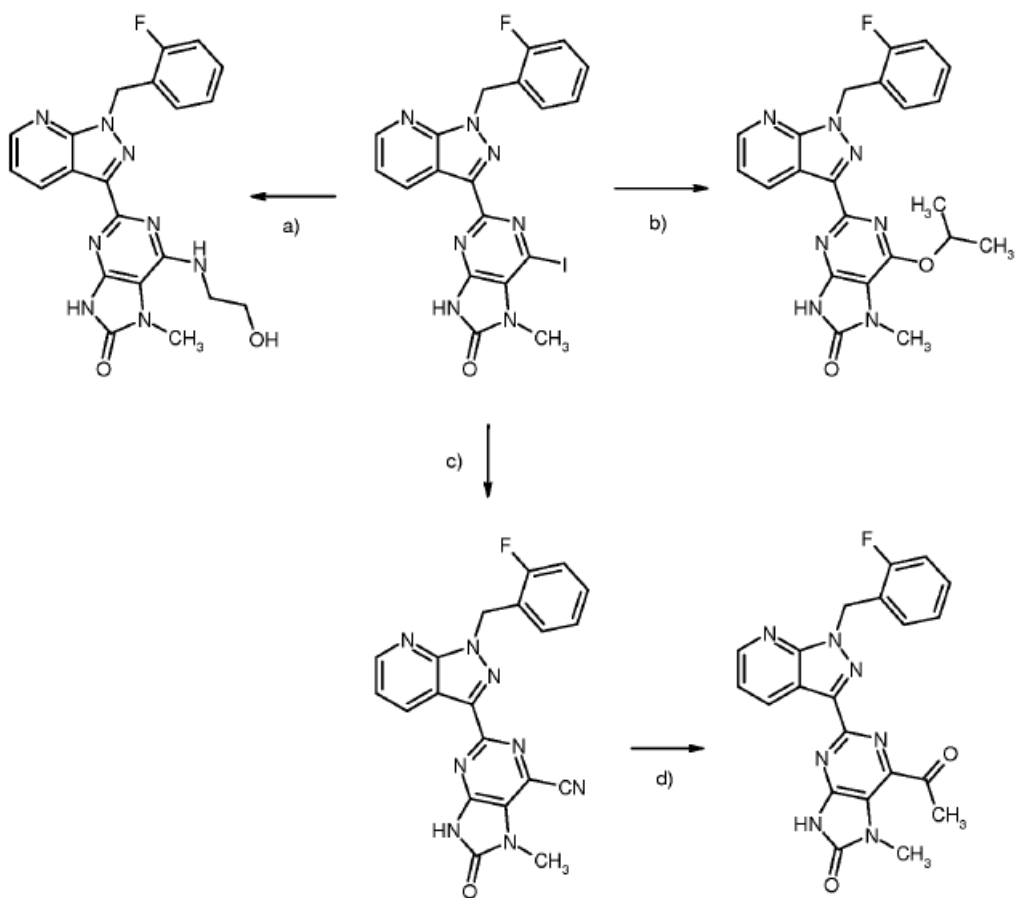
[terc-butilato de potasio, DMF, microondas, 200 °C].

Esquema 8:



[a): terc-butilnitrito, DMF, 65°C; b): iso-pentilnitrito, diyodometano, 85°C; c) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, diisopropilamina, THF, reflujo ; d): H₂, paladio (al 10 % sobre carbón activo), DMF, TA].

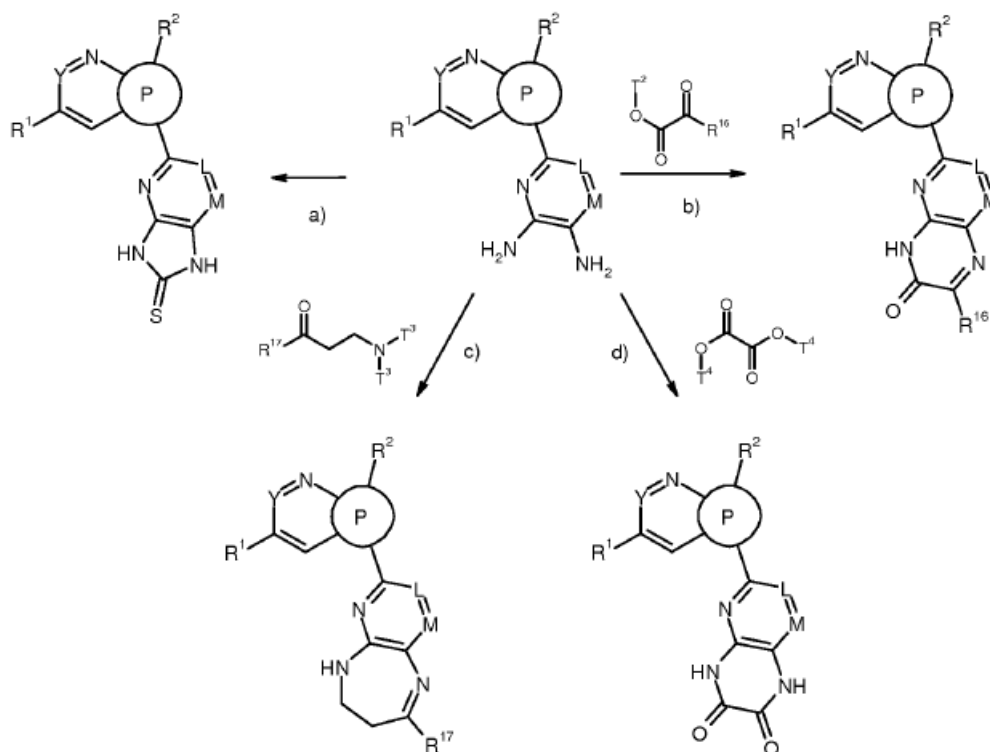
Esquema 9:



[a): 2-Aminoetanol, NMP, microondas, 150 °C; b): iso-propanol, CuI, Cs₂CO₃, 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina, microondas, 140 °C; c) KCN, piridina, reflujo; d) 1° MeMgBr, THF, TA; 2° HCl, H₂O].

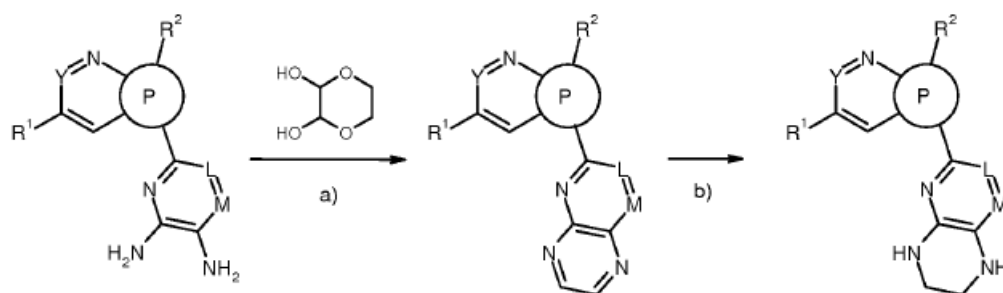
Otros compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse de acuerdo con los métodos conocidos por el experto, en analogía a procedimientos conocidos de la bibliografía, tal como se describe en la presente parte experimental y como se muestra en los siguientes esquemas de síntesis (esquemas 10 a 13, 17 y 18):

Esquema 10:



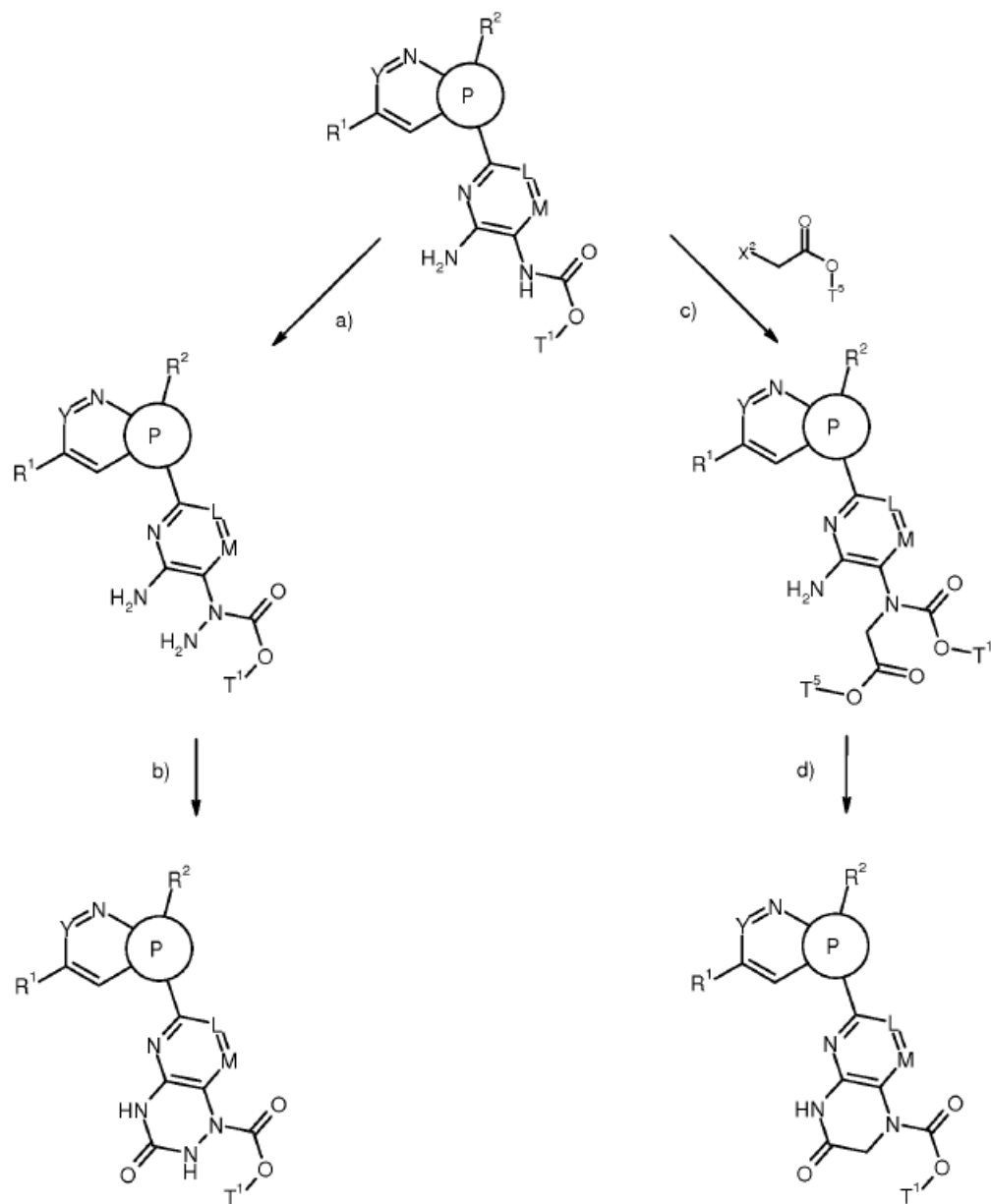
[a): EtC(=S)SK, etanol, microondas, 150°C; b): EtOH, cat. H₂SO₄, reflujo; c): EtOH, microondas, 150°C; d): NaOMe, EtOH, reflujo; T², T³, T⁴ = alquilo (C₁-C₄)].

Esquema 11:



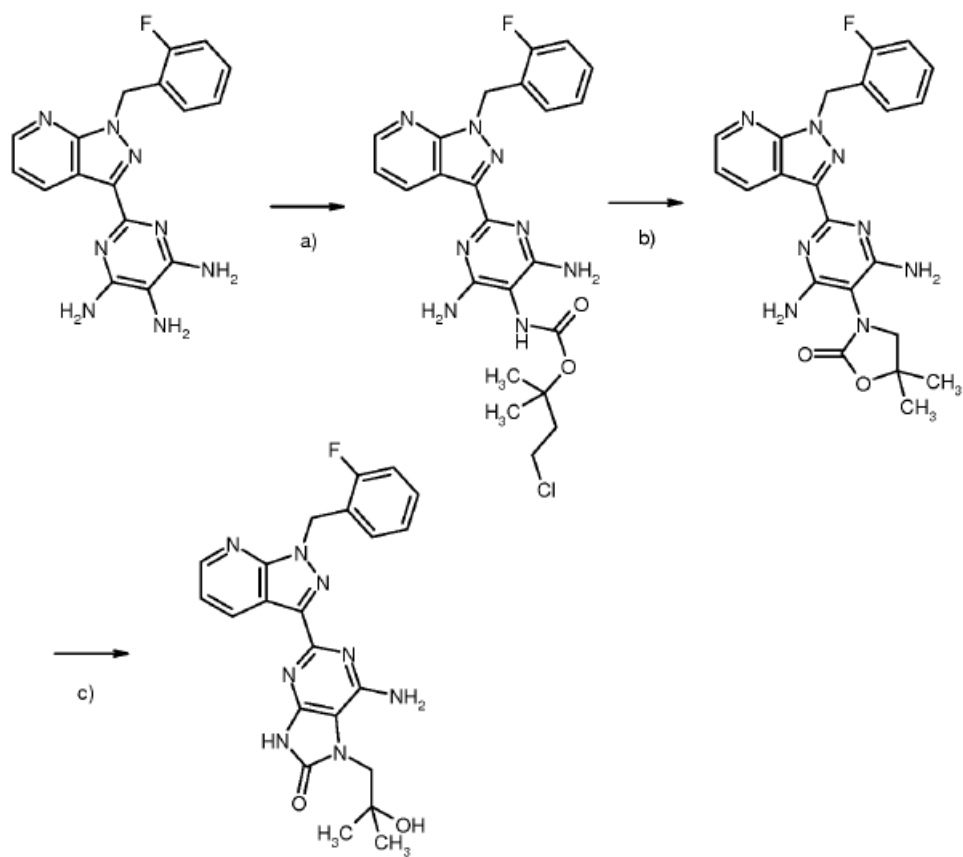
[a): EtOH, TA; b): H₂, PtO₂, MeOH, TA].

Esquema 12:



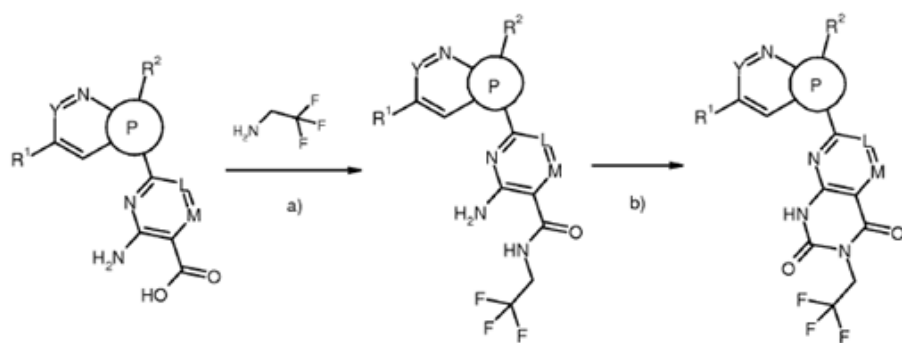
[a): O-(4-Nitrobenzoil)hidroxilamina, $\text{NaN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$, THF, 0°C \rightarrow TA; N,N-carbonil-diimidazol, diisopropiletilamina, DMF, TA 60°C ; c) $\text{NaN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$, THF, 0°C \rightarrow TA d): LiOH, EtOH/ H_2O , TA; $\text{T}^1, \text{T}^5 = \text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_4)$.

Esquema 13:



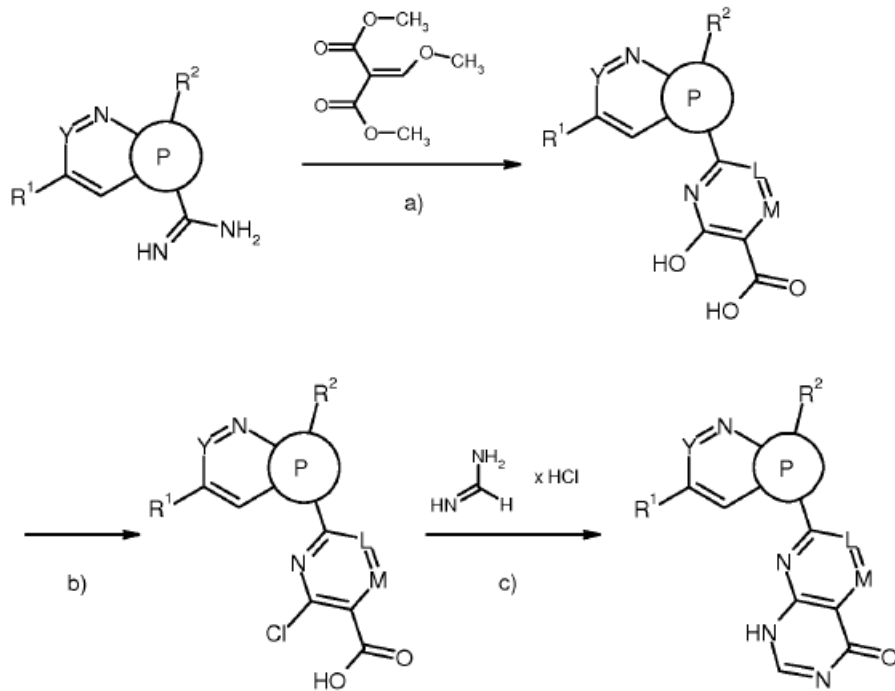
[a): Piridina, 0°C ; b): $\text{NaN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$, THF, 0°C ; c): $\text{NaN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$, THF, 0°C].

Esquema 17:



[a): Trietilamina, HOBt, EDC, DMF, 0°C \rightarrow TA; b): NaH, CDI, THF, 0°C \rightarrow reflujo].

Esquema 18:

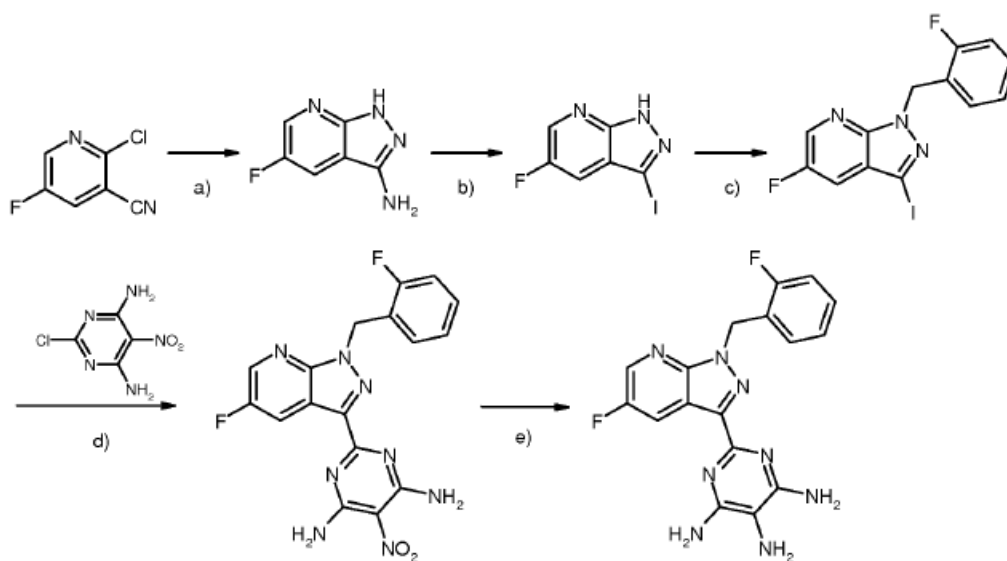


[a): Metilato de sodio, metanol, 50°C ; b): $POCl_3$, dietilanilina, 90°C; c): trietilamina, DMF, 80°C].

Los compuestos de fórmulas (III), (V), (VIII), (X), (XI), (XIII), (XV-1), (XV-2) y (XVI) se encuentran comercialmente disponibles, se conocen de la bibliografía o pueden prepararse en analogía a procedimientos conocidos de la bibliografía.

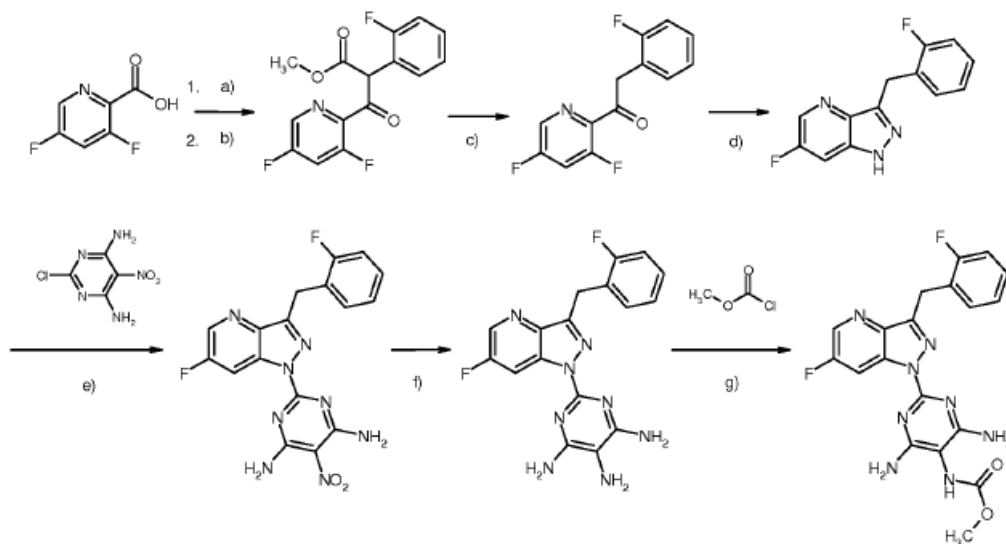
- 5 La preparación de los compuestos (II-1), (II-2), (IV), (VII) y (XIV) tiene lugar tal como se describe en el documento WO 03/095451 o el documento WO 2008/031513, o tal como se muestra a modo de ejemplo en los siguientes esquemas de síntesis (esquema 14 y 15):

Esquema 14:



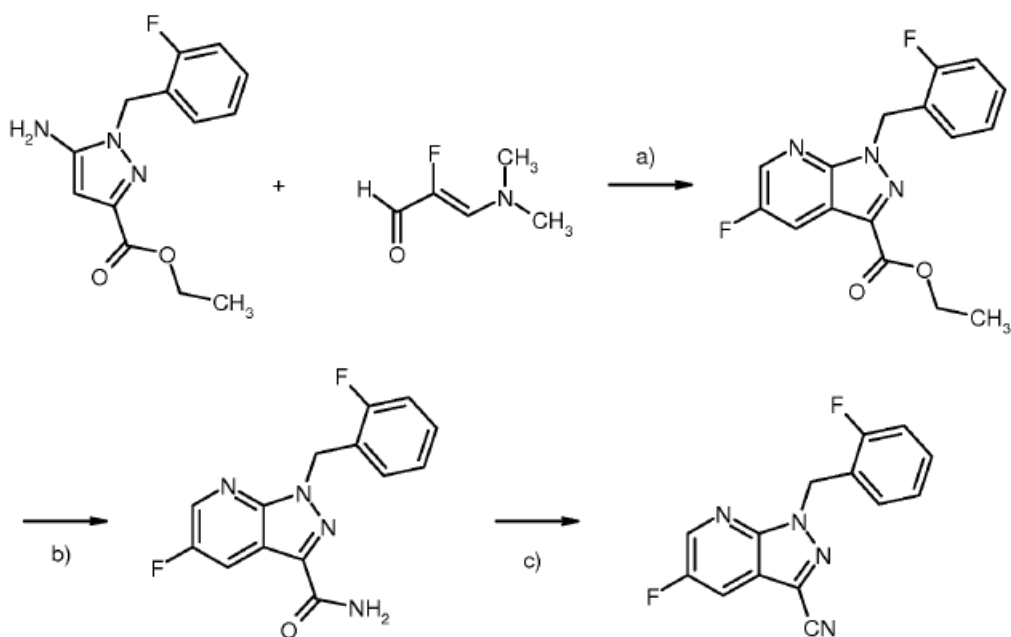
[a): Hidrato de hidrazina, 1,2-etanodiol; b): iso-pentilnitrito, NaI, THF; c): bromuro de 2-fluorobencilo, Cs_2CO_3 , DMF; d): $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, hexabutildiastaño; e)

Esquema 15:



[a): Cloruro de tionilo; b): LiHMDS, éster metílico de ácido 2-fluorofenilacético; c): NaCl, agua; d): hidrazina, piridina; e): $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, hexabutildiastaño; f) H_2 , Pd-C; g) piridina].

Esquema 16:



[a): TFA, dioxano; b) NH₃; c) anhídrido de ácido trifluoroacético].

Otros eductos pueden prepararse tal como se describe en la presente parte experimental, entre otros, para el Ejemplo 4A, 37A, 39A, 42A, 45A, 50A, 51A, 61A y 65A.

5 Otros compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse opcionalmente también mediante conversiones de grupos funcionales de sustituyentes individuales, en particular los expuestos en R³, partiendo de los compuestos de fórmula (I) obtenidos de acuerdo con los procedimientos anteriores. Estas conversiones se describen tal como en la presente parte experimental, de acuerdo con métodos habituales, conocidos por el experto, y comprenden por ejemplo reacciones tal como sustituciones nucleófilas y electrófilas, oxidaciones, reducciones, hidrogenaciones, reacciones de acoplamiento catalizadas por metal de transición, eliminaciones, alquilación, aminación, esterificación, escisión de éster, eterificación, escisión de éter, formación de carbonamidas, así como introducción y eliminación de grupos protectores temporales.

Los compuestos de acuerdo con la invención actúan como estimuladores muy potentes de la guanilatoclasa soluble, tienen propiedades farmacológicas valiosas, y son adecuados por lo tanto para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención provocan una relajación de los vasos y una inhibición de la agregación de trombocitos y llevan a una disminución de la tensión arterial así como a un aumento del flujo sanguíneo coronario. Estos efectos se median por una estimulación directa de la guanilatoclasa soluble y un aumento de la cGMP intracelular. Además, los compuestos de acuerdo con la invención refuerzan la acción de sustancias que aumentan el nivel de cGMP, tal como por ejemplo EDRF (*endothelium-derived relaxing factor* (factor relajante derivado del endotelio)), donadores de NO, protoferrina IX, ácido araquidónico o derivados de fenilhidrazina.

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares, pulmonares, tromboembólicas y fibróticas.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse por tanto en fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tal como por ejemplo hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca aguda y crónica, cardiopatía coronaria, angina de pecho estable e inestable, enfermedades vasculares periféricas y cardiacas, arritmias, arritmias de las aurículas y ventrículos así como trastornos de transmisión tal como por ejemplo bloqueos auriculoventriculares de grado I-III (AB-Block I-III), taquiarritmias supraventriculares, fibrilaciones auriculares, aleteos auriculares, arritmias ventriculares, aleteos ventriculares, taquiarritmias ventriculares, taquicardia

de Torsade de pointes, extrasístoles de la aurícula y del ventrículo, extrasístoles juncionales AV, síndrome de Sick-Sinus, síncope, taquicardia reentrante nodal AV, síndrome de Wolff-Parkinson-White, de síndrome coronario agudo (ACS), cardiopatías autoinmunitarias (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), choque tal como choque cardiogénico, choque séptico y choque anafiláctico, aneurismas, cardiomiopatía de Boxer (*premature ventricular contraction* (PVC)), para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades tromboembólicas e isquemias tal como isquemia miocárdica, infarto de miocardio, apoplejía, hipertrofia cardíaca, ataques transitorios e isquémicos, preeclamsia, enfermedades cardiovasculares inflamatorias, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, formación de edema tal como por ejemplo edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema debido a insuficiencia cardíaca, trastornos de la circulación periférica, daños por reperfusión, trombosis arteriales y venosas, microalbuminuria, debilitación del músculo cardíaco, disfunción endotelial, para impedir reestenosis tal como después de terapias de trombolisis, angioplastias percutáneas-transluminales (PTA), angioplastias transluminales-coronarias (PTCA), trasplantes de corazón y operaciones de bypass, así como lesiones micro- y macrovasculares (vasculitis), niveles elevados de fibrinógeno y de LDL de baja densidad así como concentraciones elevadas de inhibidor de activador del plasminógeno 1 (PAI-1), así como para el tratamiento y/o la profilaxis de disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

En el sentido de la presente invención, la expresión insuficiencia cardíaca abarca también formas de enfermedad más específicas o relacionadas tal como insuficiencia cardíaca descompensada aguda, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía idiopática, enfermedad cardíaca congénita, enfermedad de válvulas cardíacas, insuficiencia cardíaca con enfermedad de válvulas cardíacas, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis tricuspídea, insuficiencia tricuspídea, estenosis de la válvula pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, enfermedad de válvulas cardíacas combinadas, inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis vírica, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía alcohólica, enfermedades de depósitos cardíacos, insuficiencia cardíaca diastólica así como insuficiencia cardíaca sistólica.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse también para el tratamiento y/o la profilaxis de arteriosclerosis, trastornos del metabolismo de los lípidos, hipolipoproteinemias, dislipidemias, hipertrigliceridemias, hiperlipidemias, hipercolesterolemias, abetalipoproteinemias, sitosterolemia, xantomatosis, enfermedad de Tangier, obesidad (adiposis), gordura (obesidad) y de hiperlipidemias combinadas así como del síndrome metabólico.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para el tratamiento y/o la profilaxis de fenómenos de Raynaud primarios y secundarios, de trastornos de microcirculación, claudicación, neuropatías periféricas y autónomas, microangiopatías diabéticas, retinopatía diabética, úlceras diabéticas en las extremidades, gangrena, síndrome de CREST, eritematosis, onicomiosis, enfermedades reumáticas así como para promover la cicatrización.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de enfermedades urológicas tal como por ejemplo síndrome de próstata benigno (BPS), hiperplasia de próstata benigna (BPH), agrandamiento de próstata benigno (BPE), disfunción miccional (BOO), síndrome de las vías urinarias inferiores (LUTS, inclusive *Felines Urologisches Syndrom* (FUS)), enfermedades del sistema genitourinario, inclusive, vejiga hiperactiva neurogénica (OAB) y (IC), incontinencia (UI) tal como por ejemplo incontinencia mixta, de urgencia, por estrés o por rebosamiento (MUI, UUI, SUI, OUI), dolores pélvicos, enfermedades benignas y malignas de los órganos del sistema genitourinarios masculino y femenino.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades renales, en particular de insuficiencia renal aguda y crónica, así como de fallo renal agudo y crónico. En el sentido de la presente invención, la expresión insuficiencia renal abarca tanto formas de aparición agudas como crónicas de la insuficiencia renal, tal como también enfermedades renales de base o relacionadas tal como hipoperfusión renal, hipotonía intradialítica, uropatía obstructiva, glomerulopatías, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, glomeruloesclerosis, enfermedades tubulointersticiales, enfermedades nefropáticas tal como enfermedad renal primaria y congénita, inflamación renal, enfermedades renales inmunológicas tal como rechazo de trasplante renal, enfermedades renales inducidas por inmunocomplejo, nefropatías inducidas por sustancias tóxicas, nefropatías inducidas por medios de contraste, nefropatías diabéticas y no diabéticas, pielonefritis, quistes renales, nefroesclerosis, nefroesclerosis hipertensiva y síndrome nefrótico, que pueden caracterizarse, según el diagnóstico, por ejemplo por separación de creatinina y/o agua reducida de manera anómala, concentraciones sanguíneas elevadas de manera anómala de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina, actividad alterada de enzimas renales tal como por ejemplo glutamilsintetasa, osmolaridad de la orina alterada o cantidad de orina alterada, microalbuminuria elevada, macroalbuminuria, lesiones en glomérulos y arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o la necesidad de diálisis. La presente invención abarca también el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de secuelas de una insuficiencia renal, tal como por ejemplo edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, uremia, anemia, trastornos de electrolitos (por ejemplo hiperpotasemia, hiponatremia) y trastornos en el metabolismo óseo y de los hidratos de carbono.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados también para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades asmáticas, hipertensión arterial pulmonar (PAH) y otras formas de hipertensión pulmonar (PH), que comprenden cardiopatía izquierda, VIH, anemia de células falciformes, tromboembolias (CTEPH), sarcoidosis, COPD o hipertensión pulmonar asociada a la fibrosis pulmonar, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), el síndrome de las vías respiratorias agudo (ARDS), el daño pulmonar agudo (ALI), la deficiencia de alfa-1-antitripsina (AATD), la fibrosis pulmonar, el enfisema pulmonar (por ejemplo enfisema pulmonar inducido por tabaquismo) y la fibrosis quística (CF).

Los compuestos que se describen en la presente invención representan también principios activos para combatir enfermedades en el sistema nervioso central, que se caracterizan por trastornos del sistema NO/cGMP. En particular son adecuados para la mejora de la percepción, capacidad de concentración, capacidad de aprendizaje o capacidad de memoria después de trastornos cognitivos, tal como aparecen en particular en situaciones/enfermedades/síndromes tales como "*mild cognitive impairment*" (deterioro cognitivo leve), trastornos de aprendizaje y de memoria asociados con la edad, pérdidas de memoria asociadas con la edad, demencia vascular, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, demencia, que aparece después de accidentes cerebrovasculares ("*post stroke dementia*"), traumatismo craneoencefálico post-traumático, trastornos de concentración generales, trastornos de concentración en niños con problemas de aprendizaje y de memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración del lóbulo frontal inclusive el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff. Son adecuados también para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades del sistema nervioso central tales como estados de terror, de tensión y de depresión, disfunciones sexuales relacionadas con el sistema nervioso central y trastornos del sueño así como para la regulación de trastornos patológicos de la toma de alimentos, estimulantes y sustancias adictivas.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados también para la regulación de la circulación cerebral y representan agentes valiosos para combatir la migraña. También son adecuados para la profilaxis y para combatir los siguientes infartos cerebrales (apoplejía cerebral) tales como accidente cerebrovascular, isquemias cerebrales y traumatismos craneoencefálicos. Así mismo los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse para combatir estados de dolor y acúfenos.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención tienen efecto antiinflamatorio y pueden utilizarse por lo tanto como agentes antiinflamatorios para el tratamiento y/o la profilaxis de septicemia (SIRS), fallo multiorgánico (MODS, MOF), enfermedades inflamatorias de los riñones, inflamaciones intestinales crónicas (IBD, Crohn's Disease, UC), pancreatitis, peritonitis, enfermedades reumatoides, enfermedades inflamatorias de la piel así como enfermedades oculares inflamatorias.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse así mismo para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades autoinmunitarias.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades fibróticas de los órganos internos, tal como por ejemplo de los pulmones, del corazón, de los riñones, de la médula ósea y en particular del hígado, así como fibrosis dermatológicas y enfermedades fibróticas del ojo. En el sentido de la presente invención, la expresión enfermedades fibróticas abarca en particular los siguientes términos: fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, endomiocardiofibrosis, nefropatías, glomerulonefritis, fibrosis renal intersticial, daños fibróticos como consecuencia de diabetes, fibrosis de la médula ósea y enfermedades fibróticas similares, esclerodermia, morfea, queloide, cicatrización hipertrófica (también tras intervenciones quirúrgicas), nevos, retinopatía diabética, vitrorretinopatía proliferativa y enfermedades del tejido conjuntivo (por ejemplo sarcoidosis).

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para combatir cicatrizaciones postoperatorias, por ejemplo como consecuencia de operaciones de glaucoma.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse así mismo de manera cosmética en piel envejecida y queratinizada.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de hepatitis, neoplasma, osteoporosis, glaucoma y gastroparesis.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.

Otro objeto de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.

- 5 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

10 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.

Otro objeto divulgado de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente, con el uso de una cantidad efectiva de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

- 15 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis, con el uso de una cantidad efectiva de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse solos o, según sea necesario, en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son fármacos, que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente:

- 25 • nitratos orgánicos y donadores de NO, tales como por ejemplo nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO inhalado;
- compuestos, que inhiben la degradación de guanosinmonofosfato cíclico (cGMP), tales como por ejemplo inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2 y/o 5, en particular inhibidores de PDE 5 tales como sildenafil, vardenafil y tadalafil;
- 30 • agentes de acción antitrombótica, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas;
- principios activos de disminución de la tensión arterial, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas del calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas de receptores de mineralocorticoides así como de los diuréticos; y/o
- 35 • principios activos modificadores del metabolismo lipídico, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de la síntesis de escualeno o HMG-CoA-reductasa, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbedores poliméricos de ácidos biliares,
- 40 inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares y antagonistas de lipoproteína(a).

Por agentes de acción antitrombótica se entienden preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas.

45 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la agregación de trombocitos, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ximelagatran, melagatran, bivalirudina o clexano.

50 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente tirofiban o abciximab.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente rivaroxaban (BAY 59-

7939), DU-176b, apixaban, otamixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (*low molecular weight*) (LMW).

- 5 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de la vitamina K, tal como a modo de ejemplo y preferentemente coumarina.

Por los agentes de disminución de la tensión arterial se entienden preferentemente compuestos del grupo de los antagonistas del calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas de receptores de mineralocorticoides así como de los diuréticos.

10

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista del calcio, tal como a modo de ejemplo y preferentemente nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.

15

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueante de receptores alfa 1, tal como a modo de ejemplo y preferentemente prazosina.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueantes de receptores beta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

20

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de angiotensina AII, tal como a modo de ejemplo y preferentemente losartan, candesartan, valsartan, telmisartan o embursatan.

25

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE, tal como a modo de ejemplo y preferentemente enalaprilol, captoprilol, lisinoprilol, ramiprilol, delaprilol, fosinoprilol, quinoprilol, perindoprilol otrandoprilol.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente bosentan, darusentan, ambrisentan o sitaxsentan.

30

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aliskiren, SPP-600 o SPP-800.

35

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de receptores de mineralocorticoides, tal como a modo de ejemplo y preferentemente espironolactona o eplerenona.

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un diurético del asa, tal como por ejemplo furosemida, torasemida, bumetanida y piretanida, con diuréticos ahorradores de potasio tal como por ejemplo amilorid y triamteren, con antagonistas de aldosterona, tal como por ejemplo espironolactona, canrenoato de potasio y eplerenona así como diuréticos de tiazida, tal como por ejemplo hidroclorotiazida, clortalidona, xipamida, e indapamida.

40

Por los agentes modificadores del metabolismo lipídico se entienden preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como inhibidores de la síntesis de escualeno o HMG-CoA-reductasa, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, antagonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbedores poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, inhibidores de lipasa así como de los antagonistas de lipoproteína(a).

45

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente dalcetrapib, BAY 60-5521, anacetrapib o vacuna de CETP (CETi-1).

50

En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de receptores tiroideos, tal como a modo de ejemplo y preferentemente D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitrom (CGS 26214).

- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa de la clase de las estatinas, tal como a modo de ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.
- 5 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, tal como a modo de ejemplo y preferentemente BMS-188494 o TAK-475.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como a modo de ejemplo y preferentemente avasimibe, melinamide, pactimibe, eflucimibe o SMP-797.
- 10 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente implitapide, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-gamma, tal como a modo de ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona.
- 15 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista de PPAR-delta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente GW 501516 o BAY 68-5042.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.
- 20 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente orlistat.
- En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un adsorbente polimérico de ácidos biliares, tal como a modo de ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.
- 25 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácidos biliares, tal como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de ASBT (= IBAT) tales como por ejemplo AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.
- 30 En una forma de realización preferida de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína(a), tal como a modo de ejemplo y preferentemente Gemcabene cálcico (CI-1027) o ácido nicotínico.
- Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, habitualmente junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines mencionados anteriormente.
- 35 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de manera sistémica y/o localizada. Para este fin pueden administrarse de manera adecuada, tal como por ejemplo por vía oral, por vía parenteral, por vía pulmonar, por vía nasal, por vía sublingual, por vía lingual, por vía bucal, por vía rectal, por vía dérmica, por vía transdérmica, por vía conjuntiva, por vía óptica o como implante o endoprótesis.
- 40 Para estos fines de administración, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.
- Para la administración oral son adecuadas formas de administración que funcionan de acuerdo con el estado de la técnica, que liberan los compuestos de acuerdo con la invención rápidamente y/o modificados, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tal como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o insolubles o que se disuelven de forma retardada, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad bucal o películas/obleas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, microgránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.
- 45 La administración parenteral puede ocurrir evitando una etapa de reabsorción (por ejemplo por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía intracardiaca, por vía intraespal o por vía intralumbal) o incluyendo una reabsorción (por ejemplo por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía intracutánea, por vía percutánea o por vía intraperitoneal).
- 50

Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

5 Para las otras vías de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas de inhalación (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones nasales o pulverizadores nasales, comprimidos de administración lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los oídos o los ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leches, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis.

Se prefieren la administración oral o parenteral, en particular la administración oral.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse en las formas de administración indicadas. Esto puede ocurrir de manera en sí conocida mediante mezclado con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Entre estos excipientes figuran, entre otros, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes de dispersión o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, polioxisorbitanooleato), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o del olor.

20 En general ha resultado ser ventajoso administrar, en el caso de la administración parenteral, cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para alcanzar resultados efectivos. En el caso de la administración oral, la dosificación asciende por ejemplo a de 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y de manera muy especialmente preferente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

25 Sin embargo, puede ser opcionalmente necesario desviarse de las cantidades mencionadas, concretamente en función del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de administración y momento o intervalo en el que tiene lugar la administración. De este modo, en algunos casos puede bastar con menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior mencionado. En el caso de la administración de mayores cantidades puede ser recomendable distribuir ésta en varias dosis individuales a lo largo del día.

Los siguientes ejemplos de realización explican la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

30 Los datos de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son, siempre que no se indique otra cosa, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

35	ac.	disolución acuosa
	BEMP	2-(terc-butilimino)-N,N-dietil-1,3-dimetil-1,3,2lambda ⁵ -diazafosfinan-2-amina
	calc.	calculado
	DCI	ionización química directa (en EM)
	DMF	dimetilformamida
40	DMSO	dimetilsulfóxido
	d. t.	del teórico (en rendimiento)
	eq.	equivalente(s)
	ESI	ionización por electropulverización (en EM)
	Et	etilo
45	hall.	hallado
	h	hora(s)
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión, de alta resolución
	HRMS	espectrometrías de masas de alta resolución
	conc.	concentrado
50	CL/EM	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
	LiHMDS	hexametildisilazida de litio
	Me	metilo
	min	minuto(s)
	EM	espectrometría de masas
55	RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
	Pd/C	paladio sobre carbón activo (al 10 %)
	Pd ₂ dba ₃	tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio

Ph	fenilo
TA	temperatura ambiente
R _t	tiempo de retención (en HPLC)
THF	tetrahidrofurano
5 UV	espectrometría ultravioleta
v/v	relación de volumen con respecto a volumen (de una disolución)
XPHOS	diciclohexil-(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-fosfina

Métodos de CL/EM:Método 1 (CL-EM):

- 10 Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 2,5 min 30 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min \rightarrow 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 208-400 nm.

Método 2 (CL-EM):

- 15 Instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 x 1mm; eluyente A: 1 l agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 1,2 min 5 % de A \rightarrow 2,0 min 5 % A; horno: 50 °C; flujo: 0,40 ml/min; detección UV: 210 - 400 nm.

Método 3 (CL-EM):

- 20 Instrumento: Micromass QuattroPremier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 0,1 min 90 % de A \rightarrow 1,5 min 10 % de A \rightarrow 2,2 min 10 % A; flujo: 0,33 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Método 4 (CL-EM):

- 25 Instrumento: Micromass Quattro Micro EM con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A \rightarrow 3,0 min 10 % de A \rightarrow 4,0 min 10 % de A \rightarrow 4,01 min 100 % de A (flujo 2,5 ml/min) \rightarrow 5,00 min 100 % A; horno: 50 °C; flujo: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

Método 5 (CL-EM): MCW-SQ3-HSST3-2-30mm

- 30 Instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 30 x 2 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 1,2 min 5 % de A \rightarrow 2,0 min 5 % de A horno: 50 °C; flujo: 0,60 ml/min; detección UV: 208 - 400 nm.

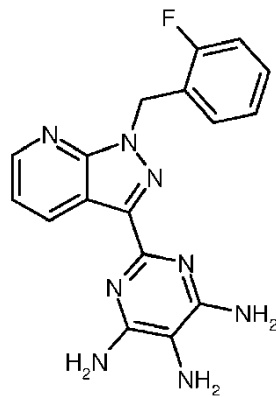
Instrucciones de trabajo generales:

- 35 Instrucciones de trabajo generales 1:

En un recipiente para microondas con agitador magnético se disolvió 1,0 eq del Ejemplo 3A junto con 1,0 eq del aminonitrilo correspondiente y 1,0 eq de terc-butolato de potasio en dimetilformamida (1,5 ml), se cerró y se calentó durante 1 h a 160° C bajo irradiación de microondas. Después tuvo lugar un control de la reacción. En el caso de una conversión incompleta, se añadieron 0,5 eq más de terc-butolato de potasio y se calentó de nuevo a 160° C bajo irradiación de microondas hasta la conversión completa. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,05 %, gradiente).

Compuestos de partida y productos intermedios:**Ejemplo 1A**

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-4,5,6-triamina

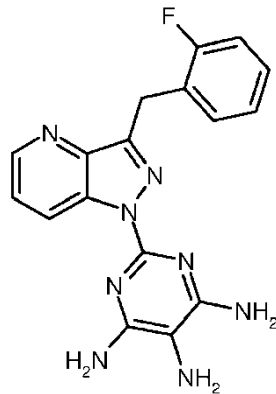


La síntesis de este compuesto se describe en el documento WO 03/095451, Ejemplo 8A.

Ejemplo 2A

2-[3-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-4,5,6-triamina

5

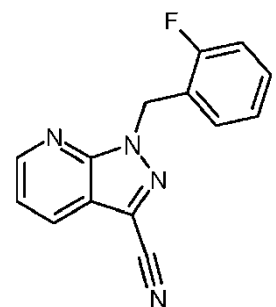


La síntesis de este compuesto se describe en el documento WO 2008/031513, Ejemplo 8.

Ejemplo 3A

1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo

10

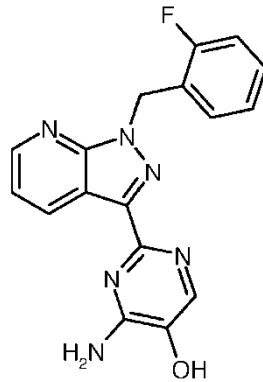


La síntesis de este compuesto se describe en el documento WO 03/095451, Ejemplo 4A.

Ejemplo 4A

4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-ol

15

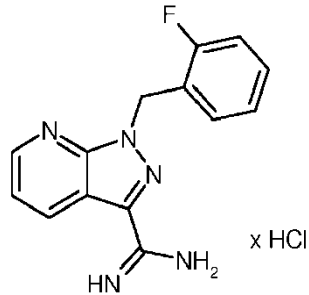


La síntesis de este compuesto se describe en ChemMedChem, 4(5), 853-865; 2009.

Ejemplo 5A

Clorhidrato de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida

5

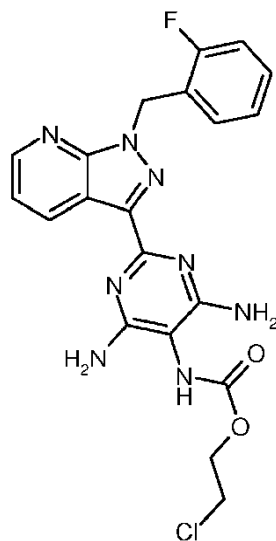


La síntesis de este compuesto se describe en el documento WO 03/095451, Ejemplo 6A.

Ejemplo 6A

{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de 2-cloroetilo

10



1,50 g (4,281 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A se disolvieron en 15 ml de diclorometano y 15 ml de piridina. Después se añadieron con agitación 612 mg (4,281 mmoles) de éster 2-cloroetílico del ácido clorofórmico. A continuación se calentó hasta TA y se agitó durante 12 h a esta temperatura. La preparación se vertió después sobre agua helada y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato

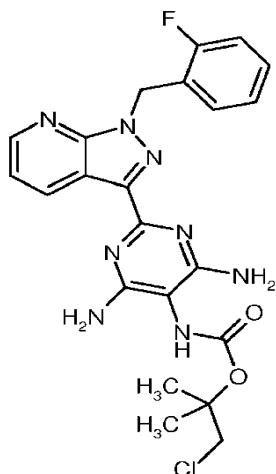
15

de sodio y se concentraron a vacío. Se obtuvieron 1,031 g (52 % d. t.) del compuesto del título, que se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación adicional.

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,78$ min; MS (Elpos): $m/z = 457$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 7A

5 {4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de 1-cloro-2-metilpropan-2-ilo

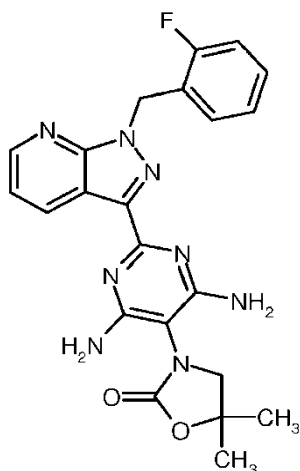


10 175 μ l (1,713 mmoles) de 1-cloro-2-metil-2-propanol se dispusieron en 6 ml de diclorometano y con 169 mg (0,571 mmoles) de bis(triclorometil)carbonato y se enfrió hasta 0 °C. Después se añadieron gota a gota 110 μ l (1,37 mmoles) de piridina y se agitó durante 30 min a 0 °C. A continuación se añadieron 400 mg (1,142 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A y después 2,93 ml (36,26 mmoles) de piridina. Se agitó durante 30 min más a 0 °C. A continuación se dispusieron en un matraz separado 87 μ l (0,856 mmoles) de 1-cloro-2-metil-2-propanol en 3 ml de diclorometano y se mezclaron con 85 mg (0,285 mmoles) de bis(triclorometil)carbonato. Tras la adición de 55 μ l (0,685 mmoles) de piridina se agitó durante 30 min a 0 °C y se añadió la disolución así preparada a la preparación descrita anteriormente. Después de 30 min más de agitación a 0 °C se interrumpió la preparación mediante adición de 10 ml de disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se obtuvieron 500 mg (84 % d. t.) del compuesto del título, que se usó sin purificación adicional en los siguientes ensayos.

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,86$ min; MS (Elpos): $m/z = 485$ $[M+H]^+$.

20 Ejemplo 8A

3-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}-5,5-dimetil-1,3-oxazolidin-2-ona



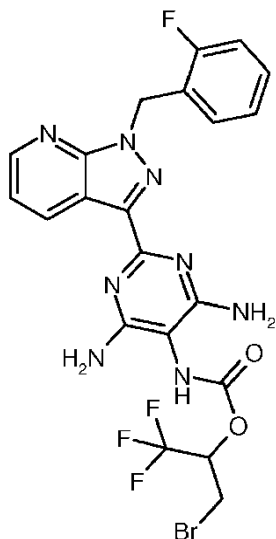
Se disolvieron 500 mg (1,033 mmoles) del compuesto preparado en el Ejemplo 7A en tetrahidrofurano (10 ml) y se mezclaron a 0 °C con 1,033 ml de una disolución 1 M de disolución de amida de bis-(trimetilsilil) de sodio en tetrahidrofurano. Después de 5 min de agitación a 0 °C se interrumpió la preparación mediante adición de disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente). Se obtuvieron 329 mg del compuesto del título (71 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,83$ min; MS (Elpos): $m/z = 449$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,55 (s, 6H), 3,43 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 6,44 (s a, 4H) 7,10-7,14 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 8,61 (dd, 1H), 9,08 (dd, 1H).

Ejemplo 9A

{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo

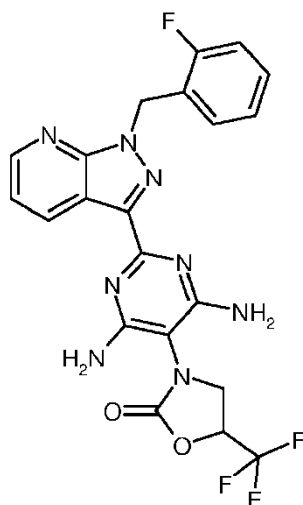


Se dispusieron 0,888 ml (8,563 mmoles) de 3-bromo-1,1,1-trifluoro-2-propanol en 22 ml de diclorometano y se mezclaron con 952 mg (3,211 mmoles) de bis(triclorometil)carbonato y se enfrió hasta 0 °C. Después se añadieron gota a gota 0,519 ml (6,422 mmoles) de piridina y se agitó durante 1 h a 0 °C. A continuación se añadieron 1,5 g (4,281 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A disueltos en piridina (11 ml) y se agitó durante 30 min más a 0 °C. Después de 12 h más a TA se interrumpió la preparación mediante adición de 30 ml de disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol). Se obtuvieron 532 mg (21 % d. t.) del compuesto del título.

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,92$ min; MS (Elpos): $m/z = 569/571$ $[M+H, \text{patrón de Br}]^+$.

Ejemplo 10A

3-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}-5-(trifluorometil)-1,3-oxazolidin-2-ona

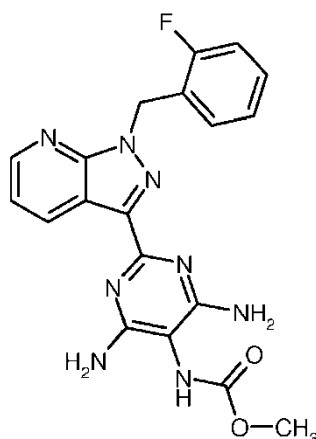


Ejemplo 10A se preparó a partir del Ejemplo 9A en analogía a la preparación del Ejemplo 8A.

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,89$ min; MS (Elpos): $m/z = 489$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 11A

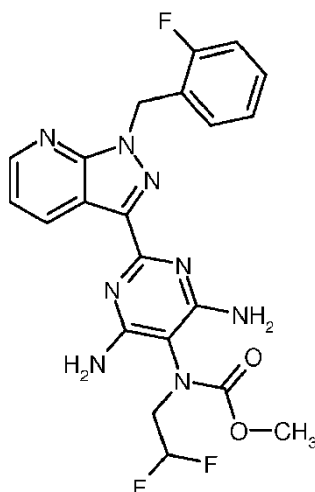
- 5 14,6-Diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de metilo



La síntesis de este compuesto se describe en el documento WO 03/095451, Ejemplo 5.

Ejemplo 12A

- 10 {4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}(2,2-difluoroetil)carbamato de metilo



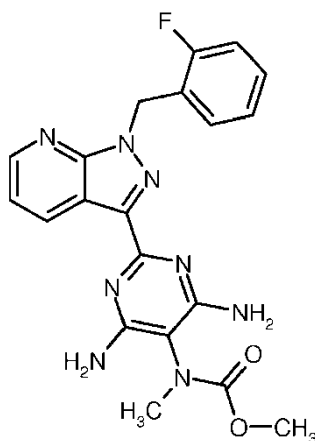
5 400 mg (0,979 mmoles) del compuesto del Ejemplo 11A se dispusieron en 10 ml de tetrahidrofurano y se enfrió hasta 0 °C. Después se añadieron 43 mg (1,077 mmoles) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) y se agitó con agitación durante 30 min a 0 °C. A continuación se añadieron 230 mg (1,077 mmoles) de 2,2-difluoroetiltrifluorometansulfonato y se agitó durante 1 h a TA. Después se añadió una vez más la misma cantidad de hidruro de sodio y 2,2-difluoroetiltrifluorometansulfonato y se agitó a TA durante la noche. A continuación de esto se interrumpió la preparación con 0,5 ml de agua. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente). Se obtuvieron 198 mg del compuesto del título (42 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,86$ min; MS (Elpos): $m/z = 473$ $[M+H]^+$.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,61 (s, 3H), 3,69-3,75 (m, 2H), 5,81 (s, 2H), 6,15-6,47 (m, 1H), 6,55 (s a, 4H) 7,07-7,14 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,31-7,40 (m, 2H), 8,61 (dd, 1H), 9,04 (dd, 1H).

Ejemplo 13A

{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de metilo

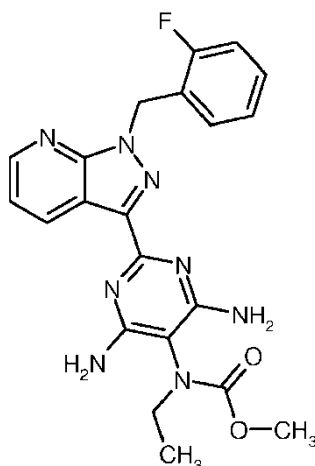


15

La síntesis de este compuesto se describe en el documento WO 03/095451, Ejemplo 1.

Ejemplo 14A

{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}etilcarbamato de metilo



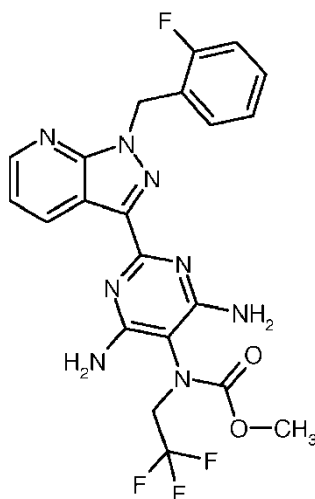
5 Se disolvieron 200 mg (0,490 mmoles) del compuesto del Ejemplo 11A en 2 ml de tetrahidrofurano, se mezclaron a 0 °C con 22 mg (0,539 mmoles) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) y se agitó durante 90 min a 0 °C. Se añadieron 84 mg (0,539 mmoles) de yoduro de etilio y la mezcla se agitó durante 48 h a TA. Se añadió agua y la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua, gradiente 30:70 → 90:10). Se obtuvieron 59 mg del compuesto del título (28 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,82$ min; MS (Elpos): $m/z = 437$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,06 (t, 3H), 3,50 (c, 2H), 3,54 (s, 3H) 5,80 (s, 2H), 6,31 (s a, 4H) 7,07-7,14 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 8,60 (dd, 1H), 9,07 (dd, 1H).

10 Ejemplo 15A

{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de metilo



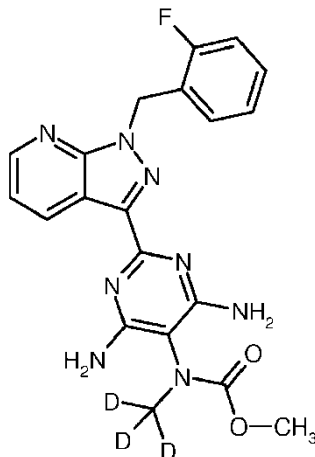
15 Se suspendieron 5,000 g (12,243 mmoles) del compuesto del Ejemplo 11A en 50 ml de tetrahidrofurano, se mezclaron a 0 °C con 539 mg (13,467 mmoles) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) y se agitó durante 90 min a 0 °C, habiéndose formado una disolución. Se añadieron 3,791 g (13,467 mmoles) de 2,2,2-trifluoroetiltriclorometansulfonato y la mezcla se agitó durante 48 h a TA. Se añadió agua y ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua, gradiente 20:80 → 90:10). Se obtuvieron 2,900 g del compuesto del título (48 % d. t.).

20 CL-MS (Método 2): $R_t = 0,89$ min; MS (Elpos): $m/z = 491$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,63 (s, 3H), 4,06-4,15 (m, 2H), 5,80 (s, 2H), 6,40 (s a, 4H) 7,08-7,14 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 2H), 8,61 (dd, 1H), 9,07 (dd, 1H).

Ejemplo 16A

{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}(²H₃)metilcarbamato de metilo



5 Se disolvieron 200 mg (0,490 mmoles) del compuesto del Ejemplo 11A en 2 ml de tetrahidrofurano, se mezcló a 0 °C con 43 mg (1,077 mmoles) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) y se agitó durante 90 min a 0 °C. Se añadieron 78 mg (0,539 mmoles) de yodometano-d₃ y la mezcla se agitó durante 48 h a TA. Se añadió agua y la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua, gradiente 30:70 → 90:10). Se obtuvieron 49 mg del compuesto del título (24 % d. t.).

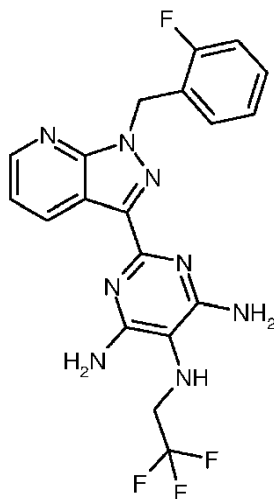
10 CL-MS (Método 2): R_t = 0,78 min; MS (Elpos): m/z = 426 [M+H]⁺.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,52 (s, 1,9H), 3,65 (s, 1,1H), 5,80 (s, 2H), 6,34-6,38 (m, 4H) 7,06-7,14 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 8,59 (dd, 1H), 9,06 (dd, 1H).

Ejemplo 17A

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-N5-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4,5,6-triamina

15



20 Se mezclaron 500 mg (1,427 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A con 3,5 ml de dimetilformamida y 1205 mg (4,281 mmoles) de 2,2,2-trifluoroetiltriclorometansulfonato y la mezcla se calentó durante 1 h a 150 °C en el microondas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1 %, gradiente 50:50 → 70:30). Se obtuvieron 236 mg del compuesto del título (29 % d. t.).

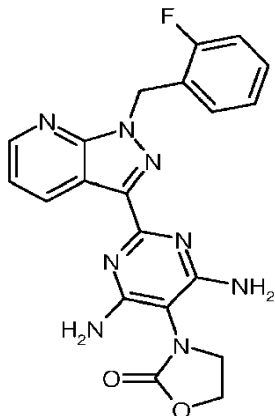
CL-MS (Método 2): R_t = 0,87 min; MS (Elpos): m/z = 433 [M+H]⁺.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,43-3,53 (m, 2H), 4,05 (t, 1H), 5,78 (s, 2H), 6,13 (s a, 4H) 7,10-7,15 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 2H), 8,60 (dd, 1H), 9,04 (dd, 1H).

Ejemplo 18A

3-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}-1,3-oxazolidin-2-ona

5



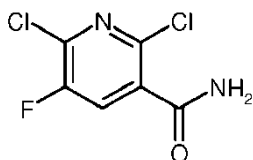
El compuesto se preparó a partir de 1,109 mg (2,427 mmoles) del Ejemplo 6A en analogía al Ejemplo 8A. Se obtuvieron 362 mg del compuesto del título (35 % d. t.).

CL-MS (Método 2): R_t = 0,73 min; MS (Elpos): m/z = 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,63-3,67 (m, 2H), 4,40-4,44 (m, 2H), 5,80 (s, 2H), 6,60 (s a, 4H) 7,12-7,14 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 8,61 (dd, 1H), 9,04 (dd, 1H).

Ejemplo 19A

2,6-Dicloro-5-fluoronicotinamida



15

Una suspensión de 25 g (130,90 mmoles) de 2,6-dicloro-5-fluoro-3-cianopiridina en ácido sulfúrico conc. (125 ml) se agitó durante 1 h a 60-65 °C. Después de enfriar hasta TA se vertió el contenido del matraz sobre agua helada y se extrajo tres veces con éster etílico de ácido acético (respectivamente 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (100 ml) y a continuación con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml), se secaron y se concentraron en el evaporador rotatorio. El material obtenido se secó a alto vacío.

20

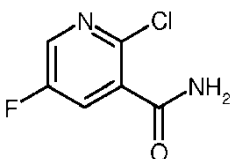
Rendimiento: 24,5 g (90 % del teórico)

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,95 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,24 (d, 1H).

Ejemplo 20A

2-Cloro-5-fluoronicotinamida

25



5 A una suspensión de 21,9 g (335,35 mmoles) de cinc en metanol (207 ml) se le añadieron a TA 44 g (210,58 mmoles) de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida. Después se mezcló con ácido acético (18,5 ml) y se calentó con agitación durante 24 h a reflujo. Después se decantó el contenido del matraz del cinc y se añadió éster etílico de ácido acético (414 ml) así como disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (414 ml) y se agitó con intensidad. A continuación se succionó a través de tierra de diatomeas y se lavó posteriormente tres veces con éster etílico de ácido acético (respectivamente 517 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con éster etílico de ácido acético (258 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron una vez con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (414 ml), se secaron y se concentraron a vacío. Los cristales así obtenidos se mezclaron con diclorometano (388 ml) y se agitó durante 20 min. Se succionó de nuevo y se lavó posteriormente con dietil éter y se aspiró hasta secar.

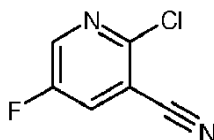
Rendimiento: 20,2 g (53 % del teórico)

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,87 (s a, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,10 (s a, 1H), 8,52 (d, 1H).

Ejemplo 21A

2-Cloro-5-fluoronicotinonitrilo

15



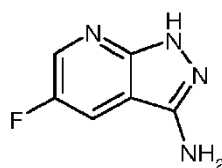
20 Una suspensión de 46,2 g (264,66 mmoles) de 2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo en diclorometano (783 ml) se mezcló con 81,2 ml (582,25 mmoles) de trietilamina y se enfrió hasta 0 °C. Con agitación se añadieron gota a gota lentamente entonces 41,12 ml (291,13 mmoles) de anhídrido de ácido trifluoroacético y se agitó posteriormente durante 1,5 h a 0 °C. La disolución de reacción se lavó después dos veces con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (respectivamente 391 ml), se secó y se concentró a vacío.

Rendimiento: 42,1 g (90 % del teórico).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,66 (dd, 1H), 8,82 (d, 1H).

Ejemplo 22A

25 5-Fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina



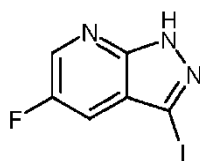
30 Una suspensión de 38,5 g (245,93 mmoles) de 2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo se dispuso en 1,2-etanodiol (380 ml) y después se mezcló con hidrato de hidrazina (119,6 ml, 2,459 mol). Se calentó con agitación durante 4 h a reflujo. Con el enfriamiento precipitó el producto. Los cristales amarillos se mezclaron con agua (380 ml) y se agitó durante 10 min a TA. A continuación se succionó la suspensión a través de una frita, se lavó posteriormente con agua (200 ml) y con THF frío a -10 °C (200 ml). El residuo se secó a alto vacío sobre pentóxido de fósforo.

Rendimiento: 22,8 g (61 % del teórico)

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 5,54 (s, 2H), 7,96 (dd, 1H), 8,38 (m, 1H), 12,07(m, 1H).

Ejemplo 23A

35 5-Fluoro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

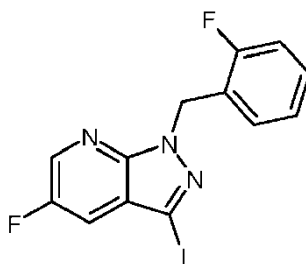


En THF (329 ml) se dispusieron 10 g (65,75 mmoles) de 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina y se enfrió hasta 0 °C. A continuación se añadieron lentamente 16,65 ml (131,46 mmoles) de complejo de trifluoruro de boro-dietil éter. La mezcla de reacción se enfrió adicionalmente hasta -10 °C. Después se añadió lentamente una disolución de 10,01 g (85,45 mmoles) de isopentilnitrito en THF (24,39 ml) y se agitó posteriormente durante 30 min más. La mezcla se diluyó con dietil éter frío (329 ml) y se separó por filtración el sólido generado. La sal de diazonio así preparada se añadió en porciones en una disolución fría a 0 °C de 12,81 g (85,45 mmoles) de yoduro de sodio en acetona (329 veces) y la mezcla se agitó posteriormente durante 30 min a TA. La mezcla de reacción se añadió sobre agua helada (1,8 l) y se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético (respectivamente 487 veces). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (244 veces), se secaron, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 12,1 g (86 % de pureza, 60 % d. t.) del compuesto del título como sólido de color marrón. El producto bruto se hizo reaccionar sin purificación adicional.

CL-MS (Método 1): $R_t = 1,68$ min; **MS (ESIpos):** $m/z = 264$ (M+H)⁺

Ejemplo 24A

15 5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



En DMF (2538 ml) se dispusieron 141 g (462,11 mmoles) del compuesto del Ejemplo 23A y a continuación se añadieron 96,09 g (508,32 mmoles) de bromuro de 2-fluorobencilo así como 165,62 g (508,32 mmoles) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó durante dos horas a TA. A continuación se añadió la mezcla de reacción sobre la disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (13670 ml) y se extrajo dos veces con éster acético (5858 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (3905 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/éster etílico de ácido acético 97:3) y se concentraron las fracciones de producto. El sólido obtenido se disolvió en diclorometano y se lavó una vez con disolución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (500 ml) y se lavó a continuación con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (500 ml). Se concentró hasta sequedad y se suspendió el residuo con dietil éter, se succionó y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 106,6 g (62 % d. t.) del compuesto del título.

CL-MS (Método 1): $R_t = 2,57$ min

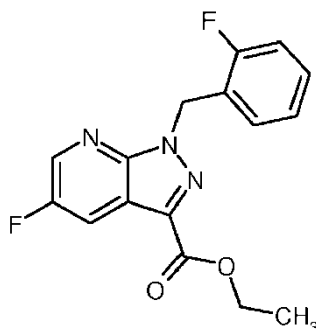
30 MS (ESIpos): $m/z = 372$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5,73$ (s, 2H), 7,13 - 7,26 (m, 3H), 7,33 - 7,41 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,69 - 8,73 (m, 1H).

Ejemplo 25A

5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de etilo

35



5 Se dispusieron 13,487 g (51,228 mmoles) de 5-amino-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (preparación descrita para el Ejemplo 20A en el documento WO 00/06569) en 300 ml de dioxano y se mezcló a TA con 6 g (51,228 mmoles) de 3-(dimetilamino)-2-fluoroacrilaldehído (preparación descrita en Justus Liebigs Annalen der Chemie 1970; 99 - 107). A continuación se añadieron 4,736 ml (61,473 mmoles) de ácido trifluoroacético y la preparación se calentó durante 3 días con agitación a reflujo. Después de enfriar se concentró a vacío y el residuo se mezcló con agua y éster etílico de ácido acético. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas reunidas se extrajeron a continuación dos veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo (22 g) se purificó a continuación mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano). Se obtuvieron 5,67 g (35 % d. t.) del compuesto del título.

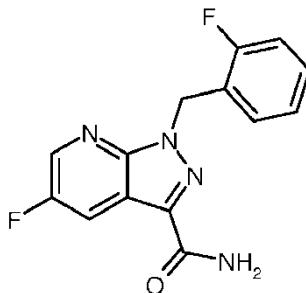
CL-MS (Método 2): $R_t = 1,17$ min

MS (ESIpos): $m/z = 318$ (M+H)⁺

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,37$ (t, 3H), 4,40 (c, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,15 - 7,27 (m, 3H), 7,36 - 7,41 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,78 (s a., 1H).

Ejemplo 26A

5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida



20 Se agitó 1,00 g (3,152 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 25A en 10 ml de una disolución 7 N de amoníaco en metanol a TA durante tres días. A continuación se concentró a vacío. Se obtuvieron 908 mg (99 % d. t.) del compuesto del título.

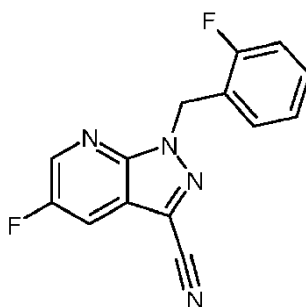
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,85$ min

MS (ESIpos): $m/z = 289$ (M+H)⁺

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5,87$ (s, 2H), 7,12 - 7,26 (m, 3H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,60 (s a., 1H), 7,87 (s a., 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H).

Ejemplo 27A

5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo

Variante A:

Una suspensión de 16,03 g (43,19 mmoles) de 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (Ejemplo 24A) y 4,25 g (47,51 mmoles) de cianuro de cobre se dispuso en DMSO (120 ml) y se agitó durante 2 h a 150 °C. Después de enfriar se enfrió el contenido del matraz hasta aproximadamente 40 °C, se vertió sobre una disolución de agua amoniacal conc. (90 ml) y agua (500 ml), se mezcló con éster etílico de ácido acético (200 ml) y se agitó brevemente. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces más con éster etílico de ácido acético (respectivamente 200 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron dos veces con disolución acuosa al 10 % de cloruro de sodio (respectivamente 100 ml), se secaron y se concentraron a vacío. El producto bruto se hizo reaccionar sin purificación adicional.

Rendimiento: 11,1 g (91 % del teórico)

Variante B:

Se disolvieron 900 mg (3,122 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 26A en THF (14 ml) y se mezclaron con 0,646 ml (7,993 mmoles) de piridina. Después se añadieron gota a gota lentamente con agitación 1,129 ml (7,993 mmoles) de anhídrido de ácido trifluoroacético y a continuación se agitó durante la noche a TA. Después se vertió la mezcla de reacción sobre agua y se extrajo tres veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se extrajeron con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y ácido clorhídrico 1 N y después se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 850 mg (99 % d. t.) del compuesto del título.

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,06$ min

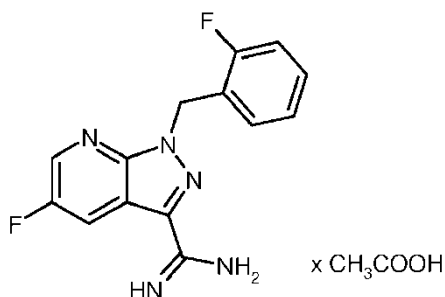
MS (ESIpos): $m/z = 271$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5,87$ (s, 2H), 7,17 - 7,42 (m, 4H), 8,52 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H).

Ejemplo 28A

Acetato de 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida

25



A 2,22 g (41,07 mmoles) de metanolato de sodio en metanol (270 ml) se añadieron 11,1 g (41,07 mmoles) de 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo (Ejemplo 27A) y se agitó durante 2 h a TA. Después se añadieron 2,64 g (49,29 mmoles) de cloruro de amonio y ácido acético (9,17 ml) y durante la noche se calentó a reflujo. Después se concentró hasta sequedad y se recogió el residuo en agua (100 ml) y éster etílico de ácido acético (100 ml) y se ajustó a pH 10 de hidróxido de sodio 2 N. Se agitó intensamente durante aproximadamente 1 h a TA. La suspensión obtenida se succionó y se lavó posteriormente con éster etílico de ácido acético (100 ml), agua (100 ml) y de nuevo éster etílico de ácido acético (100 ml). El residuo se secó sobre pentóxido de fósforo a alto vacío.

30

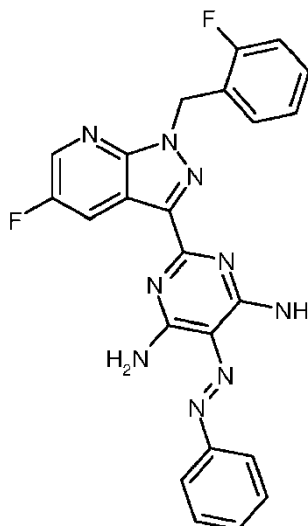
Rendimiento: 9,6 g (78 % d. t.)

MS (ESIpos): $m/z = 288 (M+H)^+$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,85$ (s, 3H), 5,80 (s, 2H), 7,14 - 7,25 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H).

5 Ejemplo 29A

2-[5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-[(E)-fenildiazenil]pirimidin-4,6-diamina



10 A agua (40 ml) y ácido clorhídrico conc. (7,07 ml) se añadieron con agitación 3,85 g (41,34 mmoles) de anilina y se enfrió hasta 0 °C. A continuación se añadió gota a gota una disolución de 2,85 g (41,34 mmoles) de nitrito de sodio en agua (21 ml) entre 0 °C y 5 °C y se agitó posteriormente durante 15 min a 0 °C. Después se añadió gota a gota rápidamente a 0 °C una disolución de 4,28 g (52,25 mmoles) de acetato de sodio en agua (19 ml) y entonces se añadió gota a gota con agitación adecuada una disolución de 2,73 g (41,34 mmoles) de ácido malónico-dinitrilo en etanol (10 ml). Después de 2 h a 0 °C se succionó el residuo generado y se lavó tres veces con agua
15 (respectivamente 50 ml) y con éter de petróleo (50 ml). El residuo aún húmedo se disolvió en DMF (46 ml) y se añadió gota a gota en una disolución de 9,5 g (33,07 mmoles) de acetato de 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida (Ejemplo 28A) en DMF (46 ml) y trietilamina (5,76 ml) a exactamente 85 °C. A continuación se agitó posteriormente durante 4 h a 100 °C y se dejó enfriar durante la noche hasta TA. La mezcla se vertió sobre agua (480 ml) y se agitó durante 1 h a TA. Después succionar el residuo se lavó posteriormente este
20 dos veces con agua (respectivamente 100 ml) y dos veces con metanol (respectivamente 50 ml), y a continuación se secó a alto vacío.

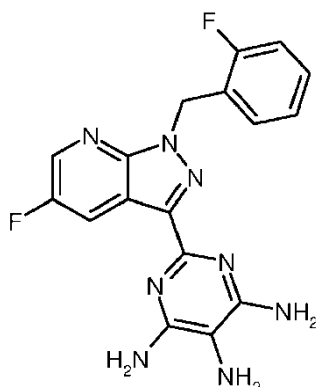
Rendimiento: 9,6 g (59 % del teórico)

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,21$ min

MS (ESIpos): $m/z = 458 (M+H)^+$

25 Ejemplo 30A

2-[5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-4,5,6-triamina



5 En DMF (800 ml) se dispusieron 39,23 g (85,75 mmoles) del compuesto del Ejemplo 29A y a continuación se añadieron 4 g de paladio (al 10 % sobre carbón). Se hidrogenó con agitación durante la noche a presión normal de hidrógeno. La preparación se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó posteriormente con un poco de DMF y después con un poco de metanol y se concentró hasta sequedad. El residuo se mezcló con éster etílico de ácido acético y se agitó vigorosamente, se succionó el residuo, se lavó posteriormente con éster etílico de ácido acético y diisopropil éter y se secó sobre Sicapent a alto vacío.

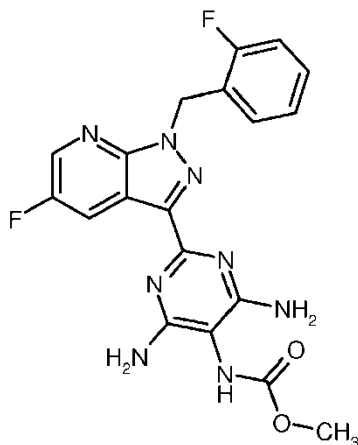
Rendimiento: 31,7 g (100 % del teórico)

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,81$ min

10 MS (ESIpos): $m/z = 369$ (M+H)⁺

Ejemplo 31A

{4,6-Diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il] pirimidin-5-il}carbamato de metilo



15 En piridina (600 ml) se dispusieron 31,75 g (86,20 mmoles) del compuesto del Ejemplo 30A bajo argón y se enfrió hasta 0 °C. A continuación se añadió gota a gota una disolución de 6,66 ml (86,20 mmoles) de éster metílico de ácido clorofórmico en diclorometano (10 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h a 0 °C. Después se llevó la mezcla de reacción hasta TA, se concentró a vacío y se codestiló varias veces con tolueno. El residuo se mezcló con agua/etanol y después se succionó a través de una frita y a continuación se lavó con etanol y éster etílico de ácido acético. A continuación se mezcló el residuo de nuevo con dietil éter, se aspiró y a continuación se secó a alto vacío.

20

Rendimiento: 24,24 g (65 % del teórico)

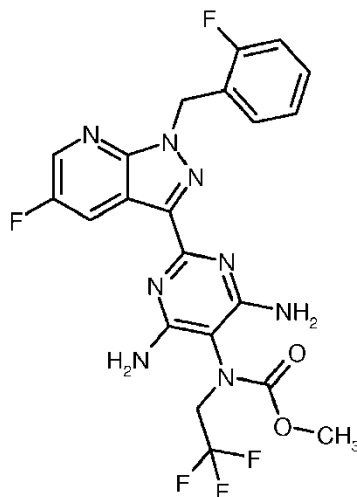
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,79$ min

MS (ESIpos): $m/z = 427$ (M+H)⁺

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,62$ (s a, 3H), 5,79 (s, 2H), 6,22 (s a, 4H), 7,10 - 7,19 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,67 (s a, 0,2H), 7,99 (s a, 0,8H), 8,66 (m, 1H), 8,89 (d, 1H).

Ejemplo 32A

{4,6-Diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de metilo



5

Se suspendieron 3,470 g (8,138 mmoles) del compuesto del Ejemplo 31A en 35 ml de THF, se mezclaron a 0 °C con 358 mg (8,952 mmoles) de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral) y se agitó durante 90 min a 0 °C, formándose una disolución. Se añadieron 2,519 g (8,952 mmoles) de 2,2,2-trifluoroetiltriclorometansulfonato y la mezcla se agitó durante 48 h a TA. A continuación se mezcló con agua y se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se recogió en éster etílico de ácido acético, la fase orgánica se lavó dos veces con agua y se secó sobre sulfato de sodio. Se obtuvieron 5,005 g del compuesto objetivo (79 % d. t., pureza según HPLC 65 %). 250 mg del residuo se purificaron por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua, gradiente 30:70 → 90:10).

10

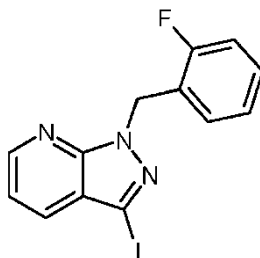
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,97$ min; MS (EIpos): $m/z = 509$ $[M+H]^+$.

15

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,63 (s, 3H), 4,06-4,15 (m, 2H), 5,80 (s, 2H), 6,46 (s a, 4H) 7,11-7,15 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,91 (dd, 1H).

Ejemplo 33A

1-(2-Fluorobencil)-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



En analogía al Ejemplo 24A se hicieron reaccionar 25,00 g (102,031 mmoles) de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (síntesis descrita en el documento WO 2006/130673, esquema D) con 21,21 g (112,234 mmoles) de bromuro de 2-fluorobencilo. Se obtuvieron 34,49 g del compuesto del título (95 % d. t.).

20

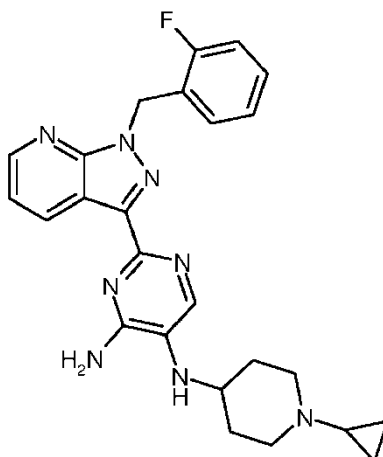
CL-MS (Método 2): $R_t = 1,16$ min; MS (ESIpos): $m/z = 354$ $(M+H)^+$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 5,74$ (s, 2H), 7,13-7,24 (m, 3H), 7,32 - 7,37 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H), 8,65 (dd, 1H).

25

Ejemplo 34A

N^5 -(1-Ciclopropilpiperidin-4-il)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-4,5-diamina

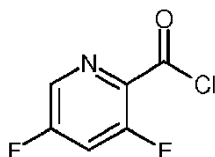


Se dispusieron 200 mg (0,596 mmoles) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-4,5-diamina (síntesis descrita en el documento US2004/67937; Ejemplo V) en metanol (16 ml), se mezcló con 75 μ l (1,312 mmoles) de ácido acético y a continuación se añadieron 182 mg (1,312 mmoles) de 1-ciclopropil-4-piperidinona. Después de 15 min de agitación a TA se añadieron 104 mg (1,67 mmoles) de cianoborohidruro de sodio y se agitó durante 2,5 h a TA. A continuación se añadieron en el plazo de 2 días tres veces las cantidades indicadas anteriormente de reactivos (1-ciclopropil-4-piperidinona, ácido acético, cianoborohidruro de sodio), para conseguir una conversión en su mayor parte completa. Después se mezcló con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml) y se agitó vigorosamente durante 10 min. A continuación se extrajo con agua y éster etílico de ácido acético. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y después se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente). Se obtuvieron 165 mg del compuesto del título (60 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,60$ min; MS (Elpos): $m/z = 459$ $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 35A

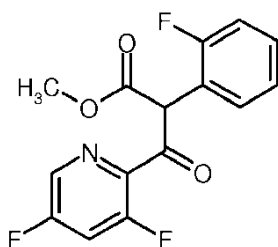
Cloruro de 3,5-difluoropiridin-2-carbonilo



Una suspensión de 5,00 g (31,4 mmoles) de ácido 3,5-difluoropiridin-2-carboxílico en cloruro de tionilo (21 ml) se calentó durante 5 h a reflujo. La disolución se concentró, el residuo se recogió dos veces en un poco de tolueno y se concentró de nuevo. Se obtuvieron 3,80 g de un sólido, que se hizo reaccionar de forma directa adicionalmente sin purificación adicional.

Ejemplo 36A

3-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-2-(2-fluorofenil)-3-oxopropanoato de metilo



En THF (30 ml) se dispusieron bajo argón 21,4 ml (21,4 mmoles) de hexametildisilazida de litio (1,0 M en THF) y se

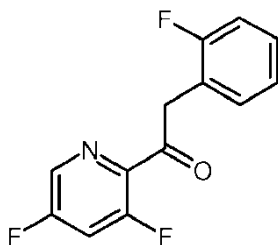
añadió gota a gota a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ una disolución de 3,00 g (17,8 mmoles) de éster metílico de ácido 2-fluorofenilacético en THF (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a continuación se añadió gota a gota una disolución de 3,80 g (21,4 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A en THF (15 ml). La disolución se agitó durante 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, después se llevó hasta TA y se mezcló en porciones con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se mezcló con terc-butilmetil éter, se separó por filtración el sólido y se concentró el filtrado. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano-éster etílico de ácido acético 30:1, 20:1) del residuo proporcionó 3,66 g (87 % de pureza, 57 % d. t.) del compuesto del título. El producto bruto se hizo reaccionar sin purificación adicional.

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,05\text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 310\text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,66\text{ (s, 3H)}$, $6,25\text{ (s, 1H)}$, $7,20 - 7,28\text{ (m, 4H)}$, $7,31 - 7,38\text{ (m, 1H)}$, $8,15 - 8,23\text{ (m, 1H)}$, $8,68 - 8,71\text{ (m, 1H)}$.

Ejemplo 37A

1-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-2-(2-fluorofenil)etanona



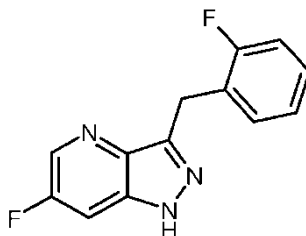
En DMSO (37 ml) se dispusieron 11,65 g (37,67 mmoles) del compuesto del Ejemplo 36A. A continuación se agregaron 2,42 g (41,44 mmoles) de cloruro de sodio así como agua (7 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ en el microondas. La mezcla de reacción se diluyó con éster etílico de ácido acético, la fase orgánica se lavó tres veces con agua así como una vez con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 9,07 g (89 % de pureza, 85 % d. t.) del compuesto del título como sólido, que se hizo reaccionar sin purificación adicional.

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,05\text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 252\text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 4,53\text{ (s, 2H)}$, $7,15 - 7,22\text{ (m, 2H)}$, $7,30 - 7,37\text{ (m, 2H)}$, $8,11 - 8,18\text{ (m, 1H)}$, $8,70 - 8,72\text{ (m, 1H)}$.

Ejemplo 38A

6-Fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina



En piridina (84 ml) se dispusieron 9,07 g (32,4 mmoles) del compuesto del Ejemplo 37A. A continuación se agregaron 8,10 g (162 mmoles) de hidrato de hidrazina así como 19,8 mg (0,162 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina y la mezcla se calentó durante 30 min a reflujo. La mezcla de reacción se diluyó a TA con éster etílico de ácido acético y se lavó cuatro veces con la disolución acuosa al 10 % de ácido cítrico. La fase orgánica se lavó a continuación con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se mezcló con terc-butilmetil éter y se separó por filtración el sólido. Este se secó a alto vacío y proporcionó 1,79 g (79 % de pureza, 18 % d. t.) del compuesto del título. El filtrado se concentró y proporcionó otros 4,86 g (61 % de pureza, 37 % d. t.) del compuesto del título. Las dos fracciones se reunieron y se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

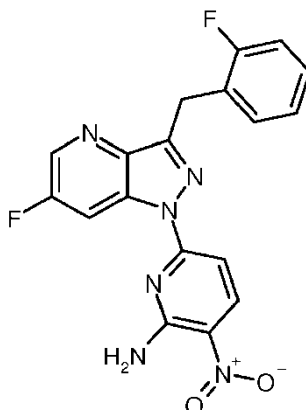
CL-MS (Método 4): $R_t = 1,87$ min

MS (ESIpos): $m/z = 246$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,33$ (s, 2H), 7,06 - 7,12 (m, 1H), 7,12 - 7,19 (m, 1H), 7,22 - 7,29 (m, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,84 - 7,89 (m, 1H), 8,48 - 8,51 (s a, 1H).

5 Ejemplo 39A

6-[6-Fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]-3-nitropiridin-2-amina



10 En dimetilformamida (4 ml) se disolvieron 192 mg (aproximadamente 0,517 mmoles) del compuesto del Ejemplo 38A, a continuación se agregaron 34,5 mg (0,862 mmoles) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) y se agitó la mezcla durante 30 min a TA. Después se agregaron 129 mg (0,744 mmoles) de 6-cloro-3-nitropiridin-2-amina y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. La mezcla se añadió sobre agua, se separó por filtración el sólido, se lavó varias veces con agua y se secó durante la noche a alto vacío. Se obtuvieron 348 mg (85 % de pureza, 84 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

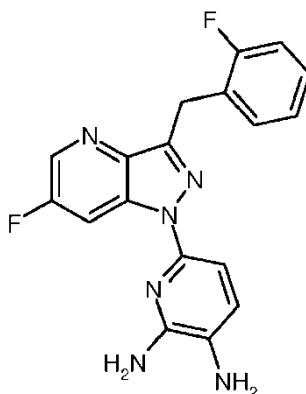
15 CL-MS (Método 2): $R_t = 1,29$ min

MS (ESIpos): $m/z = 383$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,46$ (s, 2H), 7,11 - 7,17 (m, 1H), 7,19 - 7,24 (m, 2H), 7,27 - 7,34 (m, 1H), 7,39 - 7,45 (m, 1H), 8,22 - 8,30 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,74 - 8,76 (m, 2H), 9,30 - 9,35 (m, 1H).

Ejemplo 40A

20 6-[6-Fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]piridin-2,3-diamina



25 En piridina (35 ml) se dispusieron 300 mg (0,785 mmoles) del compuesto del Ejemplo 39A, a continuación se agregaron 119 mg de paladio (al 10 % sobre carbón) y la mezcla se hidrogenó durante la noche a presión normal de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó posteriormente con etanol y se

concentró el filtrado. Se obtuvieron 219 mg (92 % de pureza, 73 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

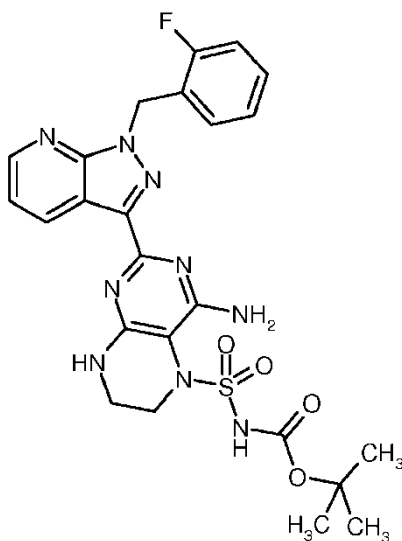
CL-MS (Método 2): $R_t = 1,05$ min

MS (ESIpos): $m/z = 353$ (M+H)⁺

5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,40$ (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,88 (m, 2H), 7,08 - 7,14 (m, 1H), 7,15 - 7,22 (m, 1H), 7,24 - 7,31 (m, 1H), 7,33 - 7,41 (m, 1H), 8,56 - 8,60 (m, 1H), 8,97 (dd, 1H).

Ejemplo 41A

({4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,8-dihidropteridin-5(6H)-il]sulfonil)carbamato de terc-butilo



10 En dimetilformamida (5 ml) se dispusieron 300 mg (0,727 mmoles) del compuesto del Ejemplo 81, a continuación se añadieron gota a gota 0,25 ml (1,45 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina y después 188 mg (0,872 mmoles) de (clorosulfonil)carbamato de terc-butilo (preparado de acuerdo con el documento US 6.313.312, preparación 83). La disolución de reacción se agitó durante la noche a TA, se separó directamente por medio de HPLC preparativa
15 (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1 % - gradiente) y se concentraron las fracciones de producto. Se obtuvieron 97 mg (al 92 %, 22 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

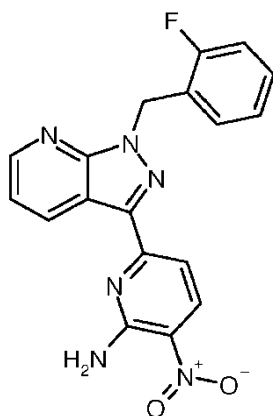
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,93$ min

MS (ESIpos): $m/z = 556$ (M+H)⁺

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,38$ (s, 9H), 3,17 - 3,28 (m, 2H), 3,47 - 3,56 (m, 2H), 5,80 (s, 2H), 6,79 - 6,92 (m, 2H), 7,08 - 7,15 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 2H), 8,58 - 8,62 (m, 1H), 8,99 - 9,04 (m, 1H).

Ejemplo 42A

6-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-3-nitropiridin-2-amina



5 En dimetilformamida (5,3 ml) se dispusieron 200 mg (0,57 mmoles) del compuesto del Ejemplo 33A bajo argón, a continuación se agregaron 0,43 ml (0,85 mmoles) de hexabutildiestaño así como 160 mg (0,92 mmoles) de 6-cloro-3-nitropiridin-2-amina y la mezcla de reacción se lavó durante 10 min con argón. A continuación se añadieron 231 mg (0,28 mmoles) de complejo de [1,1'-bis-(difenilfosfina)-ferrocen]-dicloropaladio(II)-diclorometano (1:1) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 110 °C. Después se enfrió hasta TA, se mezcló con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo tres veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó en diclorometano-metanol (1:1), se separó por filtración el sólido y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 95 mg (54 % de pureza, 15 % d. t.) del compuesto del título. El filtrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano-éster etílico de ácido acético, 20:1) y se concentraron las fracciones de producto. El residuo se suspendió en metanol, se separó por filtración el sólido y se obtuvieron después de secado a alto vacío otros 30 mg (15 % d. t.) del compuesto del título como sólido. Las fracciones se reunieron y se hicieron reaccionar sin purificación adicional (pureza aproximadamente 60 %).

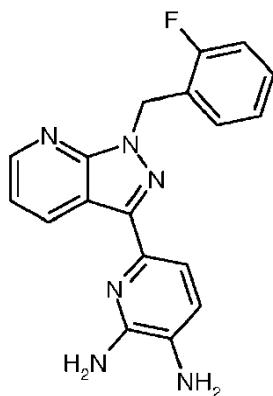
15 CL-MS (Método 2): $R_t = 1,21$ min

MS (ESIpos): $m/z = 365$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,46$ (s, 2H), 7,11 - 7,17 (m, 1H), 7,19 - 7,24 (m, 2H), 7,27 - 7,34 (m, 1H), 7,39 - 7,45 (m, 2H), 8,22 - 8,30 (m, 2H), 8,55 (d, 1H), 8,74 - 8,76 (m, 1H), 9,30 - 9,35 (m, 1H).

Ejemplo 43A

20 6-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]piridin-2,3-diamina



25 En piridina (149 ml) se dispusieron 1,22 g (aproximadamente 3,34 mmoles, pureza aproximadamente 60 %) del compuesto del Ejemplo 42A y a continuación se agregaron 505 mg (0,47 mmoles) de paladio (al 10 % sobre carbón). La mezcla se hidrogenó durante la noche a TA bajo presión normal de hidrógeno. A continuación se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se lavó posteriormente la torta del filtro con metanol. El filtrado se concentró, se mezcló con metanol y se separó por filtración el sólido. El filtrado se concentró en evaporador rotatorio, el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano-éster etílico de ácido acético 5:1, 3:1) y se concentraron las fracciones de producto. Se obtuvieron 491 mg (44 % d. t.) del compuesto del título.

30

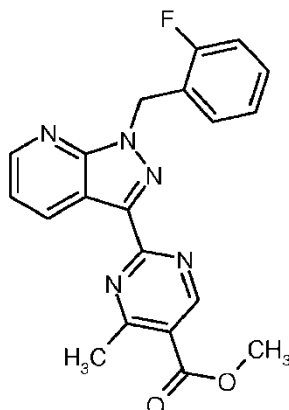
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,74$ min

MS (ESIpos): $m/z = 335$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,95$ (m, 2H), 5,64 (m, 2H), 5,73 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,09 - 7,14 (m, 2H), 7,16 - 7,28 (m, 3H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 8,55 (dd, 1H), 9,06 (dd, 1H).

5 Ejemplo 44A

2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-metilpirimidin-5-carboxilato de metilo



10 En metanol (10 ml) se dispusieron 2,00 g (6,54 mmoles) del compuesto del Ejemplo 5A y se agregó una disolución de 6,5 ml de hidróxido de sodio 1 M en metanol (10 ml). A continuación se añadieron gota a gota 1,03 g (6,54 mmoles) de (2E)-2-(metoximetil)-3-oxobutanoato de metilo (Russ. J. Org. Chem. 2003, 39, 273) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. A continuación se agregaron otros 6,5 ml de hidróxido de sodio 1 M en metanol así como 2,06 g (13,08 mmoles) de (2E)-2-(metoximetil)-3-oxobutanoato de metilo y la mezcla se agitó de nuevo durante la noche a TA. Después se concentró la disolución de reacción hasta la mitad del volumen y se mezcló con terc-butilmetil éter, precipitando un sólido. Este se separó por filtración, se lavó con agua así como terc-butilmetil éter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,68 g (68 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

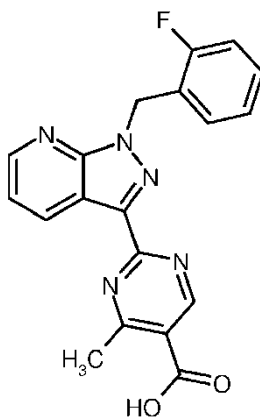
CL-MS (Método 2): $R_t = 1,17$ min

MS (ESIpos): $m/z = 378$ (M+H)⁺

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,86$ (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,91 (s, 2H), 7,13 - 7,19 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,34 - 7,41 (m, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 1H), 8,69 - 8,74 (m, 1H), 8,93 - 8,99 (m, 1H), 9,22 (s, 1H).

Ejemplo 45A

Ácido 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-metilpirimidin-5-carboxílico



25 En tetrahidrofurano (10 ml) se dispusieron 830 mg (2,20 mmoles) del compuesto del Ejemplo 44A, se mezcló con

4,40 ml (4,40 mmoles) de disolución acuosa de hidróxido de litio (1,0 M) y se agitó la suspensión durante 90 min a TA. A continuación se concentró la disolución ahora clara y se repartió el residuo entre éster etílico de ácido acético y agua. La fase acuosa se ajustó a pH < 7 con ácido clorhídrico 1 M, precipitando un sólido. Este se separó por filtración, se lavó con agua así como terc-butilmetil éter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 710 mg (89 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

5

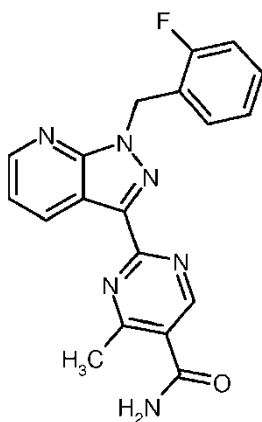
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,99$ min

MS (ESIpos): $m/z = 364$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,85$ (s, 3H), 5,90 (s, 2H), 7,13 - 7,19 (m, 1H), 7,20 - 7,27 (m, 2H), 7,33 - 7,41 (m, 1H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 8,68 - 8,72 (m, 1H), 8,93 - 8,98 (m, 1H), 9,17 (s, 1H).

10 Ejemplo 46A

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-metilpirimidin-5-carboxamida



Bajo argón se dispusieron 250 mg (0,688 mmoles) del compuesto del Ejemplo 45A en dimetilformamida (3,8 ml). A continuación se agregaron 145 mg (0,757 mmoles) de EDC así como 116 mg (0,757 mmoles) de HOBt y por último se añadieron 77 μ l (1,03 mmoles) de disolución acuosa de amoníaco (al 25 %). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA y después se diluyó con éster etílico de ácido acético. La fase orgánica se lavó respectivamente una vez con agua así como disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en evaporador rotatorio. El residuo se mezcló con terc-butilmetil éter, se separó por filtración el sólido y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 171 mg (66 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

15

20

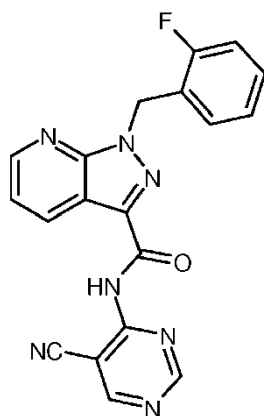
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,88$ min

MS (ESIpos): $m/z = 363$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,70$ (s, 3H), 5,89 (s, 2H), 7,13 - 7,18 (m, 1H), 7,19 - 7,27 (m, 2H), 7,34 - 7,41 (m, 1H), 7,46 (dd, 2H), 7,78 (s a, 1H), 8,13 (s a, 1H), 8,67 - 8,71 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,91 - 8,95 (m, 1H).

25 Ejemplo 47A

N-(5-Cianpirimidin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida



5 A TA se dispusieron 39,4 g (145 mmoles) de ácido 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico (preparación descrita en el documento US2010/004235, página 27) y a continuación se agregó cloruro de tionilo (370 ml). La suspensión se calentó durante 2 h a reflujo y la disolución ahora clara se concentró a vacío. Del cloruro de ácido así preparado se dispusieron 100 mg (0,345 mmoles) en piridina (1,0 ml) y a continuación se agregaron 41,5 mg (0,345 mmoles) de 4-amino-5-cianopirimidina en porciones. La mezcla se agitó durante 7 h a TA y se dejó reposar durante la noche. A continuación se eliminaron los componentes volátiles a alto vacío, se separó el residuo por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) y se concentraron las fracciones de producto. Se obtuvieron 30 mg (23 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

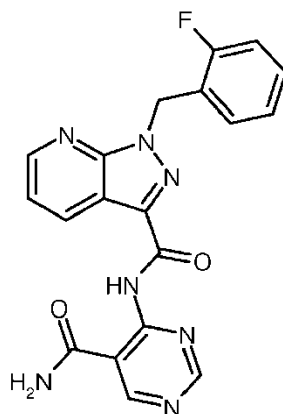
10 CL-MS (Método 1): $R_t = 2,06$ min

MS (ESIpos): $m/z = 374$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5,91$ (s, 2H), 7,14 - 7,20 (m, 1H), 7,22 - 7,33 (m, 2H), 7,35 - 7,42 (m, 1H), 7,49 - 7,54 (m, 1H), 8,57 - 8,62 (m, 1H), 8,73 - 8,77 (m, 1H), 9,28 (d, 2H), 11,64 (s, 1H).

Ejemplo 48A

15 N-(5-Carbamoilpirimidin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida



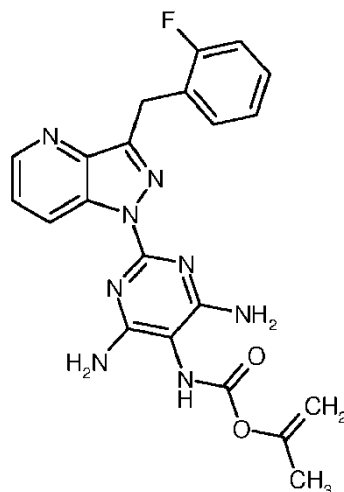
20 En ácido sulfúrico conc. (2,0 ml) se introdujeron 581 mg (1,56 mmoles) del compuesto del Ejemplo 47A a 0 °C en porciones y la mezcla se agitó posteriormente durante 30 min. A continuación se añadió la disolución sobre hielo y se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se mezcló con éster etílico de ácido acético, se separó por filtración el sólido y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 246 mg (40 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

CL-MS (Método 3): $R_t = 0,92$ min

MS (ESIpos): $m/z = 392$ (M+H)⁺.

25 **Ejemplo 49A**

{4,6-Diamino-2-[3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}carbamato de prop-1-en-2-ilo



5 En piridina (5,4 ml) se dispusieron 540 mg (1,54 mmoles) de 2-[3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-4,5,6-triamina (Ejemplo 2A) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. A continuación se añadieron gota a gota 223 mg (1,85 mmoles) de éster propenílico de ácido clorofórmico y se agitó la mezcla durante 5 min más a 0 °C así como 1 h a TA. A continuación se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo tres veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron con evaporador rotatorio. El residuo se agitó con terc-butilmetil éter, se filtró y secó durante 2 h a 40 °C a alto vacío. Se obtuvieron 335 mg (79 % de pureza, 39 % d. t.) del compuesto del título como sólido. El producto bruto se hizo
10 reaccionar sin purificación adicional.

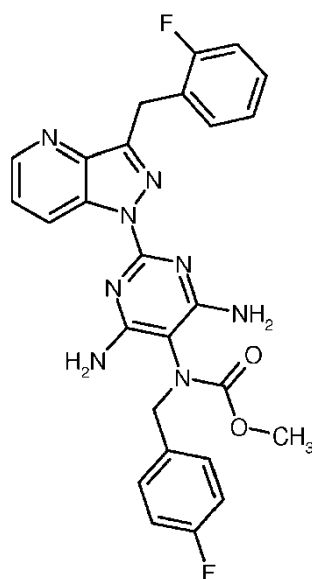
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,87$ min

MS (ESIpos): $m/z = 435$ (M+H)⁺.

Ejemplo 50A

{4,6-Diamino-2-[3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}(4-fluorobencil)carbamato de metilo

15



20 En tetrahidrofurano (10,0 ml) se dispusieron bajo argón 100 mg (0,245 mmoles) de {4,6-diamino-2-[3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il}carbamato de metilo (preparación descrita en el documento WO 2008/031513, Ejemplo 9) y la suspensión se enfrió hasta 0 °C. A continuación se añadieron 9,8 mg (0,245 mmoles) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) y se agitó la mezcla durante 30 min más a 0 °C. Después se añadieron gota a gota 30,5 μ l (0,245 mmoles) de bromuro de 4-fluorobencilo y se agitó la mezcla de reacción a TA

durante la noche. A continuación se diluyó la mezcla de reacción con éster etílico de ácido acético, la fase orgánica se lavó dos veces con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en evaporador rotatorio. El residuo se separó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) y se concentraron las fracciones de producto. Se

5

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,03$ min

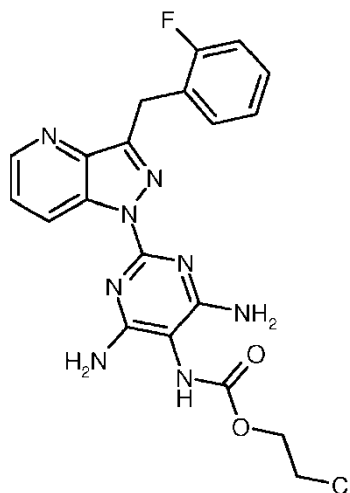
MS (ESIpos): $m/z = 517$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,60$ (s, 2H), 3,75 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,59 (m, 2H), 6,34 (s a, 4H), 7,01 - 7,13 (m, 3H), 7,13 - 7,21 (m, 1H), 7,22 - 7,35 (m, 2H), 7,36 - 7,44 (m, 2H), 7,44 - 7,50 (m, 1H), 8,56 - 8,61 (m, 1H), 9,11 (d, 1H).

10

Ejemplo 51A

{4,6-Diamino-2-[3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-5-il]carbamato de 2-cloroetilo



15 El compuesto se preparó a partir de 100 mg (0,285 mmoles) de 2-[3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-4,5,6-triamina (Ejemplo 2A) y 38 μ l (0,371 mmoles) de 2-cloroetanol de acuerdo con las instrucciones para el Ejemplo 6A. Se obtuvieron 140 mg (91 % de pureza, 98 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

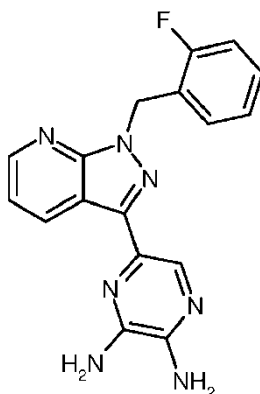
CL-MS (Método 4): $R_t = 1,75$ min

MS (ESIpos): $m/z = 457$ (M+H)⁺.

20

Ejemplo 52A

5-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirazin-2,3-diamina



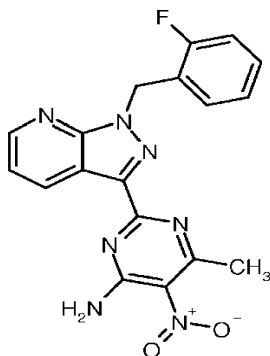
En 1,4-dioxano (11 ml) se dispusieron 425 mg (1,20 mmoles) del compuesto del Ejemplo 33A bajo argón y la mezcla de reacción se lavó durante 10 min con argón. Después se agregaron 0,91 ml (1,80 mmoles) de hexabutildiestaño así como 250 mg (1,32 mmoles) de 2,3-diamino-5-brompirazina. A continuación se añadieron 422 mg (0,60 mmoles) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y se calentó la mezcla de reacción durante la noche a reflujo. Después se enfrió hasta TA, la mezcla se filtró a través de Celite y se concentró el filtrado. El residuo se mezcló con metanol, se separó por filtración el sólido y se desechó. El filtrado se recogió en metanol-diclorometano, se absorbió sobre tierras de diatomeas y se purificó sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano-éster etílico de ácido acético 2:1, 1:1). Se obtuvieron 151 mg (31 % de pureza, 11 % d. t.) del compuesto del título. El producto bruto se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación adicional.

10 CL-MS (Método 3): $R_t = 0,91$ min

MS (ESIpos): $m/z = 336$ (M+H)⁺

Ejemplo 53A

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-metil-5-nitropirimidin-4-amina



15

En 1,4-dioxano (37,5 ml) se dispusieron 1,50 g (4,25 mmoles) del compuesto del Ejemplo 33A bajo argón y la mezcla de reacción se lavó durante 10 min con argón. Después se agregaron 3,22 ml (6,37 mmoles) de hexabutildiestaño así como 881 mg (4,67 mmoles) de 2-cloro-6-metil-5-nitropirimidin-4-amina. A continuación se añadieron 1,49 g (2,12 mmoles) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y se calentó la mezcla de reacción durante la noche a reflujo. Después se enfrió hasta TA, la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó posteriormente con metanol. El sólido formado se separó por filtración y se desechó. El filtrado restante se concentró, se mezcló con éster etílico de ácido acético, se separó por filtración el sólido generado y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 640 mg (69 % de pureza, 27 % d. t.) del compuesto del título. El producto bruto se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación adicional.

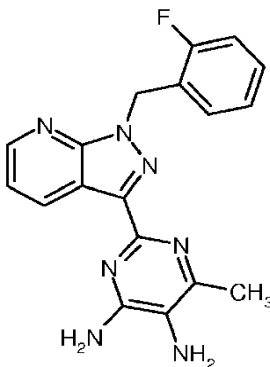
20

25 CL-MS (Método 2): $R_t = 1,09$ min

MS (ESIpos): $m/z = 380$ (M+H)⁺

Ejemplo 54A

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-metilpirimidin-4,5-diamina



30

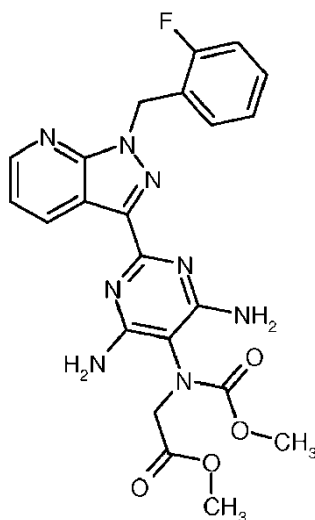
5 En piridina (25 ml) se dispusieron 592 mg (1,56 mmoles) del compuesto del Ejemplo 53A y a continuación se agregaron 133 mg (0,125 mmoles) de paladio (al 10 % sobre carbón). La mezcla se agitó durante la noche a presión normal de hidrógeno. A continuación se filtró la suspensión a través de Celite y se lavó posteriormente la torta del filtro con metanol. El filtrado se concentró, se mezcló con metanol, se filtró y se concentró de nuevo. El residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 396 mg del compuesto del título (80 % de pureza, 45 % d. t.), que se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

CL-MS (Método 3): $R_t = 0,86$ min

MS (ESIpos): $m/z = 350$ (M+H)⁺

Ejemplo 55A

10 N-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il]-N-(metoxicarbonil)glicinato de metilo



15 En tetrahidrofurano (50 ml) se mezclaron 3,00 g (7,346 mmoles) del compuesto del Ejemplo 11A enfriado hasta 0 °C y con 7,346 ml (7,346 mmoles) de disolución de amida de bis-(trimetilsilil)de sodio (1,0 M en tetrahidrofurano). A continuación se añadieron gota a gota con agitación 0,695 ml (7,346 mmoles) de Éster metílico de ácido bromoacético y se dejaron durante 20 min más a 0 °C. Después se agitó durante la noche a TA. Entonces se interrumpió la preparación con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces más con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se obtuvieron 3,68 g (100 % d. t.) del compuesto del título. El producto bruto se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación adicional.

20

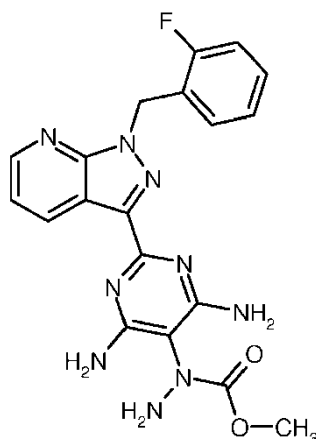
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,83$ min

MS (ESIpos): $m/z = 481$ (M+H)⁺

Ejemplo 56A

25 1-{4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}hidrazincarboxilato de metilo

25



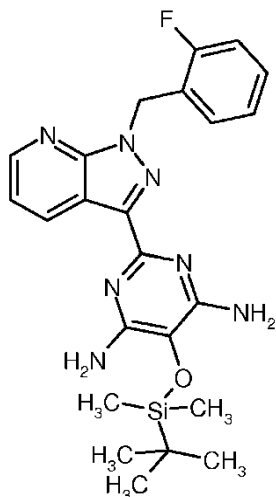
Se dispusieron 500 mg (1,224 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 11A en 12,5 ml de tetrahidrofurano a 0 °C. Entonces se añadieron gota a gota 1,224 ml de una disolución 1 M de amida bis-(trimetilsilil)sodio en tetrahidrofurano y se agitó durante 20 min más a 0 °C. Entonces se añadieron 334 mg (1,836 mmoles) de O-(4-nitrobenzoi)hidroxilamina y se agitó durante 2 h a TA. A continuación se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente). Las fracciones que contienen producto concentradas, reunidas se purificaron de nuevo por medio de cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano-metanol 100:1). Por último se purificaron las fracciones que contienen producto concentradas, reunidas de la purificación sobre gel de sílice de nuevo por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente). Se obtuvieron 79 mg del compuesto del título (14 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,71$ min; MS (ESIpos): $m/z = 424$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,55 (s, 2,3H), 3,68 (s, 0,7H), 5,02 (s a, 2H), 5,80 (s, 2H), 6,37 (s a, 4H) 7,09-7,15 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 2H), 8,60 (dd, 1H), 9,04 (dd, 1H).

15 Ejemplo 57A

5-[[Terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-4,6-diamina



Se dispusieron 1,245 g (4,075 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 5A en 10 ml de terc-butanol y se mezclaron con 548 mg (4,890 mmoles) de terc-butilato de potasio. Entonces se añadieron 800 mg (4,075 mmoles) de [terc-butil(dimetil)silil]oxi}malononitrilo (Journal of Organic Chemistry; 55, 1990; 4515 - 4516) en 6 ml de terc-butanol y se calentó durante la noche a reflujo. Después de enfriar se mezcló la mezcla de reacción con éster etílico de ácido acético y agua y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético y las fases orgánicas reunidas se lavaron una vez con agua y una vez con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano-éster etílico de ácido acético). Se obtuvieron

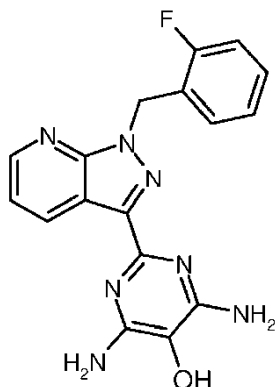
450 mg del compuesto del título (pureza 73 %, 23 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,11$ min; MS (ESIpos): $m/z = 466$ (M+H)⁺

Ejemplo 58A

4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-ol

5



10

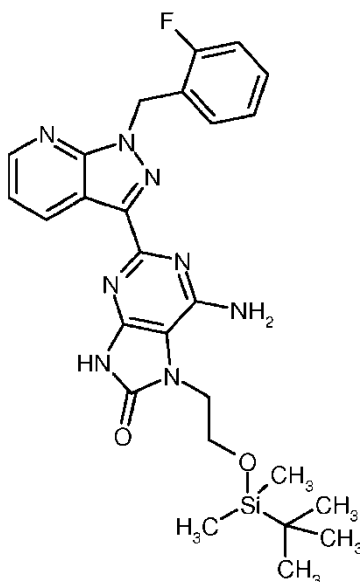
Se dispusieron 447 mg (0,96 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 57A en 10 ml de tetrahidrofurano y se mezclaron con 6 ml de ácido clorhídrico 3 M. Al día siguiente se concentró hasta sequedad y el residuo con se mezcló con acetonitrilo, agua y dimetilformamida. El precipitado se separó por filtración y se lavó posteriormente con acetonitrilo. Se obtuvieron 159 mg del compuesto del título (pureza 92 %, 43 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,71$ min; MS (ESIpos): $m/z = 352$ (M+H)⁺

Ejemplo 59A

6-Amino-7-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

15



20

Se mezclaron 186 mg (0,442 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 en 3 ml de dimetilformamida con 47 mg (0,686 mmoles) de imidazol y 100 mg (0,664 mmoles) de cloruro de terc-butildimetilsililo. Después se agitó durante 2 h a TA. A continuación se mezcló la preparación con éster etílico de ácido acético y se extrajo con ácido clorhídrico 0,1 M. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua, disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y entonces con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron

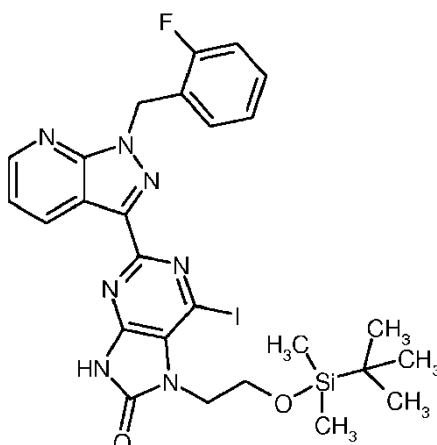
hasta sequedad. Se obtuvieron 243 mg del compuesto del título (94 % de pureza, 96 % d. t.), que se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,20$ min; MS (ESIpos): $m/z = 535$ (M+H)⁺

5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,00 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 3,91 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,76 (s, 2H), 7,25-7,37 (m, 3H), 7,46-7,51 (m, 2H), 8,75 (dd, 1H), 9,15 (dd, 1H), 11,76 (s a, 1H).

Ejemplo 60A

7-(2-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-yodo-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

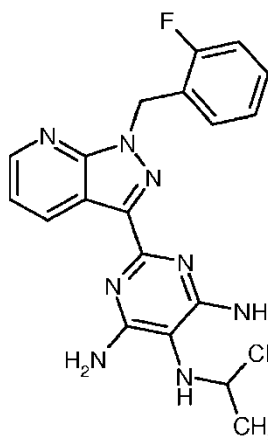


10 Se hicieron reaccionar 241 mg (0,423 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 59A en analogía a las instrucciones descritas en el Ejemplo 101. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/ metanol). Se obtuvieron 232 mg del compuesto del título (46 % de pureza, 80 % d. t.), que se han utilizado sin purificación adicional en la etapa siguiente.

15 CL-MS (Método 2): $R_t = 1,45$ min; MS (ESIpos): $m/z = 646$ (M+H)⁺

Ejemplo 61A

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-N⁵-isopropilpirimidin-4,5,6-triamina



20 A una disolución de metanol (20,0 ml) así como 180 μ l de ácido acético se le añadieron 500 mg (1,427 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A, a continuación se agregaron 231 μ l de acetona y la mezcla se agitó durante 15 min. Después se agregaron 251 mg (4,00 mmoles) de cianoborohidruro de sodio y se agitó la mezcla de reacción durante la noche adicionalmente a TA. A continuación se agregó disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se agitó durante 30 min más. Después se concentró la mezcla y el residuo se recogió en éster etílico de ácido acético.

La fase orgánica se lavó dos veces con agua así como una vez con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 517 mg (92 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,84$ min

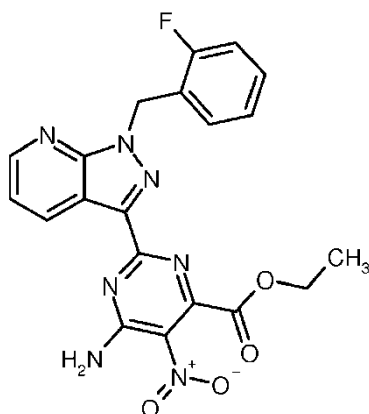
5 MS (Elpos): $m/z = 393$ (M+H)⁺.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,05 (d, 6H), 3,11 - 3,19 (m, 2H), 5,77 (s, 2H), 5,99 (s, 4H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,29 - 7,38 (m, 2H), 8,57 - 8,60 (m, 1H), 9,03 - 9,08 (m, 1H).

Ejemplo 62A

6-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-nitropirimidin-4-carboxilato de etilo

10



15

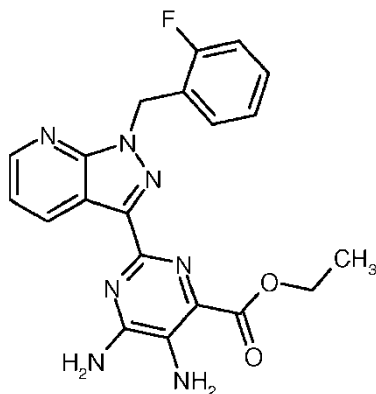
20

En dioxano (100 ml) se dispusieron 3,85 g (10,91 mmoles) del compuesto del Ejemplo 24A bajo argón y la mezcla de reacción se lavó con argón. A continuación se agregaron 8,27 ml (16,36 mmoles) de hexabutildiestaño así como 2,96 g (12,00 mmoles) de 6-amino-2-cloro-5-nitropirimidin-4-carboxilato de etilo (preparado de acuerdo con J. Chem. Res. 1989, 2086-2097). Después se añadieron 3,83 g (5,45 mmoles) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 100 °C. Después se enfrió la mezcla hasta TA, se filtró a través de Celite y el residuo se lavó posteriormente con metanol. El filtrado se concentró, el residuo se agitó con éster etílico de ácido acético y se separó por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente). Se obtuvieron 1,36 g (71 % de pureza, 14 % d. t.) de producto bruto, que se hizo reaccionar sin purificación adicional.

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,13$ min; MS (ESIpos): $m/z = 438$ [M+H]⁺.

Ejemplo 63A

5,6-Diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-4-carboxilato de etilo



25

En piridina (9 ml) se dispusieron 130 mg (0,30 mmoles) del compuesto del Ejemplo 62A y a continuación se

agregaron 25 mg de paladio (al 10 % sobre carbón). La mezcla se hidrogenó durante la noche a TA bajo presión normal de hidrógeno. A continuación se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se lavó posteriormente la torta del filtro con metanol. El filtrado se concentró, el residuo se mezcló con metanol y se separó por filtración el sólido. El filtrado se concentró en evaporador rotatorio y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 51 mg (83 % de pureza, 36 % d. t.) del compuesto del título, que se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

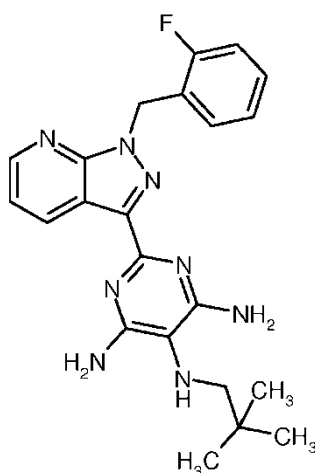
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,98$ min

MS (ESIpos): $m/z = 408$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,40 (t, 3H), 4,36 (c, 2H), 5,79 (s, 2H), 6,61 - 6,66 (m, 2H), 7,08 - 7,16 (m, 2H), 7,20 - 7,28 (m, 3H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 8,58 - 8,62 (m, 1H), 9,02 - 9,06 (m, 1H).

10 Ejemplo 64A

N⁵-(2,2-Dimetilpropil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-4,5,6-triamina



A una disolución de metanol (20,0 ml) así como 180 μ l de ácido acético se le añadieron 500 mg (1,43 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A, a continuación 349 μ l (3,14 mmoles) de pivalaldehído y la mezcla se agitó durante 15 min a TA. Después se agregaron 251 mg (4,00 mmoles) de cianoborohidruro de sodio y se agitó la mezcla de reacción durante la noche adicionalmente a TA. A la mezcla de reacción se le agregaron entonces 349 μ l más de pivalaldehído, 180 μ l de ácido acético así como 251 mg de cianoborohidruro de sodio y se agitó durante la noche a TA. Después se agregaron de nuevo 349 μ l de pivalaldehído, 180 μ l de ácido acético así como 251 mg de cianoborohidruro de sodio y se agitó con posterioridad adicionalmente durante la noche a TA. A continuación se agregó disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se agitó durante 30 min más. Después se concentró la mezcla y el residuo se recogió en éster etílico de ácido acético. La fase orgánica se lavó dos veces con agua así como una vez con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se mezcló con terc-butilmetil éter, se filtró, se lavó con terc-butilmetil éter y a continuación se secó a alto vacío. Se obtuvieron 447 mg (88 % de pureza, 66 % d. t.) del compuesto del título, que se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

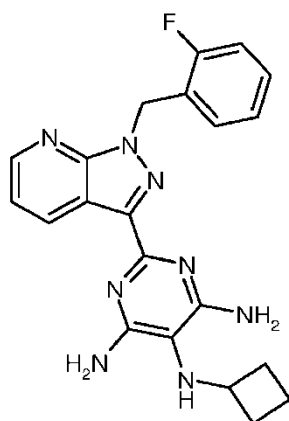
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,96$ min

MS (EIpos): $m/z = 421$ (M+H)⁺.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,96 (s, 9H), 3,30 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 5,97 (s, 4H), 7,10 - 7,15 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 2H), 8,57 - 8,61 (m, 1H), 9,02 - 9,07 (m, 1H).

Ejemplo 65A

N⁵-Ciclobutil-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-4,5,6-triamina



5 A una disolución de metanol (20,0 ml) así como 180 μ l de ácido acético se le añadieron 500 mg (1,43 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A, a continuación se agregaron 237 μ l (3,14 mmoles) de ciclobutanona y la mezcla se agitó durante 15 min a TA. A continuación se agregaron 251 mg (4,00 mmoles) de cianoborohidruro de sodio y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. Después se agregó disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se agitó durante 30 min más. A continuación se concentró la mezcla y el residuo se recogió en éster etílico de ácido acético. La fase orgánica se lavó dos veces con agua así como una vez con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se mezcló con ciclohexano/éster etílico de ácido acético, se separó por filtración el sólido, se lavó con éster etílico de ácido acético y a continuación se secó a alto vacío. Se obtuvieron 134 mg (22 % d. t.) del compuesto del título como sólido de color amarillo. Concentrar las aguas madre proporcionó 285 mg más (76 % de pureza, 38 % d. t.) del compuesto del título.

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,88$ min

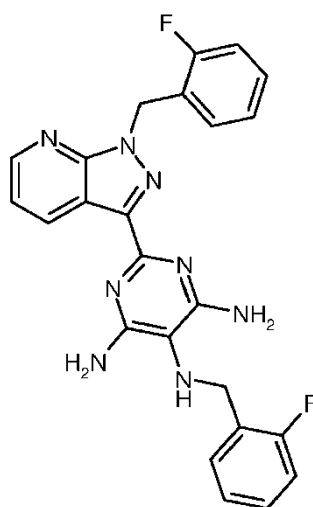
MS (Elpos): $m/z = 405$ (M+H)⁺.

15 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,38 - 1,62 (m, 2H), 1,84 - 1,96 (m, 2H), 2,01 - 2,11 (m, 2H), 3,45 - 3,56 (m, 1H), 3,68 (d, 1H), 5,77 (s, 2H), 6,00 (s, 4H), 7,09 - 7,15 (m, 2H), 7,20 - 7,26 (m, 1H), 7,29 - 7,38 (m, 2H), 8,57 - 8,61 (m, 1H), 9,02 - 9,07 (m, 1H).

Ejemplo 66A

N⁵-(2-Fluorobencil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-4,5,6-triamina

20



25 A una disolución de metanol (20,0 ml) así como 180 μ l de ácido acético se le añadieron 500 mg (1,43 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A, a continuación se agregaron 333 μ l (3,14 mmoles) de 2-fluorobenzaldehído y se agitó la mezcla durante 15 min a TA. A continuación se agregaron 251 mg (4,00 mmoles) de cianoborohidruro de sodio y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. Después se agregó disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se agitó durante 30 min más. A continuación se concentró la mezcla y el residuo se recogió en éster

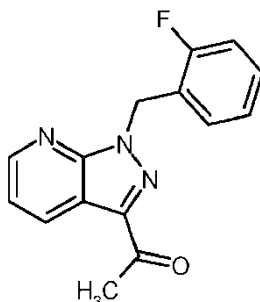
5 etílico de ácido acético. La fase orgánica se lavó dos veces con agua así como una vez con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se mezcló con ciclohexano/éster etílico de ácido acético, se separó por filtración el sólido, se lavó con éster etílico de ácido acético y a continuación se secó a alto vacío. Se obtuvieron 267 mg (82 % de pureza, 34 % d. t.) del compuesto del título como sólido. Concentrar las aguas madre proporcionó 490 mg más (53 % de pureza, 40 % d. t.) del compuesto del título. El producto bruto (82 % de pureza) se hizo reaccionar sin purificación adicional.

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,90$ min

MS (Elpos): $m/z = 459$ (M+H)⁺.

Ejemplo 67A

10 1-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]etanona

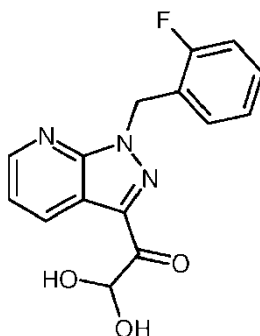


15 Bajo atmósfera de argón se disolvieron 20 g (79,285 mmoles) del compuesto del Ejemplo 3A en 250 ml de éter y se mezclaron con agitación enérgica con 40 ml (120.000 mmoles) de una disolución 3 N de yoduro de metilmagnesio en dietil éter. Se agitó durante 1 h a TA y se añadieron de nuevo 20 ml (60.000 mmoles) de una disolución 3 N de yoduro de metilmagnesio en dietil éter. La mezcla de reacción se hirvió durante 20 h bajo reflujo y a continuación se añadió sobre una mezcla de 400 ml de terc-butilmetil éter, 400 ml de agua helada y 400 ml de ácido clorhídrico 1 N. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo una vez con terc-butilmetil éter. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 20,95 g (pureza 94 %, 20 92 % d. t.) del compuesto del título. El producto bruto se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación adicional.

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,08$ min; MS (Elpos): $m/z = 270$ [M+H]⁺.

Ejemplo 68A

1-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-2,2-dihidroxi-etanona

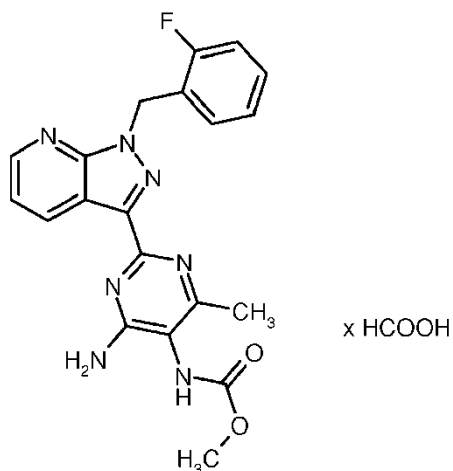


25 Se disolvieron 9,7 g (36,022 mmoles) del Ejemplo 67A en 68 ml de DMSO con 12,15 ml (108,066 mmoles) de una disolución acuosa al 48 % de bromuro de hidrógeno y se agitó durante 5 h a 55 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se mezcló con metanol. Se obtuvieron 9,94 g (75 % de pureza, 68 % d. t.) del compuesto del título. El producto bruto se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación adicional.

30 CL-MS (Método 2): $R_t = 0,81$ min; MS (Elpos): $m/z = 302$ [M+H]⁺.

Ejemplo 69A

{4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-metilpirimidin-5-il}carbamato-formiato de metilo



5 En piridina (3 ml) se dispusieron 150 mg (0,343 mmoles) del compuesto del Ejemplo 54A bajo argón y se enfrió hasta 0 °C. A continuación se añadió gota a gota una disolución de 27 μ l (0,34 mmoles) de éster metílico de ácido clorofórmico en diclorometano (1 ml), la mezcla se llevó hasta TA y se agitó durante la noche. Después se enfrió de nuevo hasta 0 °C, se añadieron a continuación 5 μ l de éster metílico de ácido clorofórmico (disuelto en 0,5 ml de diclorometano) y la mezcla se agitó durante 30 min más a TA. A continuación se añadieron de nuevo 5 μ l de éster metílico de ácido clorofórmico (disuelto en 0,5 ml de diclorometano) a 0 °C y la mezcla se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se llevó hasta TA y se concentró en evaporador rotatorio. El residuo se separó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) y se concentraron las fracciones de producto. Se obtuvieron 113 mg (71 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

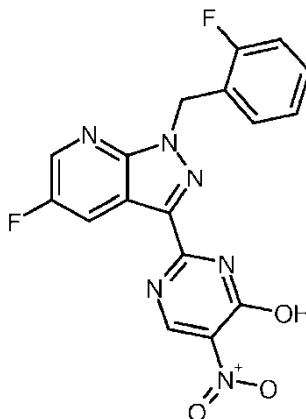
CL-MS (Método 3): R_t = 0,86 min

MS (ESIpos): m/z = 408 (M+H)⁺

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,26 (s, 3H), 3,65 (m, 3H), 5,83 (s, 2H), 6,88 (s a, 2H), 7,10 - 7,16 (m, 2H), 7,20 - 7,27 (m, 1H), 7,32 - 7,41 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,61 - 8,65 (m, 1H), 8,97 - 9,01 (m, 1H).

Ejemplo 70A

2-[5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-nitropirimidin-4-ol



20 Se mezclaron 25 g (71,978 mmoles) del Ejemplo 28A en p-xileno (250 ml) con 20,318 g (107,967 mmoles) de 3-(dimetilamino)-2-nitroacrilato de etilo (síntesis descrita en Chemische Berichte 101; 8; 1968; 2925 - 2930) y se calentó durante 5 h a reflujo. Después de enfriar se succionó el precipitado formado, se lavó con dietil éter y a continuación se secó. Se obtuvieron 24,7 g (89 % d. t.) del compuesto del título.

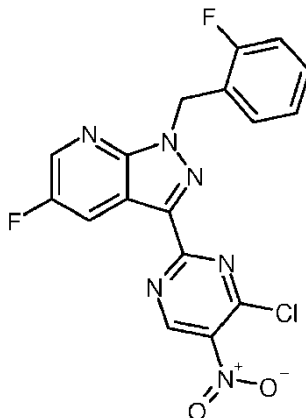
25 CL-MS (Método 2): R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 385 (M+H)⁺

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,82 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 1H), 8,40 (s a, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,76 (s, 1H).

Ejemplo 71A

3-(4-Cloro-5-nitropirimidin-2-il)-5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

5



Se dispusieron 24,5 g (63,752 mmoles) del Ejemplo 70A en sulfolano (125 ml) y a continuación se mezclaron con 11,885 ml (127,503 mmoles) de cloruro de fosforilo y se calentó durante 1 h hasta 120 °C. Después de enfriar se añadió cuidadosamente sobre agua (700 ml) y se agitó durante 15 min. El precipitado generado se lavó primero con agua, entonces con isopropanol y por último con dietil éter y a continuación se secó. Se obtuvieron 21,5 g (80 % d. t.) del compuesto del título.

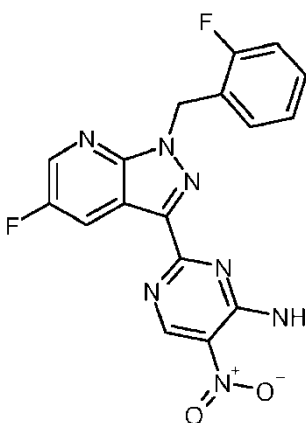
10

CL-MS (Método 3): R_t = 1,51 min; MS (ESIpos): m/z = 403 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,94 (s, 2H), 7,16-7,26 (m, 2H), 7,33-7,42 (m, 2H), 8,52 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H), 9,61 (s, 1H).

15 Ejemplo 72A

2-[5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-nitropirimidin-4-amina



Se dispusieron 11,00 g (27,312 mmoles) del Ejemplo 71A en isopropanol (185 ml) y dimetilformamida (123 ml) y a continuación se mezcló con 54,62 ml de una disolución 2 M de amoníaco en isopropanol y se calentó durante 1,5 h hasta 60 °C. Después de enfriar se añadió sobre agua (350 ml) y se agitó durante 10 min. El precipitado generado se lavó primero con agua, entonces con isopropanol y por último con dietil éter y a continuación se secó. Se obtuvieron 10,3 g (92 % d. t.) del compuesto del título.

20

CL-MS (Método 2): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 384 ($M+H$)⁺

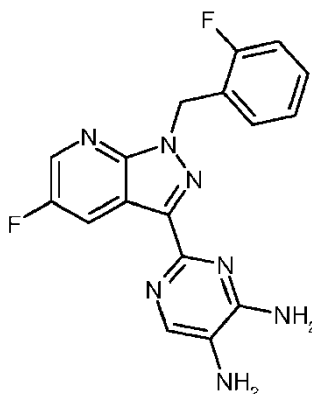
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,87 (s, 2H), 7,15-7,30 (m, 3H), 7,35-7,41 (m, 1H), 8,46 (s a, 1H), 8,75 (m,

25

1H), 8,93 (dd, 1H), 9,11 (s a, 1H), 9,22 (s, 1H).

Ejemplo 73A

2-[5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-4,5-diamina



5

Se mezclaron 10,00 g (26,088 mmoles) del Ejemplo 72A en etanol (600 ml) con 2 g de paladio sobre carbón (10 %) y se hidrogenó durante la noche a TA y bajo presión normal de hidrógeno. Entonces se mezcló con diclorometano (500 ml) y se agitó durante 30 min. A continuación se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró un poco. Después se mezcló con dietil éter y el residuo generado se succionó, se lavó con dietil éter y a continuación se secó. Se obtuvieron 6,7 g (71 % d. t.) del compuesto del título.

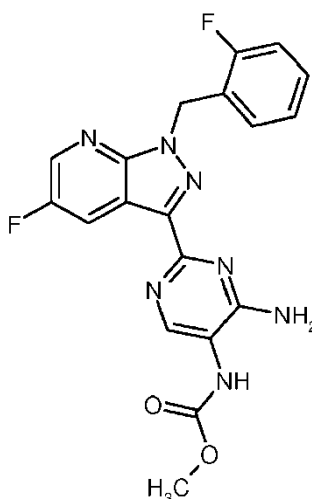
10

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,76$ min; MS (ESIpos): $m/z = 354$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,97-5,01 (m, 2H), 5,76 (s, 2H), 6,60 (s a, 2H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,70 (dd, 1H).

Ejemplo 74A

15 {4-Amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de metilo



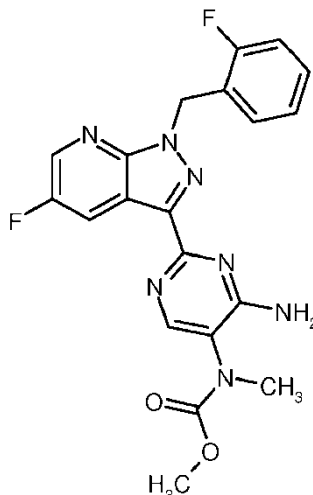
El compuesto se preparó en analogía al Ejemplo 31A. Se obtuvieron 140 mg (12 % d. t.) del compuesto del título partiendo de 1,00 g (2,830 mmoles) del Ejemplo 73A.

20 CL-MS (Método 2): $R_t = 0,86$ min; MS (ESIpos): $m/z = 412$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,68 (s, 3H), 5,81 (s, 2H), 6,95-7,25 (m, 5H), 7,34-7,40 (m, 1H), 8,40 (s a, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,88 (s a, 1H).

Ejemplo 75A

{4-Amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}metilcarbamato de metilo



- 5 Se dispusieron 700 mg (1,702 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 74A en tetrahydrofurano (15 ml) y se mezclaron a 0 °C con 2,552 ml (2,552 mmoles) de hexametildisilazida de litio (1,0 M en tetrahydrofurano). Después de 20 min a 0 °C se añadieron 158 µl (2,552 mmoles) de yodometano y a continuación se agitó durante la noche a TA. Después se mezcló con agua (1 ml), se agitó durante 10 min y a continuación se concentró hasta sequedad. De la masa bruta (aproximadamente 1 g) se tomaron 300 mg y se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente). Se obtuvieron 31 mg del compuesto del título (4 % d. t.).

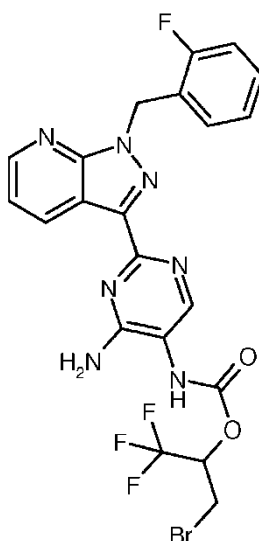
La cantidad restante se secó durante la noche a alto vacío. Se obtuvieron 417 mg del compuesto del título en aproximadamente 70 % pureza, que se han utilizado sin purificación adicional en el Ejemplo 95.

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,89$ min; MS (ESIpos): $m/z = 426$ (M+H)⁺

- 15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,09 (s, 3H), 3,55 y 3,69 (s a, juntos 3H), 5,82 (s, 2H), 7,13-7,26 (m, 3H), 7,33-7,40 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,74 (dd, 1H).

Ejemplo 76A

{4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ilo

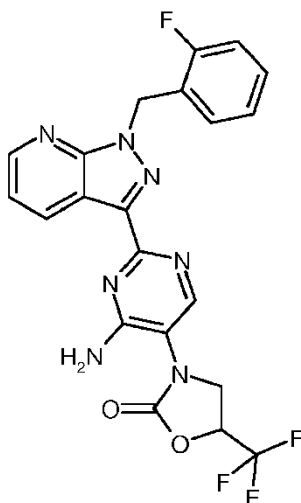


El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 9A partiendo de 1,30 g (3,877 mmoles) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-4,5-diamina (síntesis descrita en el documento WO 02/042302, compuesto de partida V). Se obtuvieron 281 mg (13 % d. t.) del compuesto del título.

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,01$ min; MS (EIpos): $m/z = 554/556$ $[M+H]^+$.

5 Ejemplo 77A

3-[4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il]-5-(trifluorometil)-1,3-oxazolidin-2-ona

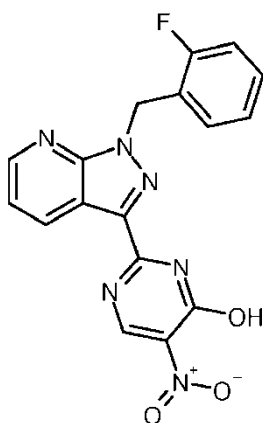


10 Partiendo de 768 mg (1,386 mmoles) del Ejemplo 76A se obtuvieron en analogía al Ejemplo 8A 658 mg (100 % d. t.) del compuesto del título.

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,98$ min; MS (EIpos): $m/z = 474$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 78A

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-nitropirimidin-4-ol



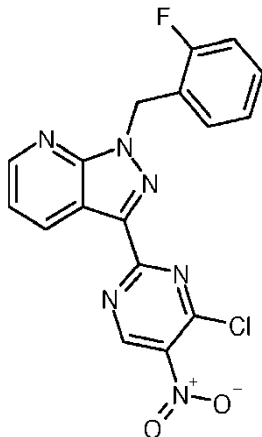
15 Se suspendieron 100,00 g (327,07 mmoles) del compuesto del Ejemplo 5A en p-xileno (1 l) y se mezclaron con 92,32 g (490,60 mmoles) de 3-(dimetilamino)-2-nitroacrilato de etilo (síntesis descrita en Chemische Berichte 101; 8; 1968; 2925 - 2930) y se calentó durante 6 h a reflujo. Después de enfriar se succionó el precipitado formado, se lavó con dietil éter y a continuación se secó. Se obtuvieron 109,00 g (76 % d. t.) del compuesto del título.

20 CL-MS (Método 2): $R_t = 0,91$ min; MS (ESIpos): $m/z = 367$ $(M+H)^+$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,92 (s, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 8,67 (s a, 1H), 8,75-8,77 (m, 2H), 9,01 (s a, 1H), 13,91 (s a, 1H).

Ejemplo 79A

3-(4-Cloro-5-nitropirimidin-2-il)-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

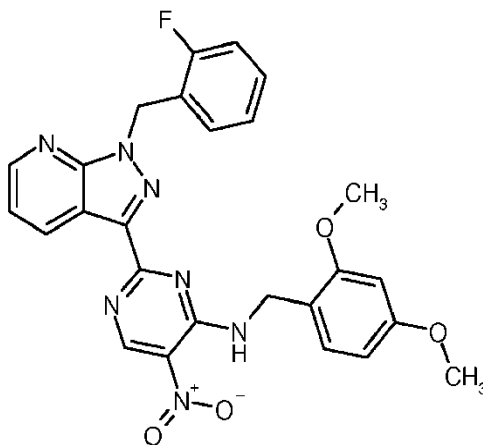


- 5 Se dispusieron 109,00 g (249,95 mmoles) del compuesto del Ejemplo 78A en sulfolano (490 ml) y a continuación se mezclaron con 55,92 ml (599,88 mmoles) de cloruro de fosforilo y se calentó durante 1 h hasta 120 °C. Después de enfriar se añadió cuidadosamente sobre agua (3 l) y se agitó durante 15 min. Se añadió en porciones hidrogenocarbonato de sodio hasta que el valor de pH era de 6. El precipitado generado se succionó y se lavó con agua. El residuo se mezcló durante 30 min con 200 ml de diclorometano/metanol (v/v = 4:1), se succionó se lavó con diclorometano, acetona y éter de petróleo y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 63,00 g (62 % d. t.) del compuesto del título.

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,18$ min; MS (ESIpos): $m/z = 385$ (M+H)⁺**Ejemplo 80A**

N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-nitropirimidin-4-amina

15

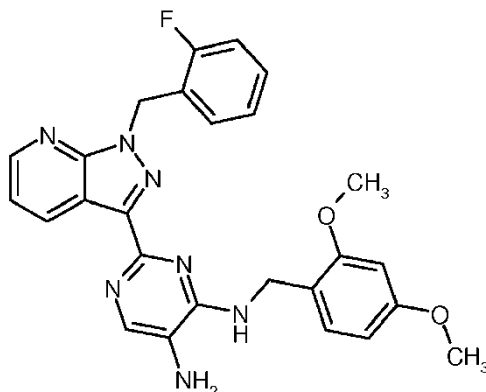


- 20 Se disolvieron 15,00 g (38,99 mmoles) del compuesto del Ejemplo 79A en 200 ml de dioxano, se mezclaron con 6,98 g (40,94 mmoles) de 2,4-dimetoxibencilamina así como 5,54 g (42,88 mmoles) de N,N-diisopropilamina y se agitó durante 1 h a 85 °C. Después de enfriar se filtró y el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a alto vacío. El residuo se trituroó en el mortero, se mezcló con 250 ml de agua, se succionó y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 19,96 g (89 % d. t.) del compuesto del título.

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,29$ min; MS (ESIpos): $m/z = 516$ (M+H)⁺¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,71 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,83 (d, 2H), 5,87 (s, 2H), 6,39 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,13-7,25 (m, 4H), 7,29-7,40 (m, 2H), 8,35 (dd, 1H), 8,65 (dd, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,29 (t, 1H).

Ejemplo 81A

N⁴-(2,4-Dimetoxibencil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-4,5-diamina

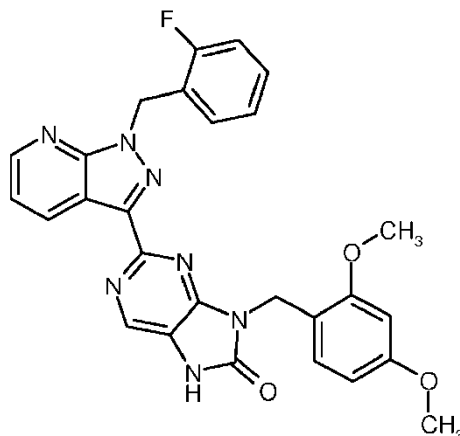


- 5 Se disolvieron 19,64 g (38,10 mmoles) del compuesto del Ejemplo 80A en 300 ml de piridina, se mezclaron con 2,00 g de paladio sobre carbón (10 %) y se hidrogenó durante 2 h a TA y presión normal de hidrógeno. Se filtró a través de Celite, se lavó posteriormente con un poco de piridina y el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 19,02 g (78 % d. t.) del compuesto del título.

CL-MS (Método 2): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 486 (M+H)⁺

10 Ejemplo 82A

9-(2,4-Dimetoxibencil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



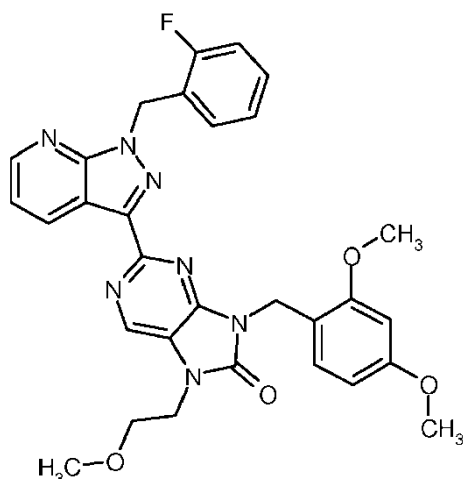
- 15 Se disolvieron 14,00 g (21,91 mmoles) del compuesto del Ejemplo 81A en 800 ml de acetonitrilo, se mezclaron con 4,62 g (28,49 mmoles) de N,N'-carbonildiimidazol y se hirvieron durante 4 h bajo reflujo. Después de enfriar se separó por filtración el precipitado y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 10,16 g (79 % d. t.) del compuesto del título.

CL-MS (Método 2): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 512 (M+H)⁺

- 20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,71 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,03 (s, 2H), 5,83 (s, 2H), 6,44 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,77 (dd, 1H), 11,59 (s, 1H).

Ejemplo 83A

9-(2,4-Dimetoxibencil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-(2-metoxietil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



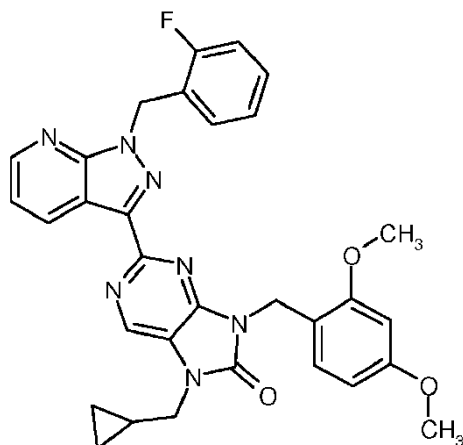
5 Se disolvieron 500 mg (0,977 mmoles) del compuesto del Ejemplo 82A en 10 ml de DMF, se mezclaron con 414 mg (1,271 mmoles) de carbonato de cesio así como 149 mg (1,075 mmoles) de 2-bromoetilmetil éter y se agitó durante 18 h a TA. Se añadió agua y se extrajo con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en el evaporador rotatorio. El residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 453 mg (74 % d. t.) del compuesto del título.

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,19$ min; MS (ESIpos): $m/z = 570$ (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,26 (s, 3H), 3,67 (t, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,13 (t, 2H), 5,08 (s, 2H), 5,84 (s, 2H), 6,45 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,78 (dd, 1H).

Ejemplo 84A

7-(Ciclopropilmetil)-9-(2,4-dimetoxibencil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

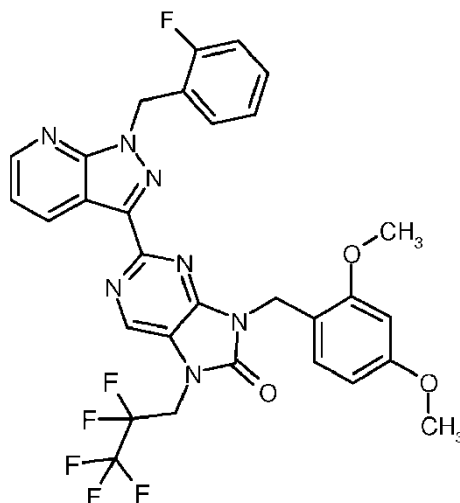


15 Se disolvieron 500 mg (0,980 mmoles) del compuesto del Ejemplo 82A en 10 ml de DMF, se mezclaron con 414 mg (1,270 mmoles) de carbonato de cesio así como 150 mg (1,08 mmoles) de 2-bromometilciclopropano y se agitó durante 18 h a TA. Se añadió agua y se extrajo con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en el evaporador rotatorio. El residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 482 mg (72 % d. t., pureza 82 %) del compuesto del título.

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,25$ min; MS (ESIpos): $m/z = 566$ (M+H)⁺

Ejemplo 85A

9-(2,4-Dimetoxibencil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

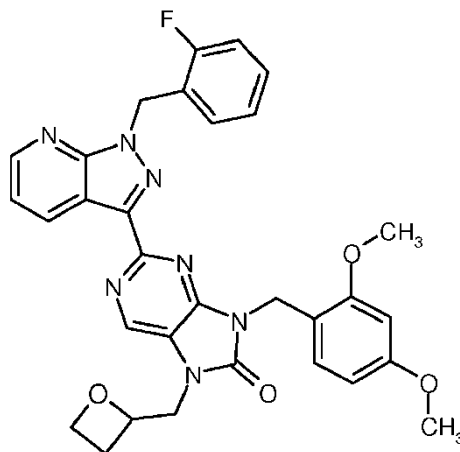


5 Se disolvieron 500 mg (0,980 mmoles) del compuesto del Ejemplo 82A en 10 ml de DMF, se mezclaron con 414 mg (1,270 mmoles) de carbonato de cesio así como 313 mg (1,08 mmoles) de 2,3,3,3,3-pentafluoropropiltrifluorometansulfonato y se agitó durante 18 h a TA. Se añadió agua y se extrajo con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en el evaporador rotatorio. El residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 471 mg (61 % d. t., pureza 82 %) del compuesto del título.

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,31$ min; MS (ESIpos): $m/z = 644$ (M+H)⁺

10 Ejemplo 86A

9-(2,4-Dimetoxibencil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-(oxetan-2-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

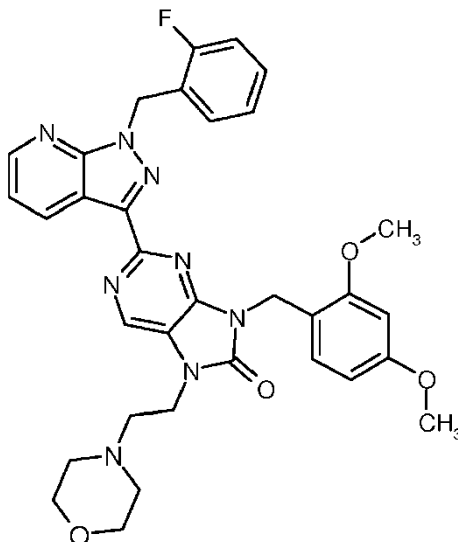


15 Se disolvieron 500 mg (0,980 mmoles) del compuesto del Ejemplo 82A en 10 ml de DMF, se mezclaron con 414 mg (1,270 mmoles) de carbonato de cesio así como 150 mg (1,08 mmoles) de 2-(bromometil)oxetano y se agitó durante 18 h a TA, 18 h a 40 °C y 4 h a 100 °C. Después de enfriar se añadió agua y se extrajo con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en el evaporador rotatorio. El residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 581 mg (53 % d. t., pureza 63 %) del compuesto del título.

20 CL-MS (Método 2): $R_t = 1,19$ min; MS (ESIpos): $m/z = 582$ (M+H)⁺

Ejemplo 87A

9-(2,4-Dimetoxibencil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-[2-(morpholin-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

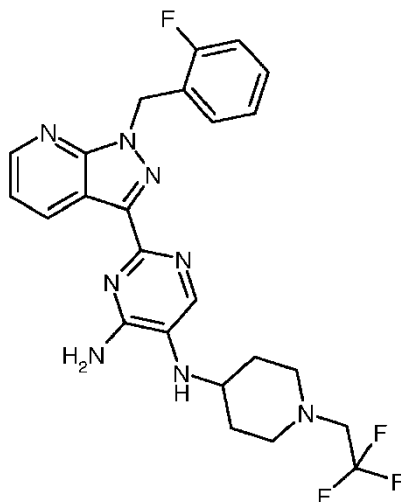


5 Se disolvieron 500 mg (0,980 mmoles) del compuesto del Ejemplo 82A en 10 ml de DMF, se mezclaron con 414 mg (1,270 mmoles) de carbonato de cesio así como 259 mg (1,08 mmoles) de 4-(2-yodoetil)forfolina y se agitó durante 18 h a TA, 18 h a 40 °C y 8 h a 100 °C. Después de enfriar se añadió agua y se extrajo con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en el evaporador rotatorio. La purificación tuvo lugar por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua, gradiente 30:70 → 90:10). Se obtuvieron 102 mg (17 % d. t.) del compuesto del título.

CL-MS (Método2): $R_t = 0,86$ min; MS (ESIpos): $m/z = 625$ (M+H)⁺

10 Ejemplo 88A

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-N⁵-[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]pirimidin-4,5-diamina



15 Se dispusieron 200 mg (0,596 mmoles) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-4,5-diamina (síntesis descrita en el documento US2004/67937; ejemplo V) en metanol (16 ml), se mezclaron con 75 μ l (1,312 mmoles) de ácido acético y a continuación se añadieron 237 mg (1,312 mmoles) de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ona. Después de 15 min de agitación a TA se añadieron 104 mg (1,67 mmoles) de cianoborohidruro de sodio y se agitó durante 2,5 h a TA. A continuación se añadieron en el plazo de 2 días tres veces las cantidades indicadas anteriormente de reactivos (1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ona, ácido acético, cianoborohidruro de sodio), para conseguir una conversión en su mayor parte completa. Después se mezcló la mezcla de reacción con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml) y se agitó enérgicamente durante 10 min. A continuación se extrajo la mezcla de reacción con agua y éster etílico de ácido acético. Las fases se separaron y la fase acuosa se

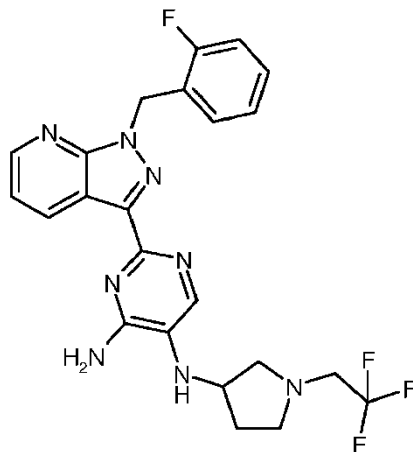
20

extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y después se purificaron por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente). Se obtuvieron 269 mg del compuesto del título (90 % d. t.).

- 5 CL-MS (Método 5): $R_t = 0,80$ min; MS (Elpos): $m/z = 501$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 89A

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-N5-[1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il]pirimidin-4,5-diamina

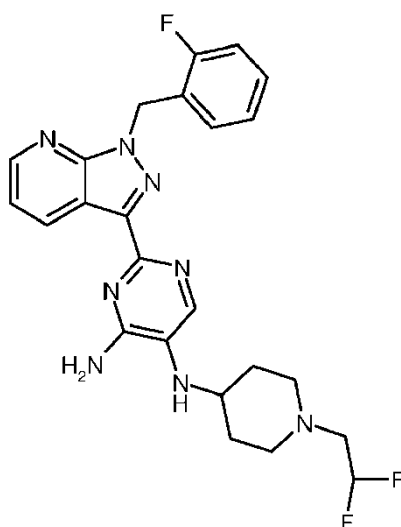


- 10 Se hicieron reaccionar 400 mg (1,193 mmoles) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-4,5-diamina (síntesis descrita en el documento US2004/67937; ejemplo V) en analogía a las instrucciones en el Ejemplo 88A con 1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-ona. Se obtuvieron después de la purificación por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente) 482 mg del compuesto del título (83 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,86$ min; MS (Elpos): $m/z = 487$ $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 90A

N5-[1-(2,2-Difluoroetil)piperidin-4-il]-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-4,5-diamina

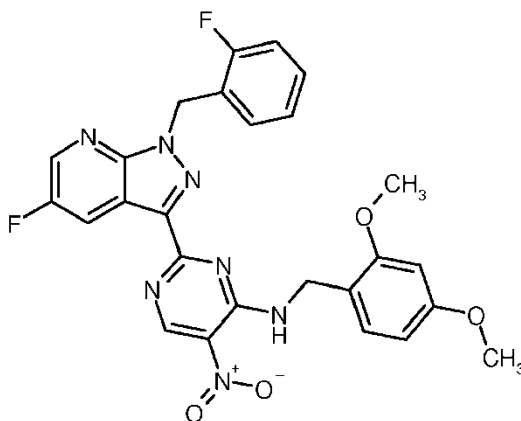


- 20 Se hicieron reaccionar 200 mg (0,596 mmoles) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-4,5-diamina (síntesis descrita en el documento US2004/67937; ejemplo V) en analogía a las instrucciones en el Ejemplo 88A con 1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-ona. Se obtuvieron después de la purificación por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente) 219 mg del compuesto del título (76 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,60$ min; MS (Elpos): $m/z = 483$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 91A

N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-nitropirimidin-4-amina



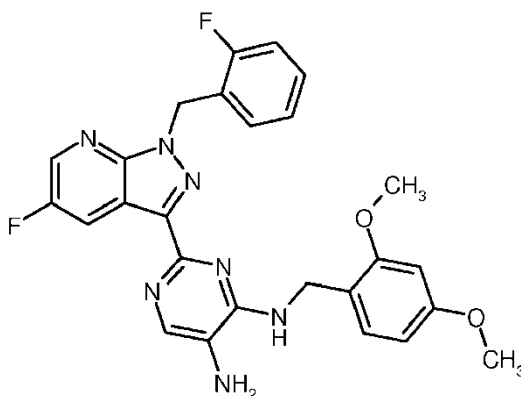
5

Se hicieron reaccionar 10,070 g (25,003 mmoles) del compuesto del Ejemplo 71A en analogía a las instrucciones en el Ejemplo 80A. Se obtuvieron 13,31 g (99 % d. t.) del compuesto del título.

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,38$ min; MS (ESIpos): $m/z = 534$ $(M+H)^+$

Ejemplo 92A

10 N4-(2,4-Dimetoxibencil)-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-4,5-diamina

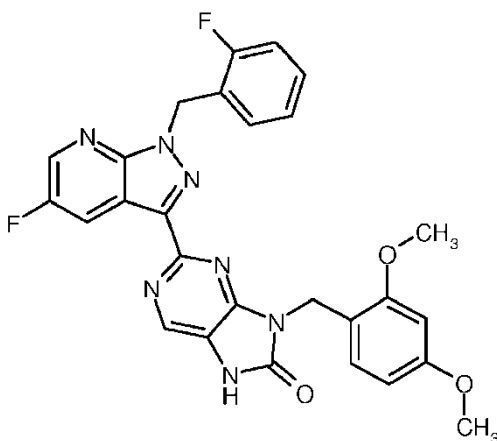


Se hicieron reaccionar 13,310 g (24,949 mmoles) del compuesto del Ejemplo 91A en analogía a las instrucciones en el Ejemplo 81A. Se obtuvieron 14,93 g (aproximadamente 100 % d. t., 84 % de pureza) del compuesto del título.

15 CL-MS (Método 2): $R_t = 1,02$ min; MS (ESIpos): $m/z = 504$ $(M+H)^+$

Ejemplo 93A

9-(2,4-Dimetoxibencil)-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

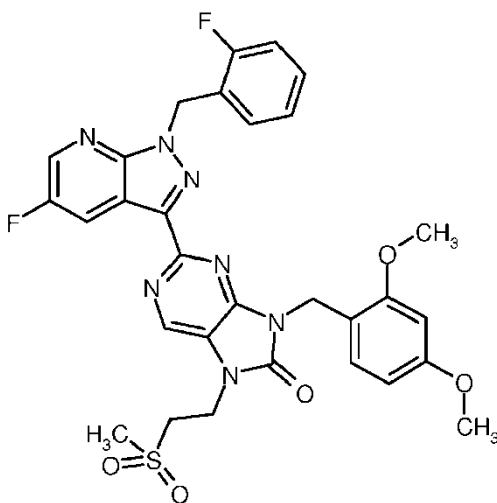


Se hicieron reaccionar 6,281 g (10,479 mmoles, 84 % de pureza) del compuesto del Ejemplo 92A en analogía a las instrucciones en el Ejemplo 82A. Se obtuvieron 5,61 g (aproximadamente 100 % d. t.) del compuesto del título.

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,11$ min; MS (ESIpos): $m/z = 530$ (M+H)⁺

5 Ejemplo 94A

9-(2,4-Dimetoxibencil)-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-[2-(metilsulfonyl)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

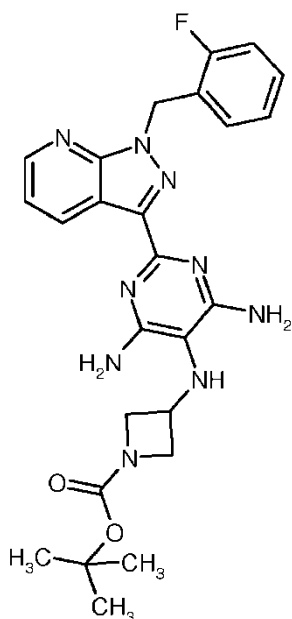


- 10 Se hicieron reaccionar 300 mg (0,567 mmoles) del compuesto del Ejemplo 93A en analogía a las instrucciones en el Ejemplo 83A con 2-bromoetilmetilsulfona. Se obtuvieron 490 mg (100 % d. t., 73 % de pureza) del compuesto del título.

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,16$ min; MS (ESIpos): $m/z = 636$ (M+H)⁺

Ejemplo 95A

- 15 3-({4,6-Diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}amino)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

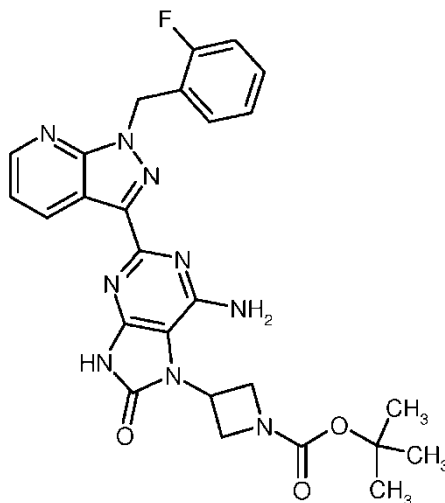


Se hicieron reaccionar 7,70 g (21,977 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A en analogía a las instrucciones en el Ejemplo 34A con 3-oxoazetidín-1-carboxilato de terc-butilo. Se obtuvieron 5,26 g (47 % d. t.) del compuesto del título.

- 5 CL-MS (Método 5): $R_t = 0,81$ min; MS (ESIpos): $m/z = 506$ (M+H)⁺

Ejemplo 96A

3-{6-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-ilo}azetidín-1-carboxilato de terc-butilo



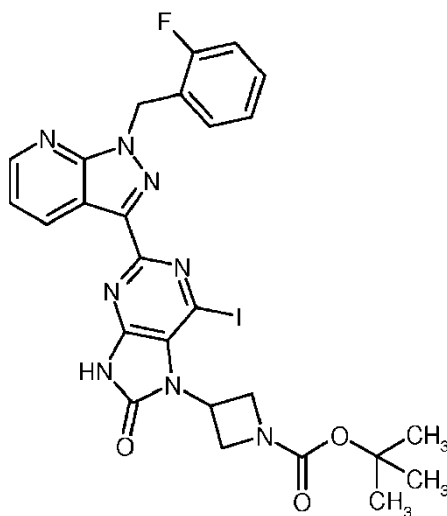
10

Se hicieron reaccionar 2,61 g (5,163 mmoles) del compuesto del Ejemplo 95A en analogía a las instrucciones en el Ejemplo 82A. Se obtuvieron 2,24 g (81 % d. t.) del compuesto del título.

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,02$ min; MS (ESIpos): $m/z = 532$ (M+H)⁺

Ejemplo 97A

- 15 3-{2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-yodo-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-ilo}azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

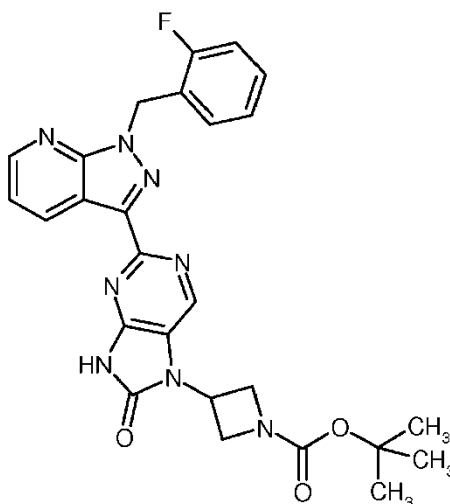


- 5 Se dispusieron 1,788 g (3,364 mmoles) del compuesto del Ejemplo 96A en 20 ml de 1,2-dimetoxietano y a continuación se mezcló a TA con 873 mg (3,364 mmoles) de yoduro de cesio, 426 mg (1,682 mmoles) de yodo y 192 mg (1,009 mmoles) de yoduro de cobre (I). Tras la adición de 2,961 ml de isopentilnitrito se calentó durante la noche hasta 60 °C. Después de enfriar se filtró de un precipitado y se lavó posteriormente con acetato de etilo. A continuación se mezcló el precipitado con agua, se mezcló y después se succionó de nuevo y se lavó posteriormente con un poco de agua y acetonitrilo. Se obtuvieron 0,373 g (17 % d. t.) del compuesto del título después de secado a alto vacío.

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,23$ min; MS (ESIpos): $m/z = 643$ (M+H)⁺

10 Ejemplo 98A

3-{2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-7-il}azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

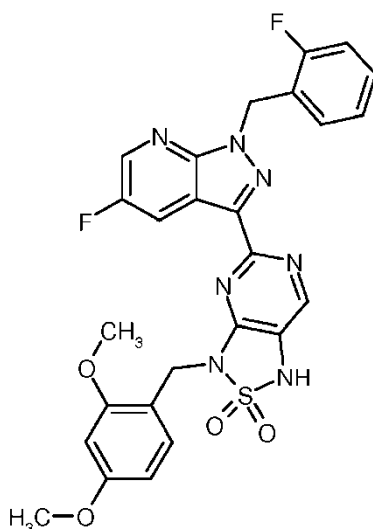


- 15 Se hidrogenaron 570 mg (0,887 mmoles) del compuesto del Ejemplo 97A en analogía a las instrucciones en el Ejemplo 102. Se obtuvieron 0,669 g (90 % d. t., pureza 79 %) del compuesto del título después de secado a alto vacío.

CL-MS (Método 5): $R_t = 1,08$ min; MS (ESIpos): $m/z = 517$ (M+H)⁺

Ejemplo 99A

- 20 3-(2,4-Dimetoxibencil)-5-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,3-dihidro[1,2,5]tiadiazolo[3,4-d]pirimidin-2,2-dióxido

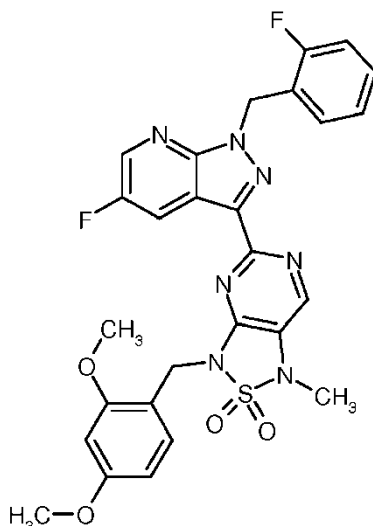


5 Se distribuyeron 550 mg (1,093 mmoles) del compuesto del Ejemplo 92A en 11 recipientes para microondas. En cada caso se mezclaron 50 mg de la sustancia con 48 mg (0,496 mmoles) de sulfamida y 2,5 ml de piridina y a continuación se calentó durante 30 min a 160 °C bajo radiación de microondas. A continuación se reunieron todas las preparaciones y se liberaron a vacío del disolvente. El residuo se recogió en diclorometano y se extrajo tres veces con agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó a continuación por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente). Se obtuvieron 0,130 g (12 % d. t., pureza 50 %) del compuesto del título.

CL-MS (Método 5): $R_t = 1,12$ min; MS (ESIpos): $m/z = 566$ (M+H)⁺

10 Ejemplo 100A

3-(2,4-Dimetoxibencil)-5-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1-metil-1,3-dihidro[1,2,5]tiadiazolo[3,4-d]pirimidin-2,2-dióxido



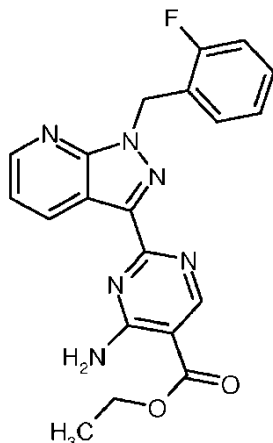
15 Se dispusieron 130 mg (aproximadamente 0,115 mmoles, 50 % de pureza) del compuesto del Ejemplo 99A en 5 ml de DMF, se mezclaron con 44 mg (0,138 mmoles) de carbonato de cesio y 8,5 µl (0,138 mmoles) de yodometano y se agitó durante la noche a TA. A continuación se añadieron de nuevo 14,3 µl (0,230 mmoles) de yodometano y la preparación se calentó durante la noche hasta 50 °C. Después de enfriar se purificó la preparación por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente). Se obtuvieron 30,9 mg (46 % d. t.) del compuesto del título.

20

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,30$ min; MS (ESIpos): $m/z = 580$ (M+H)⁺

Ejemplo 101A

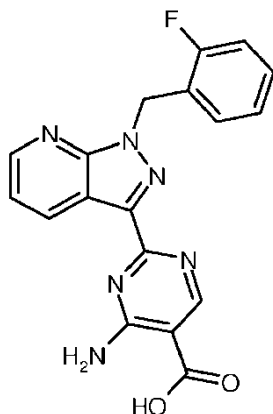
4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-carboxilato de etilo



5 La síntesis de este compuesto se describe en A. Straub et al., Bioorg. Med. Chem., 10, 1711-1717; 2002.

Ejemplo 102A

Ácido 4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-carboxílico



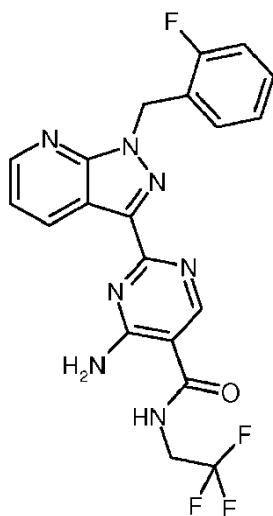
10 Se suspendieron 1000 mg (2,55 mmoles) de 4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-carboxilato de etilo (Ejemplo 101A) en 80 ml de dioxano y se mezclaron cuidadosamente con 50,1 ml (948 mmoles) de disolución acuosa de hidróxido de sodio (50 % en peso). Se agitó a continuación durante 4 h a 60 °C y entonces se añadió sobre 200 ml de agua helada. Se ajustó cuidadosamente a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado y se separó el precipitado observado por medio de filtración. Se lavó con un poco de agua y por último se secó a alto vacío. Se obtuvieron 993 mg (aproximadamente 105 % d. t., el lote contenía presumiblemente aún cantidades pequeñas de sales inorgánicas) del compuesto objetivo.

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,77$ min; MS (ESIpos): $m/z = 360$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,91 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 9,07 (d, 1H), 9,14 (s a, 1H), COOH no asociado.

20 Ejemplo 103A

4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-5-carboxamida



Se disolvieron 300 mg (0,82 mmoles) de ácido 4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-carboxílico (Ejemplo 102A), 0,230 ml (1,65 mmoles) de trietilamina y 139 mg (0,91 mmoles) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol en 2,2 ml de DMF y se mezclaron con 174 mg (0,91 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Con enfriamiento con hielo se añadieron 70 μ l (90 mg, 0,91 mmoles) de 2,2,2-trifluoroetilamina y se hizo reaccionar durante la noche a temperatura ambiente. La preparación se llevo a disolución con 4 ml de acetonitrilo/agua y se purificó por medio de HPLC preparativa [columna: Reprosil C18, 10 μ m, 250*40mm; eluyente: acetonitrilo/ácido fórmico al 0,05 %; gradiente: 15 % de acetonitrilo \rightarrow 95 % de acetonitrilo]. De este modo se obtuvieron 110 mg (28 % d. t.) del compuesto objetivo.

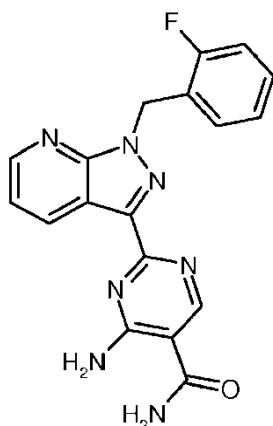
CL-MS (Método 5): $R_t = 0,99$ min; MS (ESIpos): $m/z = 446$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,11 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,12-7,28 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 8,07 (s a, 2H), 8,67 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 9,23 (t, 1H).

Ejemplo 104A

4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-carboxamida

15



Se disolvieron 300 mg (0,82 mmoles) de ácido 4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-carboxílico (Ejemplo 102A) y 139 mg (0,91 mmoles) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol en 2,2 ml de DMF y se mezclaron con 174 mg (0,91 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Con enfriamiento con hielo se añadieron 140 μ l (0,99 mmoles) de hidróxido de amonio (al 28 %) y se hizo reaccionar durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 4 ml de acetonitrilo/agua (1/1) y se separó por filtración el residuo generado. Después del secado a alto vacío se obtuvieron 145 mg (48 % d. t.) del compuesto objetivo.

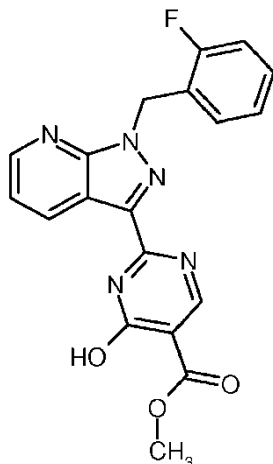
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,78$ min; MS (ESIpos): $m/z = 364$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,85 (s, 2H), 7,10-7,29 (m, 3H), 7,36 (t, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,52 (s a, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,15 (s a, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 1xNH no asociado.

25

Ejemplo 105A

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-hidroxi-pirimidin-5-carboxilato de metilo



5 Se dispusieron 10,0 g (32,7 mmoles) de clorhidrato de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida (Ejemplo 5A) y 8,54 g (49,1 mmoles) de (metoximetilen)malonato de dimetilo en 400 ml de metanol y se mezclaron cuidadosamente con 1,77 g (32,7 mmoles) de metilato de sodio. Se hizo reaccionar durante la noche a 50 °C. El precipitado generado se separó por filtración, se lavó con algo de metanol y se secó a alto vacío. De este modo se obtuvieron 6,54 g (52 % d. t.) del compuesto objetivo.

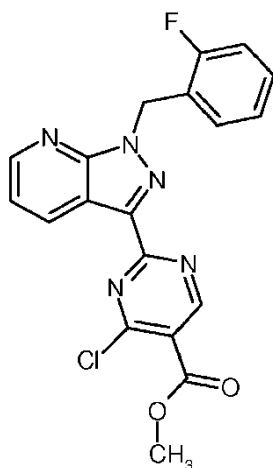
10 CL-MS (Método 2): $R_t = 0,88$ min; MS (ESIpos): $m/z = 380$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,73 (s, 3H), 5,84 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,84 (dd, 1H), OH no asociado.

Ejemplo 106A

4-Cloro-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-carboxilato de metilo

15



20 Se recogieron 6,54 g (17,2 mmoles) de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-4-hidroxi-pirimidin-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 105A) en 26,5 ml (284 mmoles) de cloruro de fosforilo. Entonces se añadieron 5,95 g (34,5 mmoles) de dietilanilina y se hicieron reaccionar durante 60 min a 90 °C. Después de enfriar se separó por filtración el residuo generado y se lavó con agua. Entonces se secó a alto vacío. De este modo se obtuvieron 6,11 g (78 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-MS (Método 5): $R_t = 1,22$ min; MS (ESIpos): $m/z = 398$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,94 (s, 3H), 5,92 (s, 2H), 7,17 (dt, 1H), 7,21-7,31 (m, 2H), 7,38 (m, 1H),
102

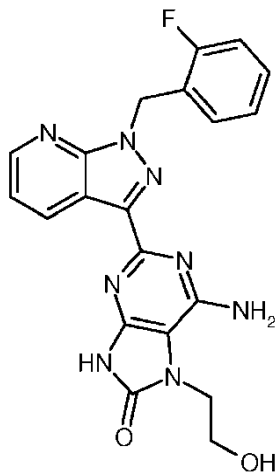
7,53 (dd, 1H), 8,74 (dd, 1H), 8,85 (dd, 1H), 9,32 (s, 1H).

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

6-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-(2-hidroxi-etil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

5



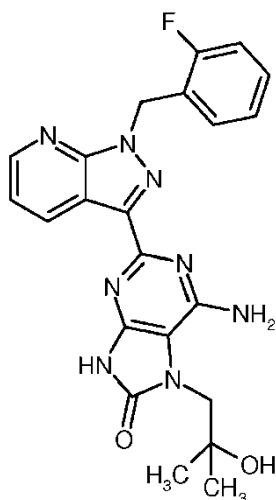
10 Se dispusieron 350 mg (0,833 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 6A en 12 ml de tetrahidrofurano a 0 °C. Entonces se añadieron gota a gota 1,665 ml de una disolución 1 M de amida de bis-(trimetilsilil)sodio en tetrahidrofurano y se agitó durante 10 min más a 0 °C. Después se agitó durante la noche a TA. A continuación se mezcló la preparación con 2 ml de agua y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente). Se obtuvieron 188 mg del compuesto del título (53 % d. t.).

CL-MS (Método 2): Rt = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 421 (M+H)⁺

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,63 (c, 2H), 3,97 (t, 2H), 5,35 (t, 1H), 5,80 (s, 2H), 6,74 (s, 2H) 7,13-7,25 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 2H), 8,63 (dd, 1H), 9,03 (dd, 1H), 11,64 (s, 1H).

Ejemplo 2

6-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



20 En analogía a las instrucciones en el Ejemplo 1 se obtuvieron partiendo de 150 mg (0,334 mmoles) del Ejemplo 8A y 0,368 ml de una disolución 1 M de amida de bis-(trimetilsilil)sodio en tetrahidrofurano 87,8 mg (58,5 % d. t.) del

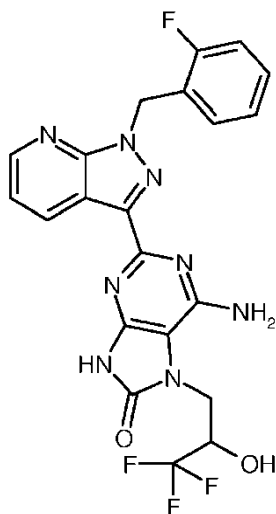
compuesto del título.

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,89$ min; MS (Elpos): $m/z = 449$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,20 (s, 6H), 3,78 (s, 2H), 5,62 (s, 1H), 5,80 (s, 2H), 6,95 (s a, 2H) 7,14 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 8,62 (dd, 1H), 9,02 (dd, 1H), 11,64 (s, 1H).

5 Ejemplo 3

6-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



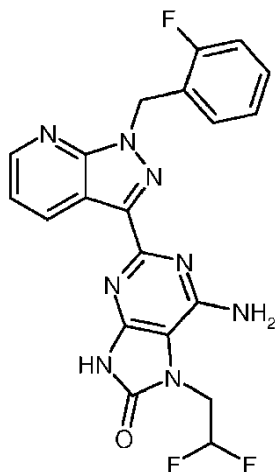
10 En analogía a las instrucciones en el Ejemplo 1 se obtuvieron partiendo de 28,5 mg (0,058 mmoles) del Ejemplo 10A y 0,117 ml de una disolución 1 M de amida de bis-(trimetilsilil)sodio en tetrahidrofurano 10,4 mg (36,5 % d. t.) del compuesto del título.

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,89$ min; MS (Elpos): $m/z = 489$ $[M+H]^+$.

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,01-4,07 (m, 1H), 4,21-4,26 (m, 2H), 5,81 (s, 2H), 6,66 (s a, 2H), 7,10-7,24 (m, 4H), 7,33-7,40 (m, 2H), 8,63 (dd, 1H), 9,02 (dd, 1H), 11,78 (s, 1H).

Ejemplo 4

6-Amino-7-(2,2-difluoroetil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



20 Se disolvieron 132 mg (0,279 mmoles) del compuesto preparado en el Ejemplo 12A en tetrahidrofurano (8 ml) y se

mezclaron a 0 °C con 0,307 ml de una disolución 1 M de amida de bis-(trimetilsilil)sodio en tetrahidrofurano. Se agitó adicionalmente durante la noche a TA. A continuación se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,05 %, gradiente). Se obtuvieron 81 mg del compuesto del título (62 % d. t.).

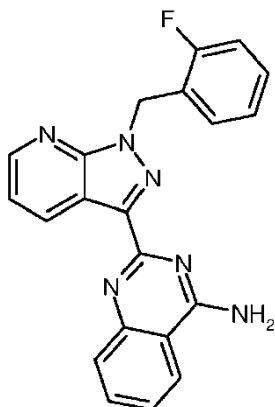
5 CL-MS (Método 2): Rt = 0,90 min; MS (Elpos): m/z = 441 [M+H]⁺.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,48 (m, 2H), 5,81 (s, 2H), 6,06-6,36 (m, 1H), 6,81 (s a, 2H), 7,12-7,39 (m, 5H), 7,33-7,40 (m, 2H), 8,63 (dd, 1H), 9,03 (dd, 1H), 11,82 (s, 1H).

Ejemplo 5 no de acuerdo con la invención

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]quinazolin-4-amina

10



15 Según las instrucciones de trabajo generales 1 se hicieron reaccionar 95 mg (0,377 mmoles) del Ejemplo 3A junto con 1,0 eq de 2-aminobenzonitrilo y 0,1 eq de terc-butilato de potasio. Después del control la reacción se añadieron 0,5 eq más de terc-butilato de potasio y se calentó de nuevo a 160° C con irradiación con microondas hasta la reacción completa. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,05 %, gradiente).

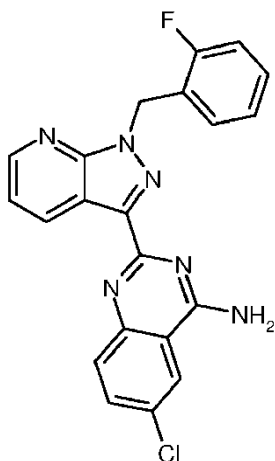
Rendimiento: 27 mg (19 % d. t.)

CL-MS (Método 2): Rt = 0,82 min; MS (Elpos): m/z = 371 [M+H]⁺.

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,86 (s, 2H), 7,12-7,37 (m, 3H), 7,32-7,43 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,78-7,84 (m, 2H), 8,02 (s a, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,65 (dd, 1H), 9,19 (dd, 1H).

Ejemplo 6 no de acuerdo con la invención

6-Cloro-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]quinazolin-4-amina



La sustancia se preparó según las instrucciones de trabajo generales 1. Se usaron 200 mg (0,793 mmoles) del Ejemplo 3A y 121 mg (0,793 mmoles) de 2-amino-5-clorobenzonitrilo, así como desde un principio 1,0 eq de terc-butilato de potasio (89 mg, 0,793 mmoles). La purificación tuvo lugar mediante precipitación de la sustancia en una mezcla de acetonitrilo-agua.

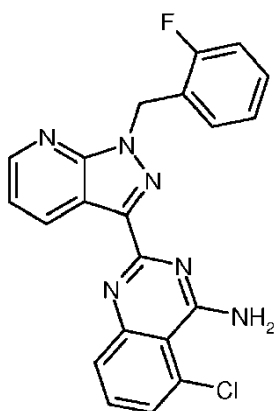
5 Rendimiento: 218 mg (65 % d. t.)

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,97$ min; MS (Elpos): $m/z = 405$ $[M+H]^+$.

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 5,86 (s, 2H), 7,11-7,27 (m, 3H), 7,33-7,44 (m, 2H), 7,81-7,87 (m, 2H), 8,11 (s a, 2H), 8,41 (d, 1H), 8,66 (dd, 1H), 9,15 (dd, 1H).

Ejemplo 7 no de acuerdo con la invención

10 5-cloro-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]quinazolin-4-amin



La sustancia se preparó según las instrucciones de trabajo generales 1. Se usaron 200 mg (0,793 mmoles) del Ejemplo 3A y 121 mg (0,793 mmoles) de 2-amino-6-clorobenzonitrilo, así como desde un principio 1,0 eq de terc-butilato de potasio (89 mg, 0,793 mmoles). La purificación tuvo lugar mediante precipitación de la sustancia en una mezcla de acetonitrilo-agua.

15

Rendimiento: 160 mg (47 % d. t.)

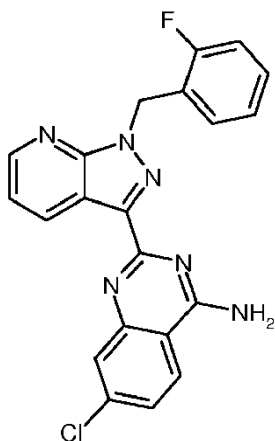
CL-MS (Método 2): $R_t = 1,01$ min; MS (Elpos): $m/z = 405$ $[M+H]^+$.

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 5,87 (s, 2H), 7,14-7,16 (m, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,33-7,44 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 9,21 (dd, 1H).

20

Ejemplo 8 no de acuerdo con la invención

7-Cloro-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]quinazolin-4-amina



La sustancia se preparó según las instrucciones de trabajo generales 1. Se usaron 200 mg (0,793 mmoles) del Ejemplo 3A y 121 mg (0,793 mmoles) de 2-amino-4-clorobenzonitrilo, así como desde un principio 1,0 eq de terc-butilato de potasio (89 mg, 0,793 mmoles).

Rendimiento: 40 mg (12 % d. t.)

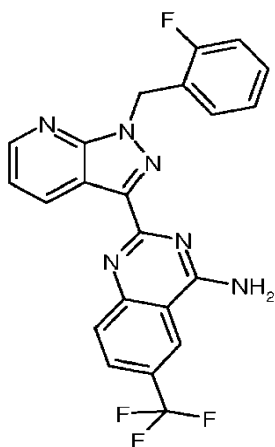
5 CL-MS (Método 2): $R_t = 1,00$ min; MS (Elpos): $m/z = 405$ $[M+H]^+$.

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 5,86 (s, 2H), 7,12-7,27 (m, 3H), 7,33-7,43 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,15 (s a, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,65 (dd, 1H), 9,18 (dd, 1H).

Ejemplo 9 no de acuerdo con la invención

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-(trifluorometil)quinazolin-4-amina

10



La sustancia se preparó según las instrucciones de trabajo generales 1. Se usaron 200 mg (0,793 mmoles) del Ejemplo 3A y 147 mg (0,793 mmoles) de 2-amino-5-(trifluorometil)benzonitrilo, así como desde un principio 1,0 eq de terc-butilato de potasio (89 mg, 0,793 mmoles). La purificación tuvo lugar mediante precipitación de la sustancia en una mezcla de acetonitrilo-agua.

15

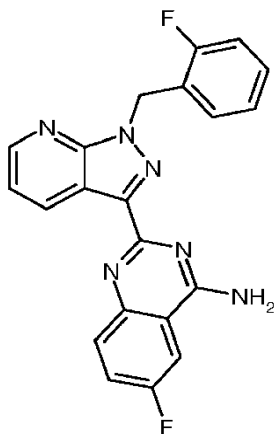
Rendimiento: 144 mg (39 % d. t.)

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,06$ min; MS (Elpos): $m/z = 439$ $[M+H]^+$.

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 5,88 (s, 2H), 7,13-7,27 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,36 (s a, 2H), 8,67 (dd, 1H), 8,77 (m, 1H), 9,18 (dd, 1H).

20 Ejemplo 10 no de acuerdo con la invención

6-Fluoro-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]quinazolin-4-amina



La sustancia se preparó según las instrucciones de trabajo generales 1. Se usaron 200 mg (0,793 mmoles) del Ejemplo 3A y 108 mg (0,793 mmoles) de 2-amino-5-fluorobenzonitrilo, así como desde un principio 1,0 eq de terc-butilato de potasio (89 mg, 0,793 mmoles). La purificación tuvo lugar mediante precipitación de la sustancia en una mezcla de acetonitrilo-agua.

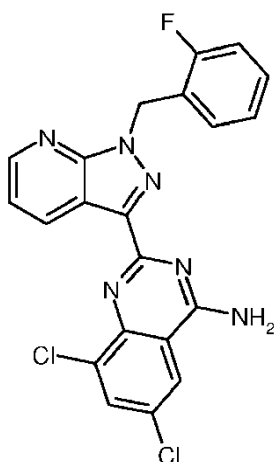
5 Rendimiento: 145 mg (45 % d. t.)

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,89$ min; MS (Elpos): $m/z = 389$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,86 (s, 2H), 7,12-7,20 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,72 (dt, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,02 (s a, 2H), 8,10 (dd, 1H), 8,65 (dd, 1H), 9,16 (dd, 1H).

Ejemplo 11 no de acuerdo con la invención

10 6,8-Dicloro-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]quinazolin-4-amina



15 La sustancia se preparó según las instrucciones de trabajo generales 1. Se usaron 200 mg (0,793 mmoles) del Ejemplo 3A y 148 mg (0,793 mmoles) de 2-amino-3,5-diclorobenzonitrilo, así como desde un principio 1,0 eq de terc-butilato de potasio (89 mg, 0,793 mmoles).

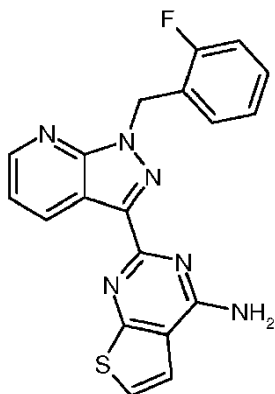
Rendimiento: 11 mg (3 % d. t.)

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,30$ min; MS (Elpos): $m/z = 440$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,87 (s, 2H), 7,12-7,20 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,67 (dd, 1H), 9,22 (dd, 1H).

20 Ejemplo 12 no de acuerdo con la invención

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]tieno[2,3-d]pirimidin-4-amina



La sustancia se preparó según las instrucciones de trabajo generales 1. Se usaron 200 mg (0,793 mmoles) del Ejemplo 3A y 98 mg (0,793 mmoles) de 2-aminotiophen-3-carbonitrilo, así como desde un principio 1,0 eq de terc-butilato de potasio (89 mg, 0,793 mmoles).

Rendimiento: 111 mg (36 % d. t.)

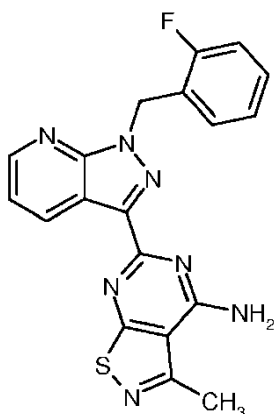
5 CL-MS (Método 2): $R_t = 1,03$ min; MS (Elpos): $m/z = 377$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,84 (s, 2H), 7,13-7,26 (m, 3H), 7,33-7,42 (m, 2H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,72 (s a, 2H), 8,64 (dd, 1H), 9,05 (dd, 1H).

Ejemplo 13 no de acuerdo con la invención

6-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-3-metil[1,2]tiazolo[5,4-d]pirimidin-4-amina

10



La sustancia se preparó según las instrucciones de trabajo generales 1. Se usaron 200 mg (0,793 mmoles) del Ejemplo 3A y 110 mg (0,793 mmoles) de 5-amino-3-metil-isotiazol-4-carbonitrilo, así como desde un principio 1,0 eq de terc-butilato de potasio (89 mg, 0,793 mmoles). La purificación tuvo lugar mediante precipitación de la sustancia en una mezcla de acetonitrilo-agua.

15

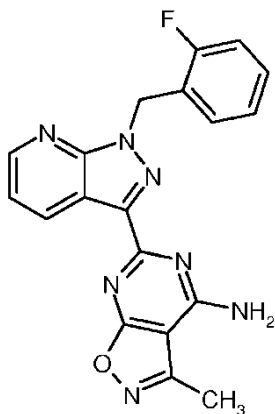
Rendimiento: 234 mg (75 % d. t.)

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,05$ min; MS (Elpos): $m/z = 392$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,80 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 7,13-7,26 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,42-7,45 (m, 1H), 8,67 (dd, 1H), 9,12 (dd, 1H).

20 Ejemplo 14 no de acuerdo con la invención

6-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-3-metil[1,2]oxazolo[5,4-d]pirimidin-4-amina



La sustancia se preparó según las instrucciones de trabajo generales 1. Se usaron 300 mg (1,189 mmoles) del

Ejemplo 3A y 146 mg (1,189 mmoles) de 5-amino-3-metil-4-isoxazol-4-carbonitrilo, así como desde un principio 1,0 eq de terc-butilato de potasio (133 mg, 1,189 mmoles).

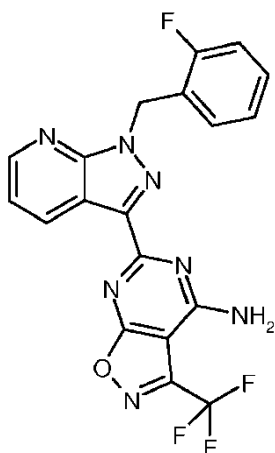
Rendimiento: 43 mg (10 % d. t.)

CL-MS (Método 2): Rt = 0,99 min; MS (Elpos): m/z = 376 [M+H]⁺.

- 5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,60 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 7,13-7,27 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H), 8,67 (dd, 1H), 9,06 (dd, 1H).

Ejemplo 15 no de acuerdo con la invención

6-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-3-(trifluorometil)[1,2]oxazolo[5,4-d]pirimidin-4-amina



10

La sustancia se preparó según las instrucciones de trabajo generales 1. Se usaron 200 mg (0,793 mmoles) del Ejemplo 3A y 140 mg (0,793 mmoles) de 5-amino-3-(trifluorometil)-isoxazol-4-carbonitrilo, así como desde un principio 1,0 eq de terc-butilato de potasio (89 mg, 0,793 mmoles). La mezcla de reacción se irradió tres veces durante en cada caso 2 h en el microondas.

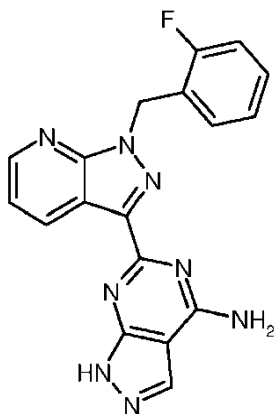
- 15 Rendimiento: 19 mg (5 % d. t.)

CL-MS (Método 3): Rt = 1,30 min; MS (Elpos): m/z = 430 [M+H]⁺.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,89 (s, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 8,70 (dd, 1H), 9,15 (dd, 1H).

Ejemplo 16

- 20 6-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



- 5 La sustancia se preparó según las instrucciones de trabajo generales 1. Se usaron 200 mg (0,793 mmoles) del Ejemplo 3A y 140 mg (0,793 mmoles) de 3-amino-1H-pirazolo-4-carbonitrilo, así como 0,1 eq de terc-butilato de potasio (8,9 mg, 0,079 mmoles). Después de 1 h a 160 °C en el microondas se añadieron de nuevo 0,5 eq de terc-butilato de potasio (44 mg, 0,396 mmoles) y se dejó durante 2 h más a 160 °C en el microondas. Después se añadieron de nuevo 0,25 eq de terc-butilato de potasio (22 mg, 0,198 mmoles) y se dejó durante 2 h más a 160 °C en el microondas y después se añadieron de nuevo 0,25 eq de terc-butilato de potasio (22 mg, 0,198 mmoles) y se dejó reaccionar durante 2 h más a 160 °C en el microondas. La purificación tuvo lugar por HPLC.

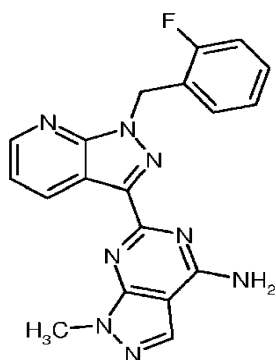
Rendimiento: 115 mg (37 % d. t.)

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,79$ min; MS (Elpos): $m/z = 361$ $[M+H]^+$.

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,89 (s, 2H), 7,13-7,26 (m, 3H), 7,33-7,42 (m, 2H), 7,81 (s a, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 9,06 (dd, 1H), 13,41 (s a, 1H).

Ejemplo 17

6-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



- 15 La sustancia se preparó según las instrucciones de trabajo generales 1. Se usaron 200 mg (0,793 mmoles) del Ejemplo 3A y 96 mg (0,793 mmoles) de 5-amino-1-metil-1H-pirazolo-4-carbonitrilo, así como desde un principio 1,0 eq de terc-butilato de potasio (89 mg, 0,793 mmoles). La purificación tuvo lugar mediante precipitación de la sustancia en una mezcla de acetonitrilo-agua.

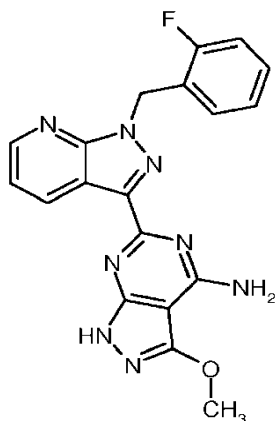
- 20 Rendimiento: 155 mg (52 % d. t.)

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,89$ min; MS (Elpos): $m/z = 375$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,00 (s, 3H), 5,86 (s, 2H), 7,13-7,15 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,90 (s a, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,65 (dd, 1H), 9,13 (dd, 1H).

Ejemplo 18

- 25 6-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-3-metoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



5 La sustancia se preparó según las instrucciones de trabajo generales 1. Se usaron 1000 mg (3,964 mmoles) del Ejemplo 3A y 547 mg (3,964 mmoles) de 5-amino-3-metoxi-1H-pirazolo-4-carbonitrilo, así como desde un principio 1,0 eq de terc-butilato de potasio (444 mg, 3,964 mmoles). La purificación tuvo lugar mediante precipitación de la sustancia en una mezcla de acetonitrilo-agua y posterior purificación por HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,05 %, gradiente).

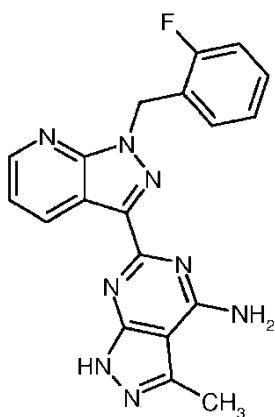
Rendimiento: 39 mg (3 % d. t.)

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,87$ min; MS (Elpos): $m/z = 391$ $[M+H]^+$.

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,98 (s, 3H), 5,83 (s, 2H), 7,13-7,26 (m, 3H), 7,33-7,41 (m, 2H), 8,64 (dd, 1H), 9,08 (dd, 1H), 12,43 (s, 1H).

10 Ejemplo 19

6-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



15 La sustancia se preparó según las instrucciones de trabajo generales 1. Se usaron 200 mg (0,793 mmoles) del Ejemplo 3A y 96 mg (0,793 mmoles) de 3-amino-4-ciano-5-metilpirazol, así como desde un principio 1,0 eq de terc-butilato de potasio (89 mg, 0,793 mmoles). La purificación tuvo lugar mediante precipitación de la sustancia en una mezcla de acetonitrilo-agua.

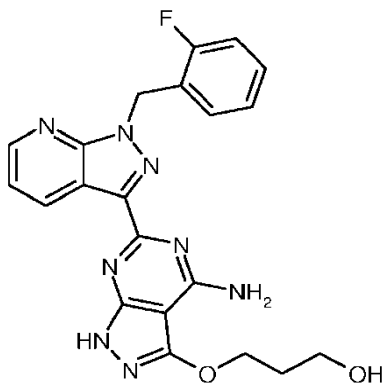
Rendimiento: 115 mg (38 % d. t.)

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,81$ min; MS (Elpos): $m/z = 375$ $[M+H]^+$.

20 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,56 (s, 3H), 5,83 (s, 2H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 2H), 8,64 (dd, 1H), 9,10 (dd, 1H), 12,92 (s, 1H).

Ejemplo 20

3-({4-Amino-6-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}oxi)propan-1-ol



25

La sustancia se preparó según las instrucciones de trabajo generales 1. Se usaron 300 mg (1,189 mmoles) del Ejemplo 3A y 216 mg (1,189 mmoles) de 5-amino-3-(3-hidroxipropoxi)-1H-pirazolo-4-carbonitrilo, así como desde un principio 1,0 eq de terc-butilato de potasio (133 mg, 1,189 mmoles).

Rendimiento: 128 mg (22 % d. t.)

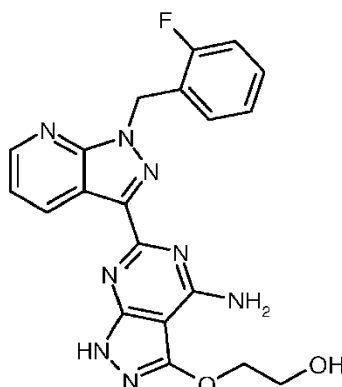
5 CL-MS (Método 2): $R_t = 0,83$ min; MS (Elpos): $m/z = 435$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,92-1,99 (m, 2H), 3,61 (c, 2H), 4,36 (t, 2H), 4,55 (t, 1H), 5,83 (s, 2H), 7,13-7,26 (m, 3H), 7,34-7,41 (m, 2H), 8,64 (dd, 1H), 9,08 (dd, 1H), 12,39 (s, 1H).

Ejemplo 21

2-({4-Amino-6-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}oxi)etanol

10



La sustancia se preparó según las instrucciones de trabajo generales 1. Se usaron 300 mg (1,189 mmoles) del Ejemplo 3A y 199 mg (1,189 mmoles) de 5-amino-3-(2-hidroxietoxi)-1H-pirazolo-4-carbonitrilo, así como desde un principio 1,0 eq de terc-butilato de potasio (133 mg, 1,189 mmoles).

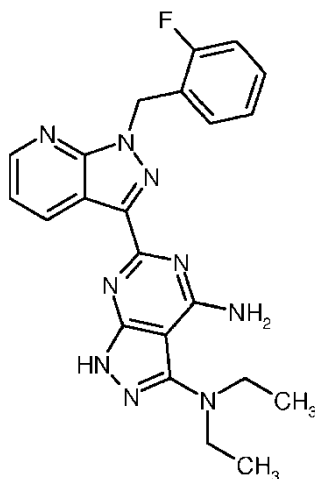
15 Rendimiento: 223 mg (42 % d. t.)

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,80$ min; MS (Elpos): $m/z = 421$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,76 (c, 2H), 4,25 (t, 2H), 5,07 (t, 1H), 5,83 (s, 2H), 7,13-7,26 (m, 3H), 7,34-7,42 (m, 2H), 8,64 (dd, 1H), 9,07 (dd, 1H), 12,40 (s, 1H).

Ejemplo 22

20 N^3, N^3 -Dietil-6-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3,4-diamina



La sustancia se preparó según las instrucciones de trabajo generales 1. Se usaron 250 mg (0,991 mmoles) del Ejemplo 3A y 177 mg (0,991 mmoles) de 5-amino-3-(3-hidroxipropoxi)-1H-pirazol-4-carbonitrilo, así como desde un principio 1,0 eq de terc-butilato de potasio (111 mg, 0,991 mmoles).

Rendimiento: 131 mg (30 % d. t.)

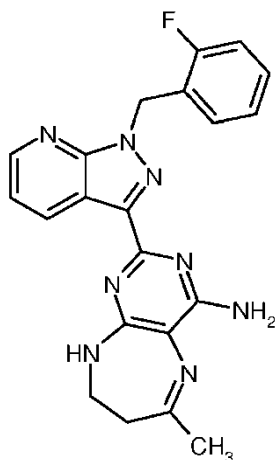
5 CL-MS (Método 2): $R_t = 0,98$ min; MS (Elpos): $m/z = 432$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,04 (t, 6H), 3,21 (c, 4H), 5,83 (s, 2H), 7,13-7,26 (m, 3H), 7,33-7,41 (m, 2H), 8,64 (dd, 1H), 9,09 (dd, 1H), 12,61 (s, 1H).

Ejemplo 23 no de acuerdo con la invención

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-metil-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-4-amina

10



Se disolvieron 300 mg (0,856 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A en 3 ml de etanol y se mezclaron con 129 mg (0,856 mmoles) de clorhidrato de 4-(dimetilamino)butan-2-ona. Se agitó durante 1 h en el microondas a 150 °C. Después de enfriar se concentró en el evaporador rotatorio, se recogió el residuo en diclorometano y se filtró a través de gel de sílice. La torta del filtro se lavó posteriormente con diclorometano y el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético, gradiente 10:90 → 90:10). El residuo se repartió entre éster etílico de ácido acético y disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se concentró la fase orgánica. Se obtuvieron 18 mg (5 % d. t.) del compuesto del título.

15

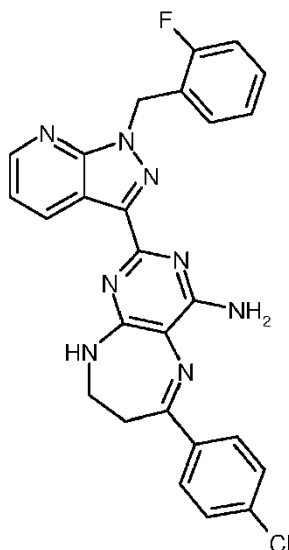
20 CL-MS (Método 2): $R_t = 0,82$ min; MS (Elpos): $m/z = 403$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,17 (s, 3H), 2,64-2,71 (m, 2H), 3,35-3,38(m, 2H), 5,79 (s, 2H), 6,56 (s a, 2H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 3H), 8,61 (dd, 1H), 9,08 (dd, 1H).

Ejemplo 24 no de acuerdo con la invención

6-(4-Clorofenil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-4-amina

25



La preparación tuvo lugar de manera análoga al Ejemplo 23 a partir de 300 mg (0,856 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A y 212 mg (0,856 mmoles) de clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)propan-1-ona. Se obtuvieron 104 mg (23 % d. t.) del compuesto del título.

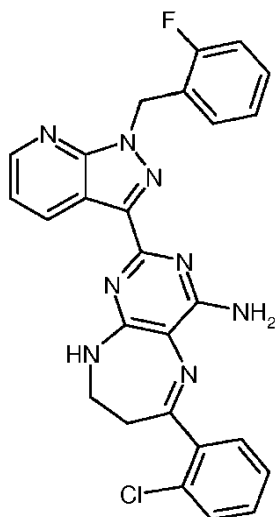
5 CL-MS (Método 2): $R_t = 1,42$ min; MS (Elpos): $m/z = 499$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,14-3,18 (m, 2H), 3,46-3,51 (m, 2H), 5,81 (s, 2H), 6,78 (s a, 2H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,63 (t, 1H) 8,04 (d, 2H), 8,62 (dd, 1H), 9,13 (dd, 1H).

Ejemplo 25 no de acuerdo con la invención

6-(2-Clorofenil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-8,9-dihidro-7H-pirrido[4,5-b][1,4]diazepin-4-amina

10



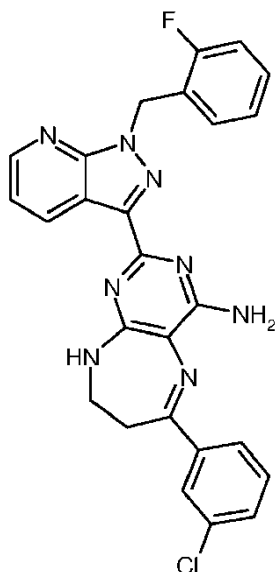
La preparación tuvo lugar de manera análoga al Ejemplo 23 a partir de 300 mg (0,856 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A y 212 mg (0,856 mmoles) de clorhidrato de 1-(2-clorofenil)-3-(dimetilamino)propan-1-ona. Se obtuvieron 77 mg (17 % d. t.) del compuesto del título.

15 CL-MS (Método 2): $R_t = 1,02$ min; MS (Elpos): $m/z = 499$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,05-3,08 (m, 2H), 3,52-3,56 (m, 2H), 5,81 (s, 2H), 6,40 (s a, 1H), 6,83 (s a, 1H), 7,12-7,19 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,33-7,43 (m, 4H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,74 (t, 1H), 8,62 (dd, 1H), 9,12 (dd, 1H).

Ejemplo 26 no de acuerdo con la invención

6-(3-Clorofenil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-4-amina



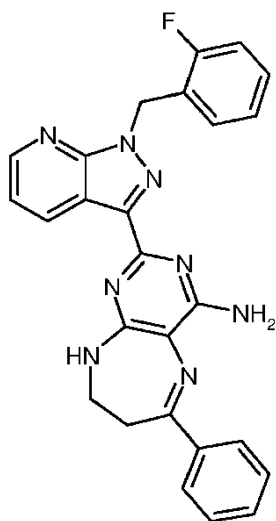
5 La preparación tuvo lugar de manera análoga al Ejemplo 23 a partir de 300 mg (0,856 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A y 212 mg (0,856 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-clorofenil)-3-(dimetilamino)propan-1-ona. Se obtuvieron 104 mg (23 % d. t.) del compuesto del título.

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,04$ min; MS (Elpos): $m/z = 499$ $[M+H]^+$.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,15-3,17 (m, 2H), 3,47-3,51 (m, 2H), 5,81 (s, 2H), 6,80 (s a, 2H), 7,12-7,18 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,64 (t, 1H), 7,92-7,98 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,62 (dd, 1H), 9,13 (dd, 1H).

Ejemplo 27 no de acuerdo con la invención

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-fenil-8,9-dihidro-7H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-4-amina



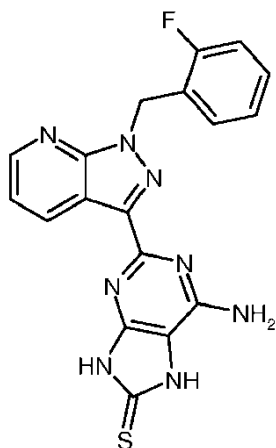
15 La preparación tuvo lugar de manera análoga al Ejemplo 23 a partir de 300 mg (0,856 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A y 183 mg (0,856 mmoles) de clorhidrato de 1-fenil-3-(dimetilamino)propan-1-ona. Se obtuvieron 35 mg (9 % d. t.) del compuesto del título.

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,97$ min; MS (Elpos): $m/z = 465$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,16-3,19 (m, 2H), 3,48-3,52 (m, 2H), 5,81 (s, 2H), 6,74 (s a, 2H), 7,12-7,18 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,41-7,46 (m, 3H), 7,60 (t, 1H), 7,99-8,02 (m, 2H), 8,62 (dd, 1H), 9,13 (dd, 1H).

Ejemplo 28 no de acuerdo con la invención

5 6-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-tiona



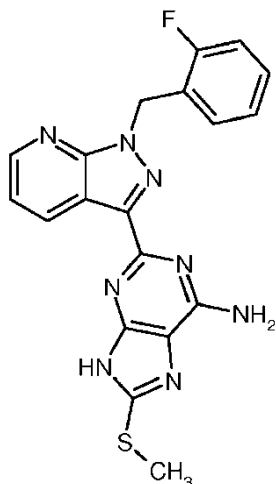
10 Se mezclaron 500 mg (1,427 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A con 3 ml de etanol y 423 mg (2,640 mmoles) de metilxantogenato de potasio y se agitó durante 1 h en el microondas a 150 °C. La mezcla de reacción se hirvió con 100 ml de agua. Se filtró y la fase acuosa se acidificó con ácido acético precipitando un precipitado que se separó por filtración. El residuo se mezcló con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se separó por filtración y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 269 mg del compuesto del título (48 % d. t.), que se hizo reaccionar sin purificación adicional.

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,85$ min; MS (Elpos): $m/z = 493$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,82 (s, 2H), 6,97 (s a, 2H), 7,12-7,26 (m, 3H), 7,33-7,41 (m, 2H), 8,64 (dd, 1H), 9,00 (dd, 1H), 12,16 (s a, 1H), 13,12 (s a, 1H).

Ejemplo 29 no de acuerdo con la invención

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-8-(metilsulfanil)-7H-purin-6-amina



20 Se disolvieron 100 mg (0,255 mmoles) del compuesto del Ejemplo 28 en 5 ml de dimetilformamida y se mezclaron con 49 mg (0,357 mmoles) de carbonato de potasio. La mezcla se calentó durante 10 min hasta 70° C y después de enfriar se mezcló con 18 μl (0,291 mmoles) de yodometano y se agitó durante 48 h a TA. La mezcla se concentró y

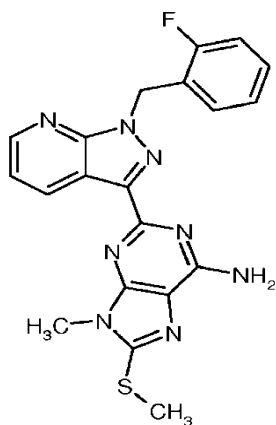
el residuo se recogió en agua y se acidificó con ácido acético. Precipita un precipitado, que se separó por filtración y se lavó con agua. La purificación tuvo lugar por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua, gradiente 30:70 → 90:10). Se obtuvieron 18 mg del compuesto del título (17 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,88$ min; MS (Elpos): $m/z = 407$ $[M+H]^+$.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,70 (s, 2H), 2,75 (s, 1H), 5,81 (s, 2H), 7,07-7,26 (m, 5H), 7,33-7,39 (m, 2H), 8,63 (dd, 1H), 9,06-9,09 (m, 1H), 13,06 (s, 1H).

Ejemplo 30 no de acuerdo con la invención

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-9-metil-8-(metilsulfanil)-9H-purin-6-amina



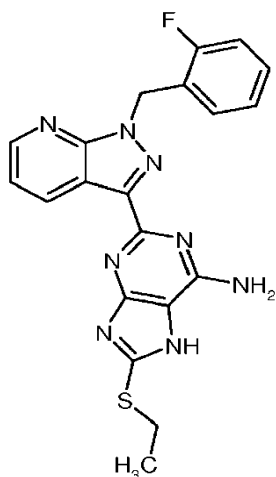
- 10 Se disolvieron 100 mg (0,255 mmoles) del compuesto del Ejemplo 29 en 5 ml de dimetilformamida y se mezclaron con 49 mg (0,357 mmoles) de carbonato de potasio. La mezcla se calentó durante 10 min hasta 70°C y después de enfriar se mezcló con 18 μl (0,291 mmoles) de yodometano y se agitó durante 48 h a TA. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en agua y se acidificó con ácido acético. Precipita un precipitado, que se separó por filtración y se lavó con agua. La purificación tuvo lugar por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua, gradiente 30:70 → 90:10). Se obtuvieron 26 mg del compuesto del título (24 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,01$ min; MS (Elpos): $m/z = 421$ $[M+H]^+$.

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,75 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 5,84 (s, 2H), 7,10-7,16 (m, 2H), 7,22-7,30 (m, 3H), 7,33-7,41 (m, 2H), 8,63 (d, 1H), 9,14 (dd, 1H).

20 **Ejemplo 31 no de acuerdo con la invención**

8-(Etilsulfanil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7H-purin-6-amina



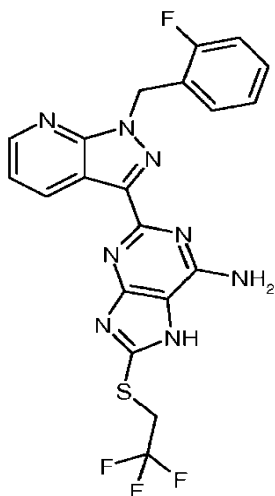
5 Se disolvieron 150 mg (0,382 mmoles) del compuesto del Ejemplo 28 en 2 ml de dimetilformamida y se mezclaron con 58 mg (0,420 mmoles) de carbonato de potasio. La mezcla se calentó durante 10 min hasta 70° C y después de enfriar se mezcló con 31 µl (0,382 mmoles) de yodoetano y se agitó durante 16 h a TA. La mezcla se concentró, el residuo se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20:1). Se obtuvieron 91 mg del compuesto del título (51 % d. t.).

CL-MS (Método 3): $R_t = 1,02$ min; MS (Elpos): $m/z = 421$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,36 (t, 3H), 3,27 (c, 2H), 5,81 (s, 2H), 7,12-7,26 (m, 4H), 7,33-7,39 (m, 2H), 8,63 (dd, 1H), 9,07 (d, 1H), 13,06 (s, 1H).

Ejemplo 32 no de acuerdo con la invención

10 2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-8-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfanil]-7H-purin-6-amina



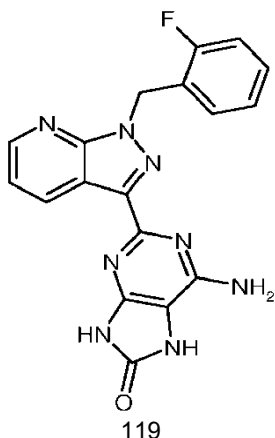
15 Se disolvieron 150 mg (0,382 mmoles) del compuesto del Ejemplo 28 en 2 ml de dimetilformamida y se mezclaron con 58 mg (0,420 mmoles) de carbonato de potasio. La mezcla se calentó durante 10 min hasta 70° C y después de enfriar se mezcló con 38 µl (0,382 mmoles) de yoduro de trifluoroetilo y se agitó durante 16 h a TA. La mezcla se concentró, el residuo se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20:1). Se obtuvieron 49 mg del compuesto del título (25 % d. t.).

CL-MS (Método 3): $R_t = 1,11$ min; MS (Elpos): $m/z = 475$ $[M+H]^+$.

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,35 (c, 2H), 5,82 (s, 2H), 7,12-7,26 (m, 3H), 7,33-7,41 (m, 4H), 8,63 (d, 1H), 9,06 (d, 1H), 13,35 (s, 1H).

Ejemplo 33

6-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



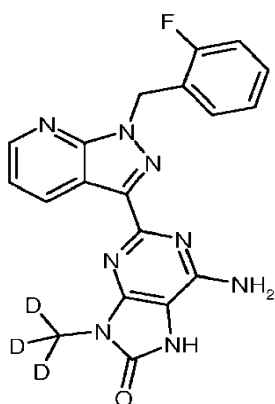
5 Se disolvieron 5,000 g (14,271 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A en 50 ml de dimetilformamida y se mezclaron con 11,570 g (71,355 mmoles) de carbonildiimidazol así como 18,051 g (178,387 mmoles) de trietilamina. La mezcla se agitó durante 16 h a 100 °C. La mezcla de reacción se repartió entre agua y éster etílico de ácido acético, y la fase acuosa se extrajo con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se concentraron a vacío y el residuo se mezcló con terc-butilmetil éter. El sólido generado se separó por filtración y se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua, gradiente 20:80 → 90:10). Se obtuvieron 2,120 g del compuesto del título (38 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,80$ min; MS (Elpos): $m/z = 377$ $[M+H]^+$.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,81 (s, 2H), 6,63 (s a, 2H) 7,12-7,25 (m, 3H), 7,33-7,38 (m, 2H), 8,63 (dd, 1H), 8,96 (dd, 1H), 10,08 (s, 1H), 11,45 (s, 1H).

Ejemplo 34

6-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-9-($^2\text{H}_3$)metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



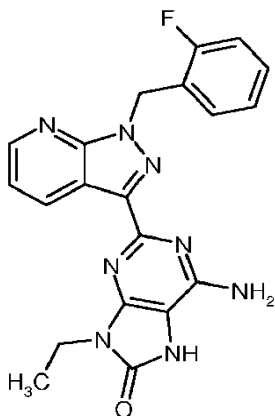
15 Se dispusieron 200 mg (0,531 mmoles) del compuesto del Ejemplo 33 así como 146 mg (0,531 mmoles) de BEMP en 10 ml de dimetilformamida y se mezclaron gota a gota a 0 °C en el plazo de 10 min con una disolución de 77 mg (0,531 mmoles) de yodometano- d_3 en 2 ml de dimetilformamida. Se agitó durante 1 h a 0 °C. A continuación la disolución de reacción se concentró a vacío y se mezcló con acetonitrilo/agua. El precipitado generado se separó por filtración y se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua con 0,2 % ácido trifluoroacético = 60:40). Se obtuvieron 88 mg del compuesto del título (42 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,86$ min; MS (Elpos): $m/z = 494$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,83 (s, 2H), 6,63 (s a, 2H) 7,09-7,15 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 8,63 (dd, 1H), 9,04 (dd, 1H), 10,27 (s, 1H).

Ejemplo 35

25 6-Amino-9-etil-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



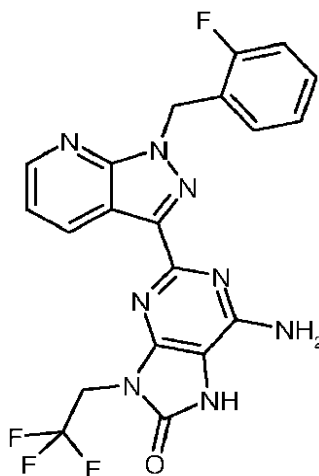
5 Se dispusieron 200 mg (0,531 mmoles) del compuesto del Ejemplo 33 así como 146 mg (0,531 mmoles) de BEMP en 10 ml de dimetilformamida y se mezclaron gota a gota a 0 °C en el plazo de 10 min con una disolución de 82 mg (0,531 mmoles) de yoduro de etilio en 2 ml de dimetilformamida. Se agitó durante 20 min a 0 °C. A continuación se concentró la disolución de reacción a vacío y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 10:90 → 90:10). Se obtuvieron 67 mg del compuesto del título (31 % d. t.).

CL-MS (Método 4): $R_t = 0,86$ min; MS (Elpos): $m/z = 405$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,31 (t, 3H), 3,90 (c, 2H), 5,84 (s, 2H), 6,62 (s a, 2H) 7,09-7,15 (m, 2H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 2H), 8,63 (dd, 1H), 9,00 (dd, 1H), 10,27 (s, 1H).

Ejemplo 36

10 6-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



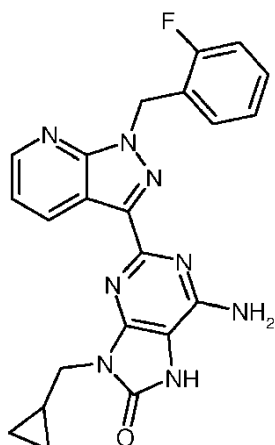
15 Se dispusieron 100 mg (0,266 mmoles) del compuesto del Ejemplo 33 así como 73 mg (0,266 mmoles) de BEMP en 9 ml de dimetilformamida y se mezclaron gota a gota a 0 °C en el plazo de 10 min con una disolución de 75 mg (0,266 mmoles) de 2,2,2-trifluoroetiltriclorometansulfonato en 1 ml de dimetilformamida. Se agitó durante 20 min a 0 °C. A continuación se concentró la disolución de reacción a vacío y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua, gradiente 30:70 → 90:10). Se obtuvieron 60 mg del compuesto del título (47 % d. t.).

20 CL-MS (Método 2): $R_t = 1,00$ min; MS (Elpos): $m/z = 459$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,71 (c, 2H), 5,83 (s, 2H), 6,87 (s a, 2H) 7,08-7,15 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,32-7,42 (m, 2H), 8,62 (dd, 1H), 9,01 (dd, 1H).

Ejemplo 37

25 6-Amino-9-(ciclopropilmetil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



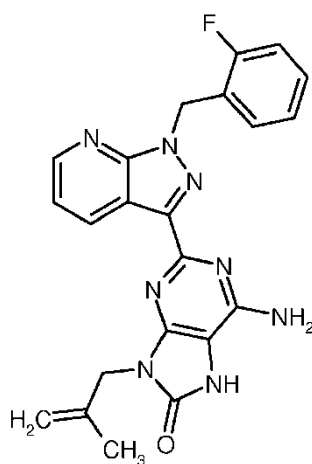
5 Se dispusieron 200 mg (0,531 mmoles) del compuesto del Ejemplo 33 así como 145 mg (0,531 mmoles) de BEMP en 10 ml de dimetilformamida y se mezclaron gota a gota a 0 °C en el plazo de 10 min con una disolución de 71 mg (0,531 mmoles) de (bromometil)ciclopropano en 2 ml de dimetilformamida. Se agitó durante 20 min a 0 °C. A continuación se concentró la disolución de reacción a vacío y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 10:90 → 90:10). Se obtuvieron 27 mg del compuesto del título (11 % d. t.).

CL-MS (Método 3): $R_t = 1,11$ min; MS (Elpos): $m/z = 431$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 38

6-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-9-(2-metilprop-2-en-1-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

10



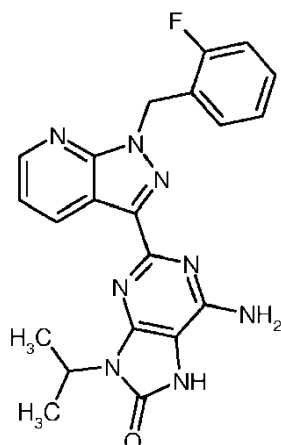
15 Se dispusieron 200 mg (0,531 mmoles) del compuesto del Ejemplo 33 así como 145 mg (0,531 mmoles) de BEMP en 10 ml de dimetilformamida y se mezclaron gota a gota a 0 °C en el plazo de 10 min con una disolución de 72 mg (0,531 mmoles) de 3-bromo-2-metilprop-1-eno 2 ml de dimetilformamida. Se agitó durante 1 h a 0 °C. A continuación se concentró la disolución de reacción a vacío y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 10:90 → 90:10). Se obtuvieron 88 mg del compuesto del título (37 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,00$ min; MS (Elpos): $m/z = 431$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,76 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 5,82 (s, 2H), 6,66 (s a, 2H) 7,08-7,14 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 2H), 8,62 (dd, 1H), 8,96 (dd, 1H), 10,33 (s, 1H).

20 Ejemplo 39

6-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-9-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



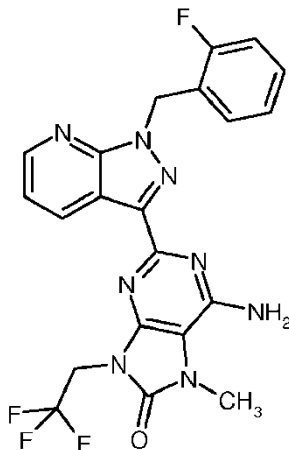
5 Se dispusieron 200 mg (0,531 mmoles) del compuesto del Ejemplo 33 así como 145 mg (0,531 mmoles) de BEMP en 10 ml de dimetilformamida y se mezclaron gota a gota a 0 °C en el plazo de 10 min con una disolución de 90 mg (0,531 mmoles) de 2-yodopropano ml de dimetilformamida. Se agitó durante 20 min a 0 °C. A continuación se concentró la disolución de reacción a vacío y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua, gradiente 30:70 → 90:10). Se obtuvieron 117 mg del compuesto del título (50 % d. t.).

CL-MS (Método 4): $R_t = 2,02$ min; MS (Elpos): $m/z = 419$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,56 (d, 6H), 4,67 (sept., 1H), 5,83 (s, 2H), 6,65 (s a, 2H) 7,10-7,15 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,33-7,43 (m, 2H), 8,63 (dd, 1H), 8,96 (dd, 1H), 10,43 (s a, 1H).

10 Ejemplo 40

6-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-metil-9-(2,2,2-trifluoroetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



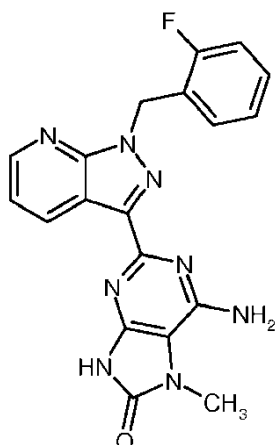
15 Se dispusieron 80 mg (0,175 mmoles) del compuesto del Ejemplo 36 así como 48 mg (0,175 mmoles) de BEMP en 10 ml de dimetilformamida y se mezclaron gota a gota a 0 °C en el plazo de 10 min con una disolución de 25 mg (0,175 mmoles) de yodometano en 2 ml de dimetilformamida. Se agitó durante 20 min a 0 °C. A continuación se concentró la disolución de reacción a vacío y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua, gradiente 30:70 → 90:10). Se obtuvieron 30 mg del compuesto del título (35 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,02$ min; MS (Elpos): $m/z = 473$ $[M+H]^+$.

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,56 (s, 3H), 4,74 (c, 2H), 5,84 (s, 2H), 6,98 (s a, 2H) 7,08-7,15 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,32-7,42 (m, 2H), 8,63 (dd, 1H), 9,03 (dd, 1H).

Ejemplo 41

6-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



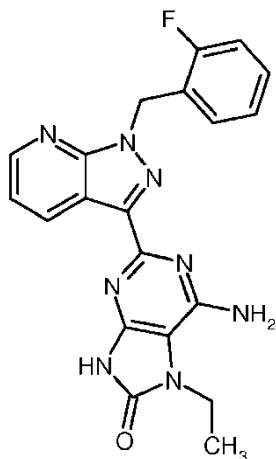
5 Se disolvieron 119 mg (0,282 mmoles) del compuesto del Ejemplo 13A en 5 ml de tetrahidrofurano, se enfrió hasta 0 °C y se mezclaron gota a gota con 310 µl (0,3100 mmoles) de una disolución 1 N de amida de bis-(trimetilsilil)sodio en tetrahidrofurano. Se agitó durante 3 h a 0 °C y durante 16 h a TA. Se añadió agua, se separó por filtración el precipitado producido, se lavó con tetrahidrofurano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 44 mg del compuesto del título (39 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,83$ min; MS (Elpos): $m/z = 391$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,39 (s, 3H), 5,54 (s a, 2H), 5,77 (s, 2H) 7,09-7,14 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,28-7,37 (m, 2H), 8,55 (dd, 1H), 9,06 (dd, 1H).

10 Ejemplo 42

6-Amino-7-etil-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



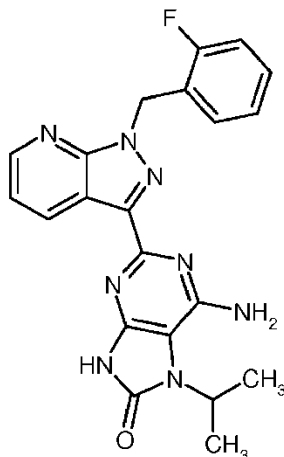
15 Se disolvieron 59 mg (0,135 mmoles) del compuesto del Ejemplo 14A en 7,5 ml de tetrahidrofurano, se enfrió hasta 0 °C y se mezclaron gota a gota con 150 µl (0,150 mmoles) de una disolución 1 N de amida de bis-(trimetilsilil)sodio en tetrahidrofurano. Se agitó durante 3 h a 0 °C y durante 16 h a TA. Se añadieron de nuevo 150 µl (0,150 mmoles) de una disolución 1 N de amida de bis-(trimetilsilil)sodio en tetrahidrofurano y se agitó durante 2 días a TA. Se añadió agua y la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua, gradiente 30:70 → 90:10). Se obtuvieron 29 mg del compuesto del título (53 % d. t.).

20 CL-MS (Método 2): $R_t = 0,86$ min; MS (Elpos): $m/z = 405$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,18 (t, 3H), 3,99 (c, 2H), 5,80 (s, 2H), 6,75 (s a, 2H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 2H), 8,63 (dd, 1H), 9,05 (dd, 1H), 11,62 (s, 1H).

Ejemplo 43

6-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



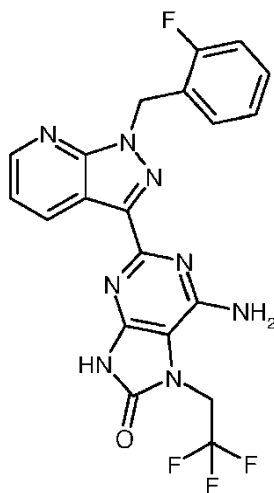
5 Se disolvieron 2000 mg (4,897 mmoles) del compuesto del Ejemplo 11A en 20 ml de tetrahidrofurano, se enfrió hasta 0 °C y se mezclaron con 294 mg (5,387 mmoles) de hidruro de sodio. Se agitó durante 1,5 h a 0 °C y se añadieron 916 mg (5,387 mmoles) de 2-yodopropano. Se agitó durante 48 h a TA y a continuación se añadió agua. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó dos veces por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua, gradiente 30:70 → 90:10). Se obtuvieron 19 mg del compuesto del título (1 % d. t.).

CL-MS (Método 1): $R_t = 1,91$ min; MS (Elpos): $m/z = 419$ $[M+H]^+$.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,47 (d, 6H), 4,60 (sept., 1H), 5,80 (s, 2H), 6,50 (s a, 2H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,33-7,38 (m, 2H), 8,62 (dd, 1H), 9,07 (dd, 1H).

Ejemplo 44

6-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



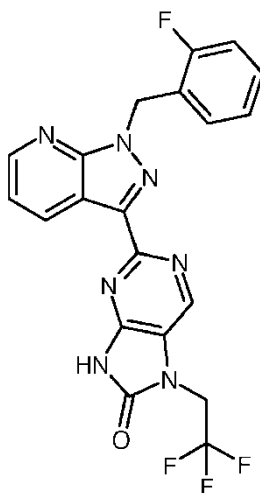
15 Bajo una atmósfera de argón se disolvieron 2,100 g (4,282 mmoles) del compuesto del Ejemplo 15A en 235 ml de tetrahidrofurano, se enfrió hasta 0 °C y se mezclaron gota a gota con 10,705 ml (10,705 mmoles) de una disolución 1 N de amida de bis-(trimetilsilil)sodio en tetrahidrofurano. Se agitó durante 2 h a 0 °C y durante 16 h a TA. El tetrahidrofurano se concentró parcialmente en la corriente de argón y se separó por filtración el precipitado. Se obtuvieron 1,290 g del compuesto del título (66 % d. t.).

20 CL-MS (Método 3): $R_t = 1,03$ min; MS (Elpos): $m/z = 459$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,91 (c, 2H), 5,81 (s, 2H), 6,95 (s a, 2H), 7,12-7,26 (m, 3H), 7,33-7,40 (m, 2H), 8,64 (dd, 1H), 9,04 (dd, 1H), 11,97 (s, 1H).

Ejemplo 45

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



5 Se disolvieron 447 mg (4,337 mmoles) de *terc*-butilnitrito en 20 ml de dimetilformamida anhidra y a 65 °C se añadieron 994 mg (2,169 mmoles) del compuesto del Ejemplo 44 en 15 ml de dimetilformamida por medio de una bomba de jeringa en el plazo de 1 h. Después de una hora adicional de agitación a 65 °C se añadieron 40 ml de agua, formándose un precipitado. El precipitado se separó por filtración y se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: agua/acetonitrilo/agua con 1 % ácido trifluoroacético, gradiente 68:15:17 → 0:100:0). Se obtuvieron 99 mg del compuesto del título (10 % d. t.).

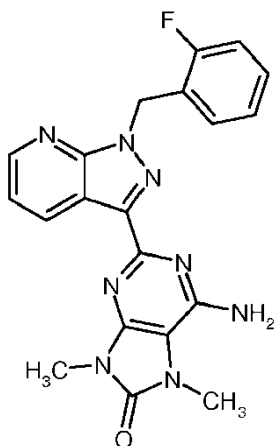
10 CL-MS (Método 2): $R_t = 1,03$ min; MS (Elpos): $m/z = 444$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,87 (c, 2H), 5,85 (s, 2H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 12,53 (s, 1H).

Ejemplo 46

6-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,9-dimetil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

15



20 Se dispusieron 300 mg (0,768 mmoles) del compuesto del Ejemplo 41 así como 211 mg (0,768 mmoles) de BEMP en 10 ml de dimetilformamida y se mezclaron gota a gota a 0 °C en el plazo de 10 min con una disolución de 109 mg (0,768 mmoles) de yodometano en 2 ml de dimetilformamida. Se agitó durante 3 h a 0 °C. Se añadió agua formándose un precipitado. El precipitado se separó por filtración y se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua, gradiente 30:70 → 90:10). Se obtuvieron 203 mg del compuesto del título (65 % d. t.).

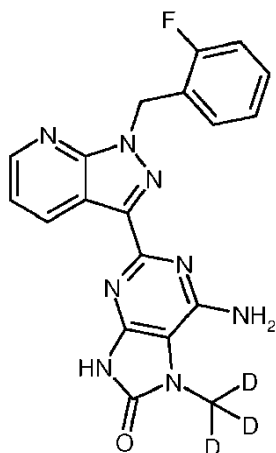
CL-MS (Método 4): $R_t = 1,83$ min; MS (Elpos): $m/z = 405$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,37 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 5,84 (s, 2H), 6,80 (s a, 2H) 7,09-7,15 (m, 2H),

7,21-7,26 (m, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 8,63 (d, 1H), 9,09 (d, 1H).

Ejemplo 47

6-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-(²H₃)metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



5

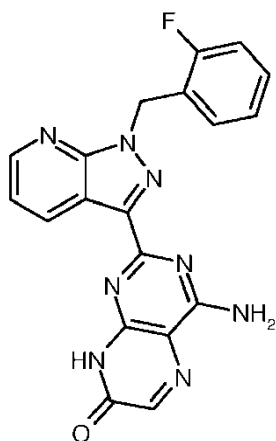
Se disolvieron 47 mg (0,110 mmoles) del compuesto del Ejemplo 16A en 6 ml de tetrahidrofurano, se enfrió hasta 0 °C y se mezclaron gota a gota con 122 µl (0,112 mmoles) de una disolución 1 N de amida de bis-(trimetilsilil)sodio en tetrahidrofurano. Se agitó durante 3 h a 0 °C y durante 16 h a TA. Se añadieron gota a gota de nuevo 122 µl (0,112 mmoles) de una disolución 1 N de amida de bis-(trimetilsilil)sodio en tetrahidrofurano y se agitó durante 2 días a TA. Se añadió agua y la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa dos veces (eluyente: metanol/agua, gradiente 30:70 → 90:10 y acetonitrilo/agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético = 45:55). Se obtuvieron 3 mg del compuesto del título (7 % d. t.).

10

CL-MS (Método 2): R_t = 0,82 min; MS (Elpos): m/z = 394 [M+H]⁺.

Ejemplo 48 no de acuerdo con la invención

15 4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pteridin-7(8H)-ona



20

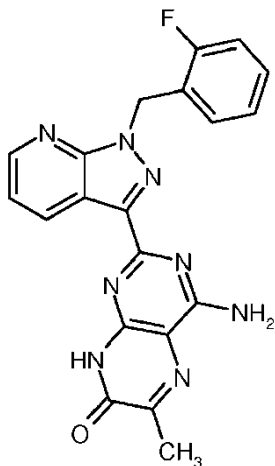
Se disolvieron 300 mg (0,856 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A en 20 ml de etanol y se mezclaron con 187 µl (0,942 mmoles) de una disolución al 50 % de glioxalato de etilo en tolueno. Se calentó durante 1 h a reflujo, se mezcló con 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado y se calentó durante 16 h más a reflujo. El precipitado se separó por filtración y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 83 mg del compuesto del título (23 % d. t.).

CL-MS (Método 3): R_t = 0,93 min; MS (Elpos): m/z = 389 [M+H]⁺.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,85 (s, 2H), 7,13-7,26 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,74-8,01 (m, 3H), 8,66 (dd, 1H), 9,17 (dd, 1H), 12,86 (s, 1H).

Ejemplo 49 no de acuerdo con la invención

4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-metilpteridin-7(8H)-ona



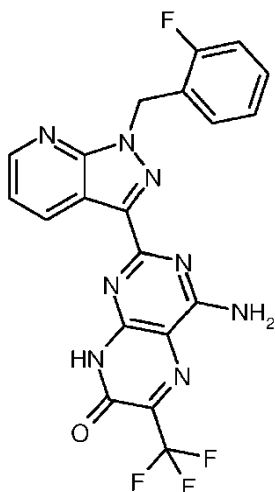
- 5 Se disolvieron 300 mg (0,856 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A en 20 ml de etanol y se mezclaron con 105 μ l (0,942 mmoles) de 2-oxopropanoato de etilo. Se calentó durante 16 h a reflujo. El precipitado se separó por filtración en caliente, se recogió en ácido trifluoroacético y se precipitó con agua. El precipitado se separó por filtración y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 74 mg del compuesto del título (19 % d. t.).

CL-MS (Método 3): $R_t = 0,98$ min; MS (Elpos): $m/z = 403$ $[M+H]^+$.

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, ácido trifluoroacético- d_4): δ [ppm] = 2,88 (s, 3H), 6,24 (s, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,59-7,69 (m, 2H), 8,24 (dd, 1H), 9,25 (d, 1H), 9,29 (d, 1H).

Ejemplo 50 no de acuerdo con la invención

4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-(trifluorometil)pteridin-7(8H)-ona



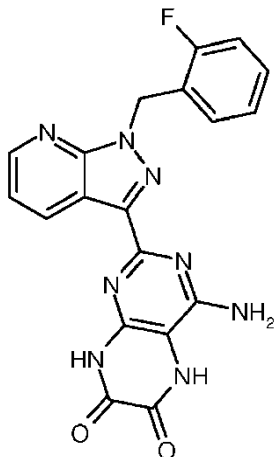
- 15 Se disolvieron 300 mg (0,856 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A en 25 ml de etanol y se mezclaron con 118 μ l (0,942 mmoles) de 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanoato de etilo. Se calentó durante 16 h a reflujo. El precipitado se separó por filtración y se mezcló con acetonitrilo. El precipitado se separó por filtración y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 99 mg del compuesto del título (24 % d. t.).

- 20 CL-MS (Método 2): $R_t = 1,01$ min; MS (Elpos): $m/z = 457$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 5,87 (s, 2H), 7,12-7,26 (m, 3H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,90 (s a, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,68 (dd, 1H), 9,18 (dd, 1H), 13,41 (s a, 1H).

Ejemplo 51 no de acuerdo con la invención

4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,8-dihidropteridin-6,7-diona



5 Se disolvieron 300 mg (0,856 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A en 3 ml de etanol y se mezclaron con 116 μ l (0,856 mmoles) de éster dietílico de ácido oxálico así como 79 mg (1,156 mmoles) de metilato de sodio. Se calentó durante 10 h a reflujo. La mezcla de reacción se mezcló con 10 ml de etanol. El precipitado se separó por filtración, se mezcló con 10 ml de agua y a continuación con 10 ml de acetonitrilo. El precipitado se separó por filtración y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 112 mg del compuesto del título (30 % d. t.).

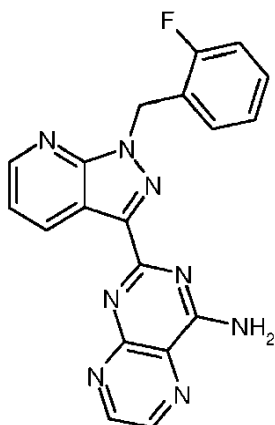
10 CL-MS (Método 2): $R_t = 0,80$ min; MS (Elpos): $m/z = 405$ $[M+H]^+$.

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 5,82 (s, 2H), 7,12-7,25 (m, 4H), 7,33-7,40 (m, 2H), 8,64 (dd, 1H), 9,14 (dd, 1H), 12,44 (s, 1H).

Ejemplo 52 no de acuerdo con la invención

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pteridin-4-amina

15



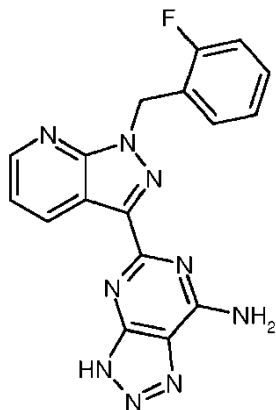
20 Se disolvieron 400 mg (1,142 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A en 20 ml de etanol y se mezclaron con 274 mg (2,283 mmoles) de 2,3-dihidroxi-1,4-dioxano. Se agitó durante 16 h a TA. El precipitado se separó por filtración y se lavó con un poco de etanol. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con 0,05 % ácido trifluoroacético, gradiente 20:80 \rightarrow 50:50). Se obtuvieron 96 mg del compuesto del título (23 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,87$ min; MS (Elpos): $m/z = 373$ $[M+H]^+$.

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 5,89 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,50 (s a, 1H), 8,64 (s a, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,82 (d, 1H), 9,11 (d, 1H), 9,14 (dd, 1H).

Ejemplo 53

5-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amina



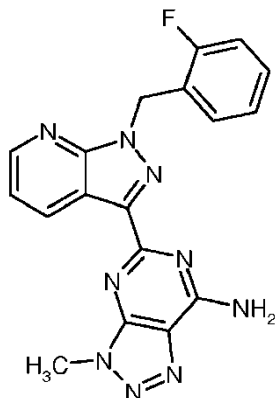
- 5 Se disolvieron 1500 mg (4,281 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A en 7,3 ml de ácido acético glacial y se mezclaron con 54 ml de agua formándose una suspensión. Con agitación se disolvieron 295 mg (4,281 mmoles) de nitrito de sodio en 4 ml de agua gota a gota. Se calentó durante 20 min a reflujo. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1345 mg del compuesto del título (87 % d. t.).

CL-MS (Método 4): $R_t = 1,75$ min; MS (Elpos): $m/z = 362$ $[M+H]^+$.

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,84 (s, 2H), 7,13-7,26 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 8,20 (s a, 2H), 8,66 (dd, 1H), 9,07 (dd, 1H), 16,00 (s a, 1H).

Ejemplo 54

5-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amina



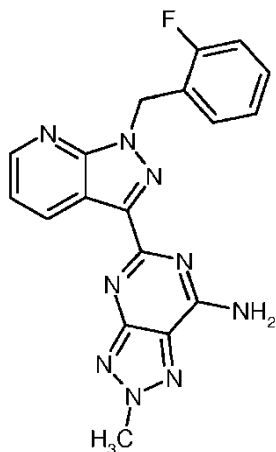
- 15 Se dispusieron 250 mg (0,692 mmoles) del compuesto del Ejemplo 53 así como 190 mg (0,692 mmoles) de BEMP en 12 ml de dimetilformamida y se mezclaron gota a gota a 0 °C en el plazo de 10 min con una disolución de 98 mg (0,692 mmoles) de yodometano en 3 ml de dimetilformamida. Se agitó durante 20 min a 0 °C. A continuación se concentró la disolución de reacción a vacío y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/disolución acuosa al 0,1 % de amoníaco = 65:35). El residuo se mezcló con acetonitrilo, se succionó y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 78 mg del compuesto del título (30 % d. t.) así como 50 mg del Ejemplo 55 (19 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,93$ min; MS (Elpos): $m/z = 376$ $[M+H]^+$.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,23 (s, 3H) 5,88 (s, 2H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,67 (dd, 1H), 9,16 (dd, 1H).

Ejemplo 55

5-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-2-metil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amina



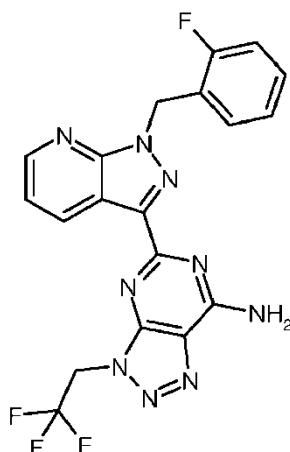
- 5 Se dispusieron 250 mg (0,692 mmoles) del compuesto del Ejemplo 53 así como 190 mg (0,692 mmoles) de BEMP en 12 ml de dimetilformamida y se mezclaron gota a gota a 0 °C en el plazo de 10 min con una disolución de 98 mg (0,692 mmoles) de yodometano en 3 ml de dimetilformamida. Se agitó durante 20 min a 0 °C. A continuación se concentró la disolución de reacción a vacío y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/disolución acuosa al 0,1 % de amoniaco = 65:35). El residuo se mezcló con acetonitrilo, se succionó y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 50 mg (19 % d. t.) del compuesto del título así como 78 mg (30 % d. t.) del Ejemplo 54.

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,89$ min; MS (Elpos): $m/z = 376$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,48 (s, 3H) 5,88 (s, 2H), 7,13-7,28 (m, 3H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,60 (s a, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,80 (s a, 1H), 9,04 (dd, 1H).

15 Ejemplo 56

5-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amina



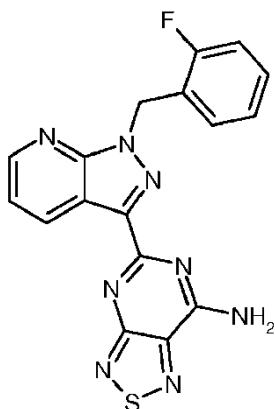
- 20 Se dispusieron 150 mg (0,415 mmoles) del compuesto del Ejemplo 53 así como 113 mg (0,415 mmoles) de BEMP en 7 ml de dimetilformamida y se mezclaron gota a gota a 0 °C en el plazo de 10 min con una disolución de 117 mg (0,415 mmoles) de 2,2,2-trifluoroetiltriclorometansulfonato en 2,5 ml de dimetilformamida. Se agitó durante 16 h a TA. A continuación se concentró la disolución de reacción a vacío y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con 0,05 % ácido trifluoroacético, gradiente 10:90 → 90:10). Se obtuvieron 22 mg del compuesto del título (11 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,04$ min; MS (Elpos): $m/z = 444$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,73 (c, 2H), 5,88 (s, 2H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,67 (dd, 1H), 9,17 (dd, 1H).

Ejemplo 57 no de acuerdo con la invención

5 5-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il][1,2,5]tiadiazolo[3,4-d]pirimidin-7-amina



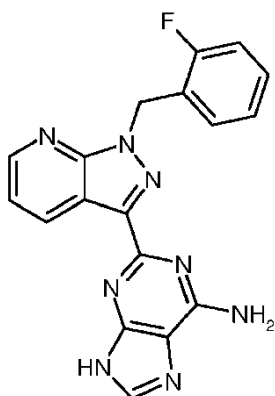
10 Se disolvieron 250 mg (0,714 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A en 4 ml de cloruro de tionilo. Se calentó durante 5 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotatorio. Se mezcló tres veces con diclorometano y se concentró. El residuo se disolvió en metanol, se precipitó con agua, se succionó y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 192 mg del compuesto del título (71 % d. t.).

CL-MS (Método 4): $R_t = 1,90$ min; MS (Elpos): $m/z = 379$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,80 (s, 2H), 7,13-7,27 (m, 3H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 8,68 (s a, 1H), 8,78 (s a, 1H), 9,10 (d, 1H).

15 **Ejemplo 58 no de acuerdo con la invención**

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-9H-purin-6-amina



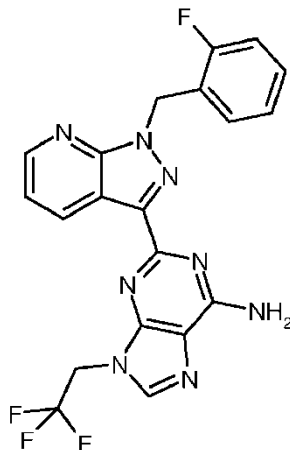
20 Se mezclaron 300 mg (0,856 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A con 6 ml de ácido fórmico y 600 mg (7,314 mmoles) de acetato de sodio anhidro. Se calentó durante 16 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se recogió en 10 ml de acetonitrilo/agua, se mezcló con 1 ml de ácido trifluoroacético y se calentó. Se formó un precipitado. Después de enfriar se succionó el precipitado, se lavó con 8 ml de acetonitrilo y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 244 mg del compuesto del título (76 % d. t.).

CL-MS (Método 4): $R_t = 1,60$ min; MS (Elpos): $m/z = 361$ $[M+H]^+$.

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,87 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,98 (s a, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,69 (dd, 1H), 9,00 (d, 1H).

Ejemplo 59 no de acuerdo con la invención

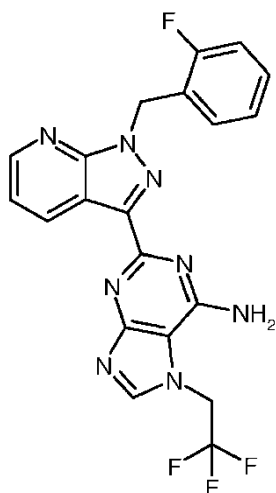
2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-purin-6-amina



- 5 Se dispusieron 100 mg (0,278 mmoles) del compuesto del Ejemplo 58 así como 76 mg (0,278 mmoles) de BEMP en 3 ml de dimetilformamida, se mezclaron gota a gota a 0 °C en el plazo de 10 min con una disolución de 78 mg (0,266 mmoles) de 2,2,2-trifluoroetiltriclorometansulfonato en 2 ml de dimetilformamida y se agitó durante 20 min a TA. El producto se precipitó mediante adición de agua, se succionó y se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con 0,05 % ácido trifluoroacético, gradiente 20:80 → 50:50). Se obtuvieron 53 mg del compuesto del título (43 % d. t.).
- 10

CL-MS (Método 3): $R_t = 1,11$ min; MS (Elpos): $m/z = 443$ $[M+H]^+$. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,31 (c, 2H), 5,87 (s, 2H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,80 (s a, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,66 (dd, 1H), 9,12 (dd, 1H).**Ejemplo 60 no de acuerdo con la invención**

- 15 2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7H-purin-6-amina



- 20 Se mezclaron 68 mg (0,157 mmoles) del compuesto del Ejemplo 17A con 1,1 ml de ácido fórmico y 110 mg (1,343 mmoles) de acetato de sodio anhidro. Se calentó durante 3 días a reflujo. La mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se mezcló con 4 ml de acetonitrilo/agua (v/v = 1:1), se succionó y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 30 mg del compuesto del título (41 % d. t.).

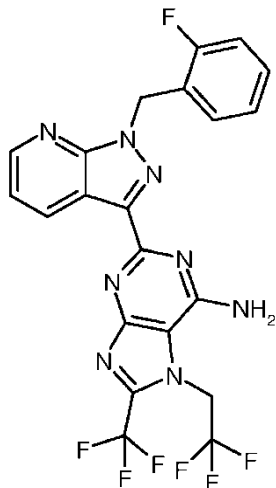
CL-MS (Método 2): $R_t = 1,60$ min; MS (Elpos): $m/z = 361$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,50 (c, 2H), 5,83 (s, 2H), 7,11-7,26 (m, 3H), 7,33-7,41 (m, 4H), 8,43 (s, 1H), 8,64 (dd, 1H), 9,09 (dd, 1H).

Ejemplo 61 no de acuerdo con la invención

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-8-(trifluorometil)-7H-purin-6-amina

5



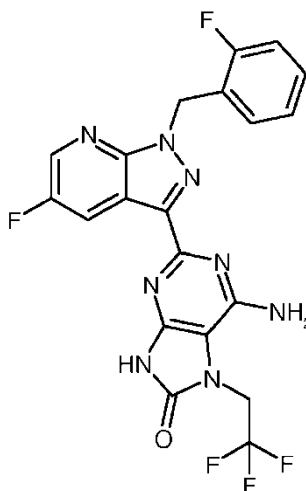
10 Se disolvieron 194 mg (0,449 mmoles) del compuesto del Ejemplo 17A en 5 ml de tetrahidrofurano y se mezclaron con 141 mg (0,673 mmoles) de anhídrido de ácido trifluoroacético. Se agitó durante 16 h a 40 °C. A continuación se concentró la mezcla de reacción en el evaporador rotatorio y se mezcló con 20 ml de piridina y 521 mg (3,773 mmoles) de carbonato de potasio. Se agitó durante 16 h a TA y la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua, gradiente 30:70 → 90:10). Se obtuvieron 45 mg del compuesto del título (20 % d. t.).

CL-MS (Método 2): R_t = 1,09 min; MS (Elpos): m/z = 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 5,62 (c, 2H), 5,85 (s, 2H), 7,12-7,26 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,84 (s a, 2H), 8,66 (dd, 1H), 9,08 (dd, 1H).

Ejemplo 62

6-Amino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



20 Bajo una atmósfera de argón se disolvieron 5,005 g (6,458 mmoles) del compuesto del Ejemplo 32A en 355 ml de tetrahidrofurano, se enfrió hasta 0 °C y se mezcló gota a gota con 16,145 ml (16,145 mmoles) de una disolución 1 N de amida de bis-(trimetilsilil)sodio en tetrahidrofurano. Se agitó durante 2 h a 0 °C y durante 16 h a TA. Se añadieron

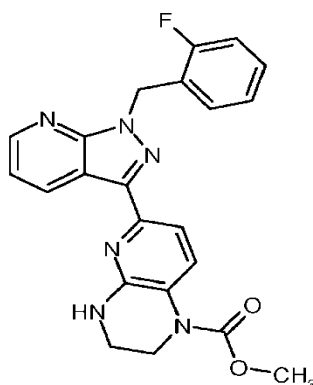
16,145 ml (16,145 mmoles) de ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se recogió en éster etílico de ácido acético y la fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 6,13 g del compuesto del título (pureza según HPLC 61 %). Se purificaron 500 mg del residuo por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua, gradiente 30:70 → 90:10). Se obtuvieron 93 mg del compuesto del título (36 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,01$ min; MS (Elpos): $m/z = 477$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,91 (c, 2H), 5,80 (s, 2H), 7,01 (s a, 2H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H), 11,96 (s, 1H).

Ejemplo 63

10 6-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-1(2H)-carboxilato de metilo



En tetrahidrofurano (3 ml) se dispusieron bajo argón 78 mg (0,22 mmoles) del compuesto del Ejemplo 142 y se enfrió hasta 0 °C. A continuación se agregaron 17 mg (0,43 mmoles) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante 30 min más a 0 °C. Después se añadió gota a gota una disolución de 20 μl (0,24 mmoles) de éster metílico de ácido clorofórmico en diclorometano (1 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. La mezcla de reacción se mezcló con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se separó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 %) y se concentraron las fracciones de producto. Se obtuvieron 30 mg (32 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

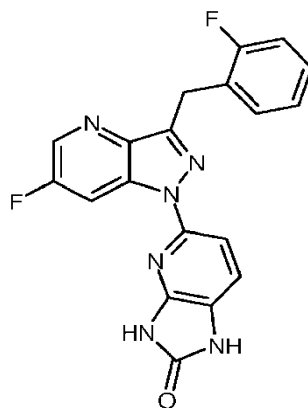
CL-MS (Método 2): $R_t = 1,07$ min

MS (ESlpos): $m/z = 419$ $(M+H)^+$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,41 - 3,46$ (m, 2H), 3,74 - 3,75 (m, 5H), 5,79 (s, 2H), 7,11 - 7,19 (m, 2H), 7,20 - 7,25 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,81 - 7,86 (m, 1H), 8,61 (dd, 1H), 9,04 (dd, 1H).

25 **Ejemplo 64 no de acuerdo con la invención**

5-[6-Fluoro-3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona



- 5 En dimetilformamida (5 ml) se dispusieron 70 mg (0,20 mmoles) del compuesto del Ejemplo 40A, a continuación se agregaron 161 mg (0,993 mmoles) de N,N-carbonildiimidazol así como 0,33 ml (2,38 mmoles) de trietilamina y la mezcla se agitó durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con agua así como disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron con evaporador rotatorio. La HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) del residuo proporcionó 38 mg (48 % d. t.) del compuesto del título deseado como sólido.

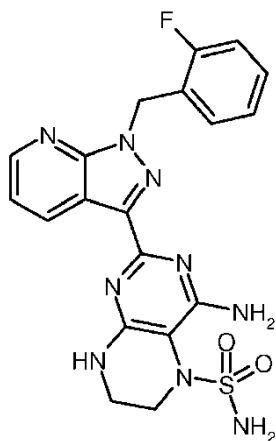
CL-MS (Método 2): $R_t = 1,00$ min

MS (ESIpos): $m/z = 379$ (M+H)⁺

- 10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,45$ (s, 2H), 7,11 - 7,16 (m, 1H), 7,16 - 7,23 (m, 1H), 7,26 - 7,33 (m, 1H), 7,39 - 7,50 (m, 3H), 8,67 - 8,71 (m, 2H), 10,98 (s, 1H), 11,51 (s, 1H).

Ejemplo 65 no de acuerdo con la invención

4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,8-dihidropteridin-5(6H)-sulfonamida



- 15 En diclorometano (5 ml) se dispusieron 96 mg (0,17 mmoles) del compuesto del Ejemplo 41A, a continuación se agregaron 0,13 ml (1,73 mmoles) de ácido trifluoroacético y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. La mezcla se concentró, el residuo se separó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) y se concentraron las fracciones de producto. Se obtuvieron 52 mg (66 % d. t.) del compuesto del título como sólido.
- 20

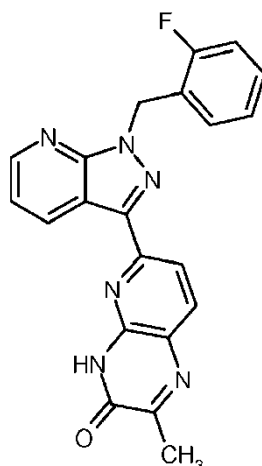
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,75$ min

MS (ESIpos): $m/z = 456$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,35$ - 3,49 (m, 2H), 3,54 - 3,63 (m, 2H), 5,81 (s, 2H), 6,34 - 6,50 (m, 2H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 4H), 7,51 - 7,64 (m, 1H), 8,60 - 8,64 (m, 1H), 8,99 - 9,06 (m, 1H).

- 25 **Ejemplo 66 no de acuerdo con la invención**

6-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-2-metilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



5 En etanol (8 ml) se dispusieron 146 mg (0,435 mmoles) del compuesto del Ejemplo 43A, a continuación se agregaron 56 mg (0,48 mmoles) de 2-oxopropanoato de etilo y se calentó la mezcla de reacción durante la noche a reflujo. Después se añadió una cantidad catalítica de ácido sulfúrico conc. y se calentó la mezcla de nuevo durante la noche a reflujo. A continuación se enfrió hasta TA, se separó por filtración el sólido generado, se lavó con etanol y se secó a alto vacío. El producto bruto se disolvió en DMSO, se separó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) y se concentraron las fracciones de producto. Se obtuvieron 30 mg (18 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

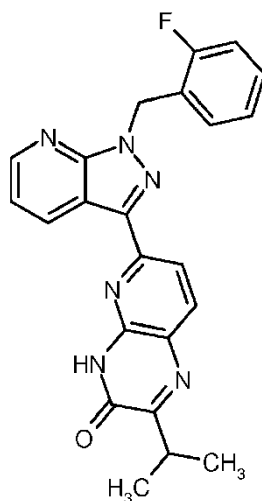
CL-MS (Método 2): $R_t = 1,07$ min

10 MS (ESIpos): $m/z = 387$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,45$ (s, 3H), 5,86 (s, 2H), 7,11 - 7,18 (m, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 7,33 - 7,41 (m, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 1H), 7,98 - 8,04 (m, 1H), 8,14 - 8,21 (m, 1H), 8,65 - 8,71 (m, 1H), 9,24 - 9,31 (m, 1H), 12,86 - 13,04 (m, 1H).

Ejemplo 67 no de acuerdo con la invención

15 6-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-2-isopropilpirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona



20 En etanol (8 ml) se dispusieron 146 mg (0,435 mmoles) del compuesto del Ejemplo 43A, a continuación se agregaron 69 mg (0,48 mmoles) de 3-metil-2-oxobutanoato de etilo y se calentó la mezcla de reacción durante la noche a reflujo. Después se añadió una cantidad catalítica de ácido sulfúrico conc. y se calentó de nuevo durante la noche a reflujo. A continuación se enfrió hasta TA, se separó por filtración el sólido generado, se lavó con metanol y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 26 mg (14 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

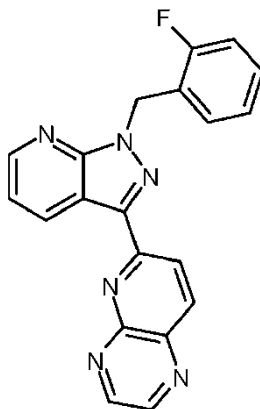
CL-MS (Método 2): $R_t = 1,28$ min

MS (ESIpos): $m/z = 415 (M+H)^+$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,25$ (d, 6H), 3,46 - 3,54 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 7,12 - 7,19 (m, 1H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,34 - 7,41 (m, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,67 - 8,71 (m, 1H), 9,25 - 9,30 (m, 1H), 12,96 (s, 1H).

5 **Ejemplo 68 no de acuerdo con la invención**

6-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirido[2,3-b]pirazina



10 En etanol (10 ml) se dispusieron 200 mg (0,598 mmoles) del compuesto del Ejemplo 43A, a continuación se agregaron 144 mg (1,20 mmoles) de 2,3-dihidroxi-1,4-dioxano y se agitó la mezcla de reacción 5 h a TA. El sólido generado se separó por filtración, se lavó con etanol y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 90 mg (41 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

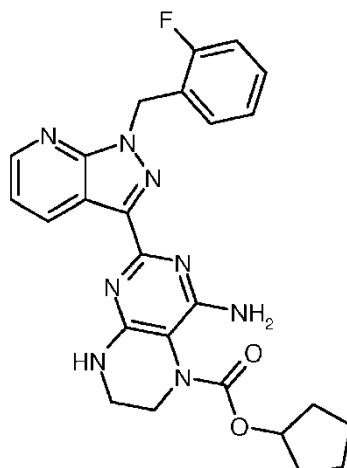
CL-MS (Método 2): $R_t = 1,09$ min

MS (ESIpos): $m/z = 357 (M+H)^+$

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 5,92$ (s, 2H), 7,15 - 7,20 (m, 1H), 7,23 - 7,34 (m, 2H), 7,35 - 7,42 (m, 1H), 7,52 - 7,56 (m, 1H), 8,59 - 8,66 (m, 2H), 8,73 - 8,76 (m, 1H), 9,05 - 9,08 (m, 1H), 9,14 - 9,20 (m, 2H).

Ejemplo 69

4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,8-dihidropteridin-5(6H)-carboxilato de ciclopentilo



20

En tetrahidrofurano (6 ml) se dispusieron 200 mg (0,484 mmoles) del compuesto del Ejemplo 81 y se enfrió hasta 0 °C. A continuación se agregaron 38,8 mg (0,484 mmoles) de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral) y se agitó la mezcla 30 min más a 0 °C. Después se añadió gota a gota una disolución de 72,0 mg (0,484 mmoles) de éter ciclopentílico de ácido clorofórmico en diclorometano (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h más

5 a TA. A continuación se añadieron gota a gota 72,0 mg más (0,484 mmoles) de éter ciclopentílico de ácido clorofórmico en diclorometano (1 ml) y se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se recogió en dimetilformamida, se separó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) y se concentraron las fracciones de producto. El producto bruto se mezcló con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se mezcló con terc-butilmetil éter y se separó por filtración el sólido. Liofilización y secado adicional a alto vacío proporcionó 42 mg (17 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,94$ min

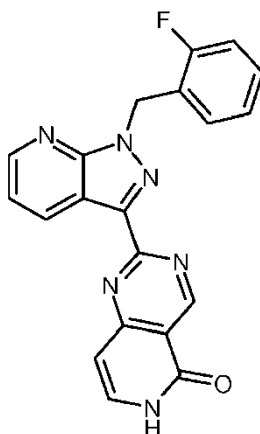
10 MS (ESIpos): $m/z = 489$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,42 - 1,85$ (m, 8H), 3,27 - 3,40 (m., 4H), 5,08 (m, 1H), 5,79 (s, 2H), 6,15 - 6,29 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,19 - 7,27 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 8,57 - 8,63 (m, 1H), 9,00 - 9,08 (m, 1H).

Ejemplo 70 no de acuerdo con la invención

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona

15



20 Bajo argón se dispusieron 21 mg (0,522 mmoles) de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral) y se lavó varias veces con hexano. A continuación se agregó dimetilformamida (0,18 ml) y se añadió a la suspensión una disolución de 158 mg (0,435 mmoles) del compuesto del Ejemplo 46A en dimetilformamida (6,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante dos días a 150 °C, se diluyó a continuación a TA con acetonitrilo, después se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se separó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) y se concentraron las fracciones de producto. Se obtuvieron 31 mg (18 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

CL-MS (Método 3): $R_t = 1,02$ min

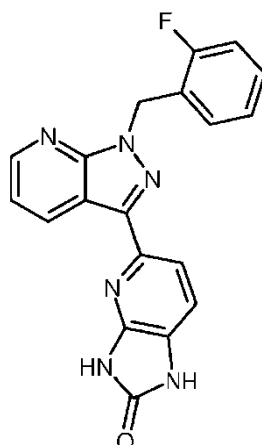
25 MS (ESIpos): $m/z = 373$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5,91$ (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,12 - 7,20 (m, 1H), 7,21 - 7,29 (m, 2H), 7,34 - 7,42 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,73 - 7,79 (m, 1H), 8,69 - 8,74 (m, 1H), 9,00 - 9,06 (m, 1H), 9,53 (s, 1H), 11,90 (s a, 1H).

Ejemplo 71

5-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

30



23 mg (0,069 mmoles) del Ejemplo 43A y 12 mg (0,076 mmoles) de N-N'-carbonilimidazol se añadieron conjuntamente en acetonitrilo (4 ml) y se calentó durante la noche a reflujo. A continuación se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,05 %, gradiente). Se obtuvieron 13 mg del compuesto del título (52 % d. t.).

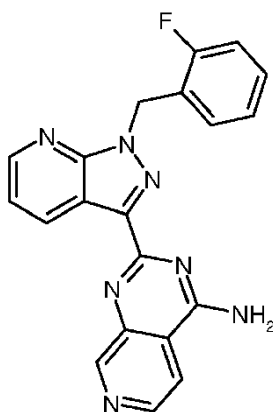
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,90$ min

MS (ESIpos): $m/z = 361$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5,79$ (s, 2H), 7,12 - 7,25 (m, 3H), 7,33 - 7,39 (m, 3H), 7,73 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H), 11,00 (s a, 1H), 11,46 (s a, 1H).

10 **Ejemplo 72 no de acuerdo con la invención**

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirido[3,4-d]pirimidin-4-amina



En dimetilformamida (5,1 ml) se dispusieron 341 mg (1,35 mmoles) del compuesto del Ejemplo 3A, después se añadieron 177 mg (1,49 mmoles) de 3-amino-4-cianopiridina (preparada de acuerdo con J. Org. Chem. Vol. 46, No.21, 1981, 4179-4182) así como 152 mg (1,35 mmoles) de terc-butolato de potasio y la mezcla de reacción se mezcló durante 30 min a 200 °C en el microondas. La disolución de reacción se añadió sobre disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se separó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) y se concentraron las fracciones de producto. El producto bruto se mezcló con metanol, se separó por filtración el sólido y se secó a alto vacío durante 2 h a 50 °C. Se obtuvieron 194 mg (39 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,88$ min

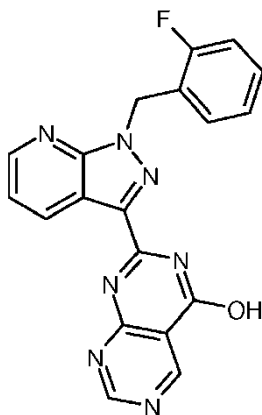
25 MS (ESIpos): $m/z = 372$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5,88$ (s, 2H), 7,12 - 7,28 (m, 3H), 7,33 - 7,41 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H), 8,10 -

8,14 (m, 1H), 8,30 - 8,47 (m, 2H), 8,57 - 8,62 (m, 1H), 8,65 - 8,70 (m, 1H), 9,16 - 9,21 (m, 1H), 9,21 - 9,23 (m, 1H).

Ejemplo 73 no de acuerdo con la invención

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ol



5

En N,N-dimetilacetamida (22 ml) se dispusieron 246 mg (0,629 mmoles) del compuesto del Ejemplo 48A y se agitó durante 30 min a 220 °C en el microondas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y se filtró. El residuo del filtro se lavó con agua y se secó durante la noche a 50 °C a alto vacío. Se obtuvieron 142 mg (57 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

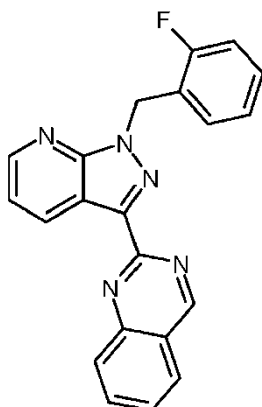
10 CL-MS (Método 2): $R_t = 0,89$ min

MS (ESIpos): $m/z = 374$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5,92$ (s, 2H), 7,15 - 7,20 (m, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 7,34 - 7,45 (m, 2H), 7,54 - 7,60 (m, 1H), 8,76 - 8,79 (m, 1H), 8,88 - 8,93 (m, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 13,16 (s a, 1H).

Ejemplo 74 no de acuerdo con la invención

15 2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]quinazolina



20

En tetrahidrofurano (2,0 ml) se suspendieron 200 mg (0,540 mmoles) del compuesto del Ejemplo 5, después se agregaron 145 μ l (1,08 mmoles) de isopentilnitrito y la mezcla de reacción se calentó durante 30 min a reflujo. A continuación se agregaron dimetilformamida (1,0 ml) así como 145 μ l de isopentilnitrito y se agitó durante 5 h más a 95 °C. La mezcla de reacción se separó a continuación directamente por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) y se concentraron las fracciones de mezcla que contienen producto. El producto bruto se purificó posteriormente a continuación por medio de HPLC (eluyente: agua/metanol/ácido trifluoroacético al 1 % 28:65:7). Se obtuvieron 30 mg (15 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

25

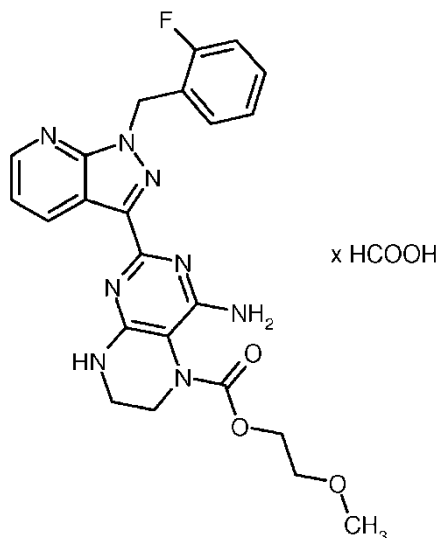
CL-MS (Método 3): $R_t = 1,28$ min

MS (ESIpos): $m/z = 356 (M+H)^+$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 5,92$ (s, 2H), 7,14 - 7,20 (m, 1H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,34 - 7,41 (m, 1H), 7,47 - 7,52 (m, 1H), 7,76 - 7,81 (m, 1H), 8,05 - 8,11 (m, 1H), 8,15 - 8,20 (m, 1H), 8,20 - 8,25 (m, 1H), 8,70 - 8,73 (m, 1H), 9,10 - 9,16 (m, 1H), 9,75 (s, 1H).

5 Ejemplo 75

4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,8-dihidro-pteridin-5(6H)-carboxilato-formiato de 2-metoxietilo



- 10 En tetrahidrofurano (3 ml) se dispusieron 100 mg (0,242 mmoles) del compuesto del Ejemplo 81 y se enfrió hasta 0 °C. A continuación se agregaron 19,4 mg (0,484 mmoles) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante 30 min más a 0 °C. Después se añadieron gota a gota 34 mg (0,24 mmoles) de 2-clorocarbonato de metoxietilo y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. A continuación se diluyó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas
- 15 se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron con evaporador rotatorio. El residuo se separó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) y se concentraron las fracciones de producto. Se obtuvieron 12 mg (9 % d. t.) del compuesto del título.

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,81$ min

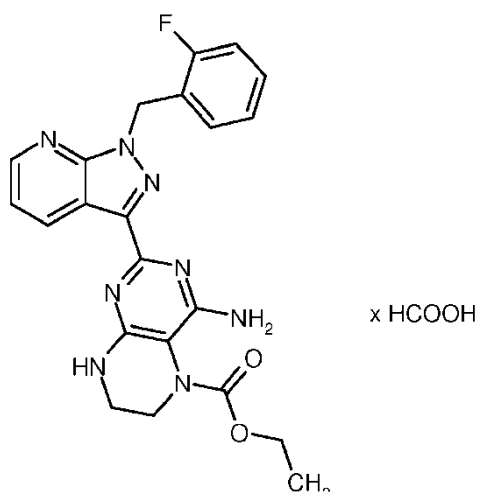
MS (ESIpos): $m/z = 479 (M+H)^+$

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,27 - 3,41$ (m, 7H), 3,52 - 3,58 (m, 2H), 4,23 (s a, 2H), 5,79 (s, 2H), 6,24 (s a, 2H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,31 - 7,42 (m, 3H), 8,23 (s, 0,5H), 8,58 - 8,63 (m, 1H), 9,02 - 9,07 (m, 1H).

Ejemplo 76

4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,8-dihidropteridin-5(6H)-carboxilato-formiato de etilo

25



5 En tetrahidrofurano (6 ml) se dispusieron 200 mg (0,484 mmoles) del compuesto del Ejemplo 81 y se enfrió hasta 0 °C. A continuación se agregaron 38,8 mg (0,969 mmoles) de hidruro de sodio y la mezcla se agitó durante 30 min más a 0 °C. Después se añadió gota a gota una disolución de 51,0 µl (0,533 mmoles) de éster etílico de ácido clorofórmico en diclorometano (1,0 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. La mezcla de reacción se mezcló con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron con evaporador rotatorio. El residuo se separó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) y se concentraron las fracciones de producto. Se obtuvieron 110 mg (45 % d. t.) del compuesto del título.

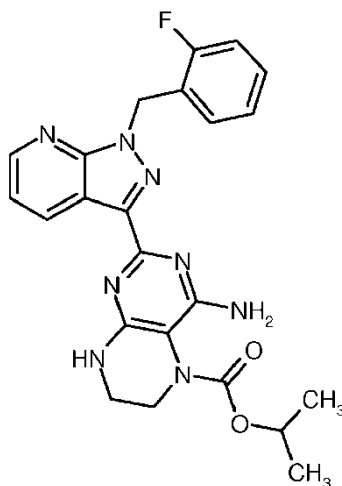
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,82$ min

MS (ESIpos): $m/z = 449$ (M+H)⁺

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,20$ (t, 2H), 3,27 - 3,41 (m, 7H), 4,13 (m, 2H), 4,23 (s a, 2H), 6,24 (s a, 2H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,31 - 7,42 (m, 3H), 8,23 (s, 0,5H), 8,58 - 8,63 (m, 1H), 9,02 - 9,07 (m, 1H), 12,72 (s a, 0,5H).

Ejemplo 77

4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,8-dihidropteridin-5(6H)-carboxilato de isopropilo



20 En tetrahidrofurano (3 ml) se dispusieron 100 mg (0,242 mmoles) del compuesto del Ejemplo 81 y se enfrió hasta 0 °C. A continuación se agregaron 19,4 mg (0,484 mmoles) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante 30 min más a 0 °C. Después se añadieron gota a gota 242 µl (0,242 mmoles) de éster iso-propílico de ácido clorofórmico (1,0 M en tolueno) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. La mezcla de reacción se mezcló con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo dos veces con

éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron con evaporador rotatorio. El residuo se separó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) y se concentraron las fracciones de producto. El producto bruto se disolvió en éster etílico de ácido acético y se lavó respectivamente una vez con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Secado adicional a alto vacío proporcionó 29 mg (26 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

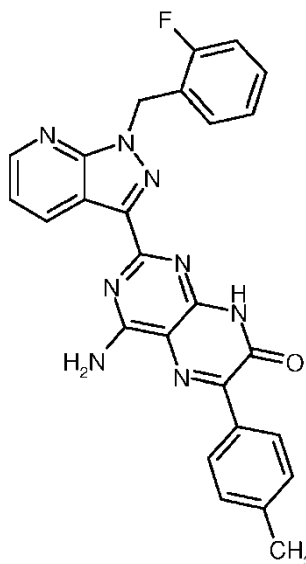
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,89$ min

MS (ESIpos): $m/z = 463$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,16 - 1,26$ (m, 6H), 3,32 (s, 4H), 4,83 - 4,92 (m, 1H), 5,79 (s, 2H), 6,22 (s a, 2H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,31 - 7,40 (m, 3H), 8,58 - 8,63 (m, 1H), 9,01 - 9,07 (m, 1H).

Ejemplo 78 no de acuerdo con la invención

4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-(4-metilfenil)pteridin-7(8H)-ona



En etanol (3,0 ml) se dispusieron 200 mg (0,571 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A, después se agregaron 121 mg (0,628 mmoles) de 4-metilfenil-2-oxo-acetato de etilo y la mezcla de reacción se calentó durante 21 h a reflujo. La mezcla de reacción se llevó hasta TA y se filtró. El sólido se lavó con etanol, a continuación se suspendió en dimetilformamida y se filtró. El filtrado se separó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) y se concentraron las fracciones de producto. El producto bruto se mezcló con diclorometano/metanol, se separó por filtración el sólido y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 17 mg (6 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

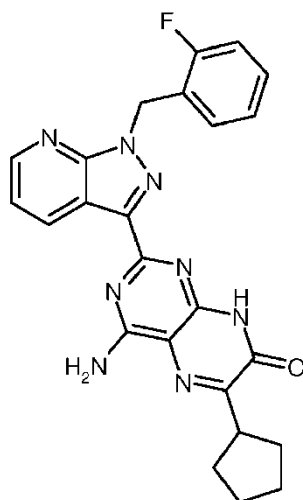
CL-MS (Método 2): $R_t = 1,09$ min

MS (ESIpos): $m/z = 479$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,39 - 2,61$ (s, 3H), 5,76 - 5,93 (m, 2H), 7,06 - 7,30 (m, 3H), 7,31 - 7,50 (m, 4H), 7,57 - 7,80 (m, 2H), 8,32 - 8,46 (m, 2H), 8,61 - 8,71 (m, 1H), 9,02 - 9,14 (m, 1H), 12,25 - 12,37 (m, 1H).

Ejemplo 79 no de acuerdo con la invención

4-Amino-6-ciclopentil-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pteridin-7(8H)-ona



5 En etanol (3,0 ml) se dispusieron 200 mg (0,571 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A, después se agregaron 107 mg (0,628 mmoles) de (oxo)acetato de etilciclopentilo y la mezcla de reacción se calentó durante 30 h a reflujo. La mezcla de reacción se llevó hasta TA y se filtró. El sólido se lavó con etanol, a continuación se disolvió en ácido trifluoroacético y se ajustó de manera básica con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La suspensión obtenida se filtró y el residuo del filtro se lavó con dimetilformamida. El filtrado se separó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) y se concentraron las fracciones de producto. Se obtuvieron 12 mg (90 % de pureza, 4 % d. t.) del compuesto del título.

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,07$ min

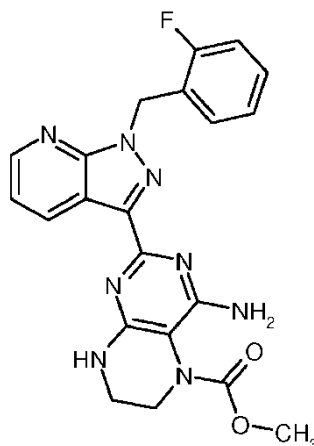
10 MS (ESIpos): $m/z = 457$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,60 - 1,83$ (m, 4H), $1,83 - 2,06$ (m, 4H), $3,59 - 3,69$ (m, 1H), $5,83$ (s, 2H), $7,12 - 7,28$ (m, 3H), $7,32 - 7,45$ (m, 2H), $7,49 - 7,69$ (m, 2H), $8,62 - 8,69$ (m, 1H), $9,01 - 9,08$ (m, 1H), $12,70$ (m, 1H).

Ejemplo 80

4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,8-dihidropteridin-5(6H)-carboxilato de metilo

15



20 En tetrahidrofurano (7 ml) se dispusieron 80,0 mg (0,194 mmoles) del compuesto del Ejemplo 81 y se enfrió hasta 0 °C. A continuación se agregaron 15,5 mg (0,388 mmoles) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante 30 min más a 0 °C. Después se añadió gota a gota una disolución de 745 μ l (0,194 mmoles) de éster metílico de ácido clorofórmico en diclorometano (5,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h más a TA. La mezcla de reacción se mezcló con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron con evaporador rotatorio. El residuo se separó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) y se concentraron las fracciones de producto. El producto
25 bruto se disolvió en éster etílico de ácido acético y se lavó una vez con disolución acuosa saturada de

hidrogenocarbonato de sodio así como se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Secado adicional a alto vacío proporcionó 39,8 mg (47 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

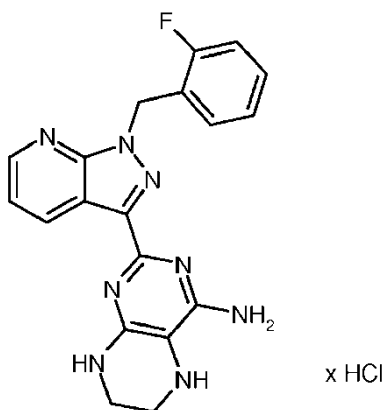
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,78$ min

MS (ESIpos): $m/z = 435$ (M+H)⁺

- 5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,32$ (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 5,79 (s, 2H), 6,32 (s a, 2H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 3H), 8,58 - 8,62 (m, 1H), 9,02 - 9,06 (m, 1H).

Ejemplo 81 no de acuerdo con la invención

Clorhidrato de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,6,7,8-tetrahidropteridin-4-amina



- 10 En metanol (20,0 ml) se dispusieron 437 mg (1,17 mmoles) del compuesto del Ejemplo 52 y la suspensión se recubrió con argón. A continuación se agregaron 64 mg (0,24 mmoles) de óxido de platino (IV) (al 83 % p/p) y la mezcla de reacción se hidrogenó durante la noche a presión normal de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó posteriormente la torta del filtro con metanol. El filtrado se mezcló con ácido clorhídrico conc. y se concentró en evaporador rotatorio. El residuo se agitó con metanol/terc-butilmetil éter y se separó por filtración. El sólido se lavó con metanol/terc-butilmetil éter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 451 mg (93 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

CL-MS (Método 3): $R_t = 0,87$ min

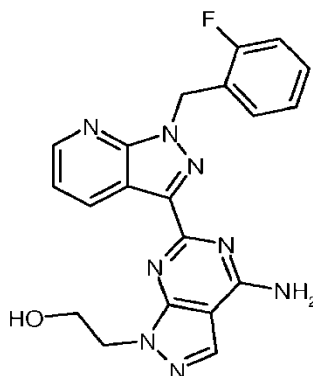
MS (ESIpos): $m/z = 377$ (M+H)⁺

- 20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,23 - 3,30$ (m, 2H), 3,46 - 3,53 (m, 2H), 4,20 - 4,63 (s a, 1H), 5,90 (s, 2H), 7,11 - 7,20 (m, 2H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,31-7,41 (m, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 1H), 8,32 - 8,47 (s a, 1H), 8,72 - 8,76 (m, 1H), 8,86 - 8,92 (m, 1H).

Ejemplo 82

2-[4-Amino-6-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]etanol

25



5 En dimetilformamida (3,0 ml) se dispusieron 200 mg (0,793 mmoles) del compuesto del Ejemplo 3A, después se añadieron 133 mg (0,872 mmoles) de 5-amino-1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo así como 89,0 mg (0,793 mmoles) de terc-butolato de potasio y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 180 °C en el microondas. La mezcla de reacción se separó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) y se reunieron las fracciones de producto. Se obtuvieron 126 mg (al 94 %, 37 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

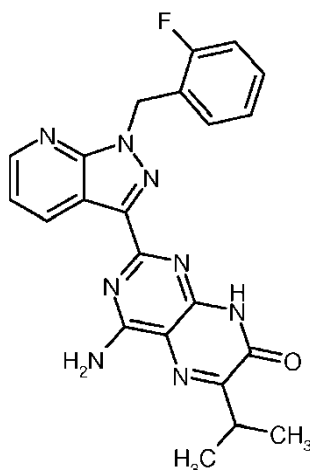
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,81$ min

MS (ESIpos): $m/z = 405$ (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,84 - 3,92$ (m, 2H), 4,44 (t, 2H), 4,87 - 4,95 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 7,10 - 7,17 (m, 2H), 7,21 - 7,28 (m, 1H), 7,32 - 7,39 (m, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,84 - 7,91 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,62 - 8,67 (m, 1H), 9,08 - 9,14 (m, 1H).

Ejemplo 83 no de acuerdo con la invención

4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-isopropilpteridin-7(8H)-ona



15 En etanol (50 ml) se dispusieron 1,00 g (2,85 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A, después se añadieron 453 mg (3,14 mmoles) de 3-metil-2-oxobutanoato de etilo así como una cantidad catalítica de ácido sulfúrico conc. y se calentó la mezcla de reacción durante la noche a reflujo. A continuación se agregaron de nuevo 453 mg (3,14 mmoles) de 3-metil-2-oxobutanoato de etilo y se calentó adicionalmente durante la noche a reflujo. La mezcla de reacción se llevó hasta TA y se filtró. El sólido se lavó con etanol y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 592 mg (45 % d. t.) del compuesto del título.

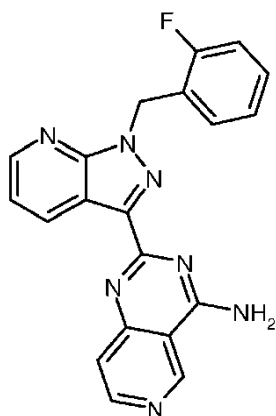
CL-MS (Método 1): $R_t = 2,13$ min

MS (ESIpos): $m/z = 431$ (M+H)⁺

25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,23$ (d, 6H), 3,35 - 3,39 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 7,12 - 7,28 (m, 3H), 7,33 - 7,45 (m, 3H), 7,87 - 7,97 (m, 1H), 8,63 - 8,68 (m, 1H), 9,15 - 9,20 (m, 1H), 12,73 (s, 1H).

Ejemplo 84 no de acuerdo con la invención

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirido[4,3-d]pirimidin-4-amina



5 En dimetilformamida (0,6 ml) se dispusieron 50 mg (0,16 mmoles) del compuesto del Ejemplo 5A, después se añadieron 41 mg (0,18 mmoles) de 3-ciano-4-iodpiridina así como 35 mg (0,33 mmoles) de carbonato de sodio y la mezcla se mezcló durante 30 min a 200 °C. La mezcla de reacción se separó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) y se concentraron las fracciones de producto. Se obtuvieron 9 mg (15 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

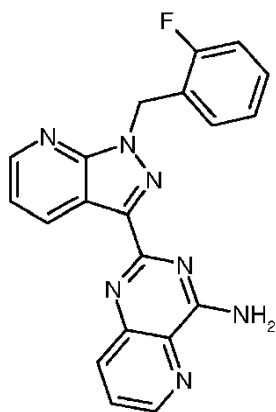
CL-MS (Método 1): $R_t = 1,62$ min

MS (ESIpos): $m/z = 372$ (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5,88$ (s, 2H), 7,12 - 7,28 (m, 3H), 7,33 - 7,41 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,65 - 7,69 (m, 1H), 8,44 - 8,52 (m, 2H), 8,66 - 8,69 (m, 1H), 8,72 - 8,76 (m, 1H), 9,14 - 9,18 (m, 1H), 9,54 (s, 1H).

Ejemplo 85 no de acuerdo con la invención

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina



15 En dimetilformamida (3,0 ml) se dispusieron 200 mg (0,793 mmoles) del compuesto del Ejemplo 3A, después se añadieron 104 mg (0,872 mmoles) de 3-amino-3-cianopiridina así como 89,0 mg (0,793 mmoles) de terc-butolato de potasio y se mezcló la mezcla de reacción 30 min a 200 °C en el microondas. La disolución de reacción se añadió sobre agua y se separó por filtración el sólido generado. El producto bruto así obtenido se disolvió en DMSO y se precipitó con agua. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 17,8 mg (6 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

20

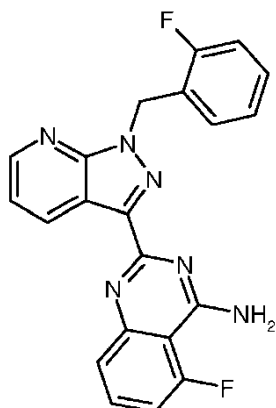
CL-MS (Método 3): $R_t = 0,98$ min

MS (ESIpos): $m/z = 372$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5,87$ (s, 2H), 7,11 - 7,30 (m, 3H), 7,33 - 7,40 (m, 1H), 7,41 - 7,47 (m, 1H), 7,82 - 7,89 (m, 1H), 8,00 - 8,09 (s a, 1H), 8,23 (m, 2H), 8,63 - 8,70 (m, 1H), 8,77 - 8,83 (m, 1H), 9,13 - 9,21 (m, 1H).

25 Ejemplo 86 no de acuerdo con la invención

5-Fluoro-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]quinazolin-4-amina



5 En dimetilformamida (4,5 ml) se dispusieron 300 mg (1,19 mmoles) del compuesto del Ejemplo 3A, después se añadieron 178 mg (1,31 mmoles) de 2-amino-6-fluorobenzonitrilo así como 66,7 mg (0,595 mmoles) de terc-butolato de potasio y se mezcló la mezcla de reacción durante 1 h a 200 °C en el microondas. A continuación se agregaron de nuevo 66,7 mg (0,595 mmoles) de terc-butolato de potasio y se agitó la mezcla durante una 1 h más a 200 °C. La mezcla de reacción se separó a continuación por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) y se concentraron las fracciones de producto. El producto bruto se mezcló con acetonitrilo/DMSO, el residuo se filtró, se lavó con acetonitrilo y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 10 mg (2 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

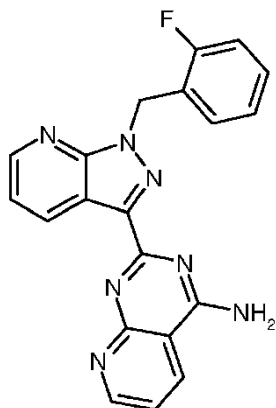
CL-MS (Método 3): $R_t = 1,02$ min

MS (ESIpos): $m/z = 389$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5,87$ (s, 2H), 7,12 - 7,17 (m, 2H), 7,21 - 7,32 (m, 2H), 7,33 - 7,47 (m, 3H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,74 - 7,84 (m, 1H), 8,34 (s a, 1H), 8,60 - 8,71 (m, 1H), 9,20 (m, 1H).

15 **Ejemplo 87 no de acuerdo con la invención**

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirido[2,3-d]pirimidin-4-amina



20 En dimetilformamida (1,5 ml) se dispusieron 100 mg (0,396 mmoles) del compuesto del Ejemplo 3A, después se añadieron 51,9 mg (0,436 mmoles) de 2-amino-3-cianopiridina así como 44,5 mg (0,396 mmoles) de terc-butolato de potasio y la mezcla de reacción se mezcló durante 1 h a 200 °C en el microondas. La disolución de reacción se separó a continuación por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) y se concentraron las fracciones de producto. Se obtuvieron 36,2 mg (25 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

25 CL-MS (Método 2): $R_t = 0,79$ min

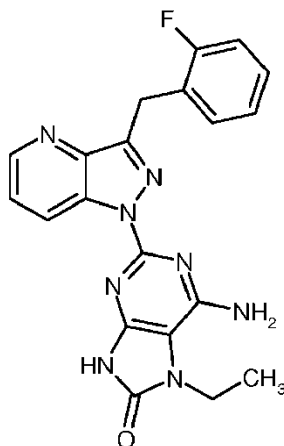
MS (ESIpos): $m/z = 372$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5,87$ (s, 2H), 7,12 - 7,18 (m, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,33 - 7,41 (m, 1H), 7,42 -

7,48 (m, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 1H), 8,29 (s a, 2H), 8,65 - 8,71 (m, 2H), 9,00 - 9,04 (m, 1H), 9,13 - 9,18 (m, 1H).

Ejemplo 88 no de acuerdo con la invención

6-Amino-7-etil-2-[3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



5

En tetrahidrofurano (11,1 ml) se dispusieron 200 mg (0,392 mmoles) de 2-[3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-4,5,6-triamina (Ejemplo 2A) y la suspensión se enfrió hasta 0 °C. A continuación se añadieron 0,43 ml (0,43 mmoles) de disolución de amida de bis-(trimetilsilil) de sodio (1,0 M en tetrahidrofurano) y la mezcla se agitó durante 30 min más a 0 °C. Después se añadieron gota a gota 31,3 µl (0,392 mmoles) de yodoetano y se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta 0 °C y se agregaron 0,47 ml más (0,47 mmoles) de disolución de amida de bis-(trimetilsilil) de sodio. Después se agitó durante la noche a TA y la mezcla de reacción se calentó durante 2 días más a reflujo. A continuación se diluyó la mezcla de reacción con éster etílico de ácido acético y se lavó dos veces con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en evaporador rotatorio. El residuo se separó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) y se concentraron las fracciones de producto. El producto bruto se agitó en metil-terc-butil éter, se separó por filtración el sólido y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 4,6 mg (2,9 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

15

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,85$ min

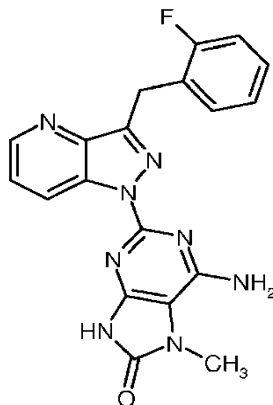
MS (ESIpos): $m/z = 405$ (M+H)⁺

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,17$ (t, 3H), 3,98 (c, 2H), 4,44 (s, 2H), 6,98 (s, 2H), 7,09 - 7,15 (m, 1H), 7,15 - 7,22 (m, 1H), 7,24 - 7,32 (m, 1H), 7,35 - 7,42 (m, 1H), 7,51 - 7,58 (m, 1H), 8,60 - 8,66 (m, 1H), 9,10 - 9,16 (m, 1H), 11,70 (s, 1H).

Ejemplo 89 no de acuerdo con la invención

6-Amino-2-[3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

25



150

En tetrahidrofurano (11,1 ml) se dispusieron 200 mg (0,392 mmoles) de 2-[3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]pirimidin-4,5,6-triamina (Ejemplo 2A) y la suspensión se enfrió hasta 0 °C. A continuación se añadieron 0,43 ml de una disolución 1 M de amida de bis-(trimetilsilil)sodio en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó durante 30 min más a 0 °C. Después se añadieron gota a gota 24,4 µl (0,392 mmoles) de yodometano y se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta 0 °C y se agregaron 12,2 µl más (0,196 mmoles) de yodometano (disuelto en 1,0 ml de tetrahidrofurano). Después se agitó durante 1 h a 0 °C y a continuación se calentó durante la noche a reflujo. La mezcla de reacción se diluyó con éster etílico de ácido acético y se lavó dos veces con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en evaporador rotatorio. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano-metanol 40:1) y se concentraron las fracciones de producto. Se obtuvieron 15,6 mg (10 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

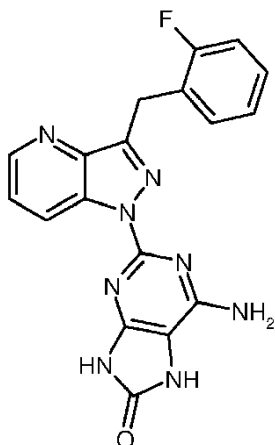
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,81$ min

MS (ESIpos): $m/z = 391$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,46$ (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 6,98 (s, 2H), 7,08 - 7,23 (m, 2H), 7,23 - 7,32 (m, 1H), 7,34 - 7,43 (m, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 1H), 8,59 - 8,68 (m, 1H), 9,08 - 9,16 (m, 1H), 11,69 (s, 1H).

Ejemplo 90 no de acuerdo con la invención

6-Amino-2-[3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



En tetrahidrofurano (4,7 ml) se dispusieron 235 mg (0,540 mmoles) del compuesto del Ejemplo 49A, se agregaron 23,8 mg (0,594 mmoles) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante 15 min a 65 °C. La mezcla de reacción se diluyó con éster etílico de ácido acético y se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en evaporador rotatorio. El residuo se separó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) y se concentraron las fracciones de producto. Se obtuvieron 11,3 mg (5 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

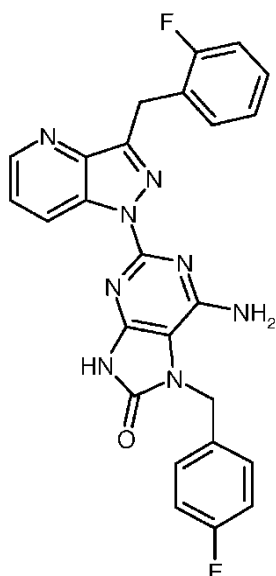
CL-MS (Método 4): $R_t = 1,66$ min

MS (ESIpos): $m/z = 377$ (M+H)⁺.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,43$ (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,09 - 7,15 (m, 1H), 7,15 - 7,22 (m, 1H), 7,24 - 7,32 (m, 1H), 7,35 - 7,42 (m, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 8,59 - 8,64 (m, 1H), 9,02 - 9,08 (m, 1H).

Ejemplo 91 no de acuerdo con la invención

6-Amino-7-(4-fluorobencil)-2-[3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



5 En tetrahidrofurano (1,0 ml) se dispusieron 21 mg (0,04 mmoles) del compuesto del Ejemplo 50A, se agregaron 1,8 mg (0,04 mmoles) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante 30 min a 65 °C. La mezcla de reacción se mezcló con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron con evaporador rotatorio. El residuo se separó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) y se concentraron las fracciones de producto. Se obtuvieron 8,5 mg (44 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,00$ min

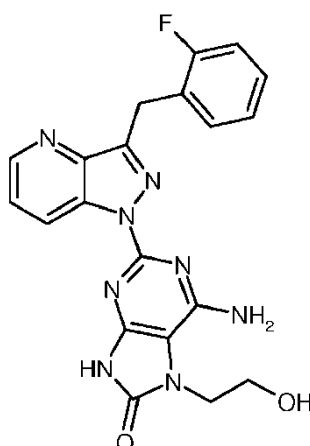
10 MS (ESIpos): $m/z = 485$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,43$ (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,92 (s, 2H), 7,08 - 7,22 (m, 4H), 7,24 - 7,32 (m, 3H), 7,35 - 7,41 (m, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 1H), 8,60 - 8,65 (m, 1H), 9,07 - 9,13 (m, 1H), 11,90 (s, 1H).

Ejemplo 92 no de acuerdo con la invención

6-Amino-2-[3-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]-7-(2-hidroxietil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

15



20 En metanol (5,0 ml) se dispusieron 120 mg (0,263 mmoles) del carbamato del Ejemplo 51A, se agregaron 100 μ l (0,525 mmoles) de disolución de metilato de sodio (al 25 % p/p en metanol) y la mezcla se agitó durante 30 min a 65 °C. El disolvente se eliminó a vacío, se separó el residuo por medio de HPLC preparativa y se concentraron las fracciones de producto. Se obtuvieron 53,1 mg (48 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

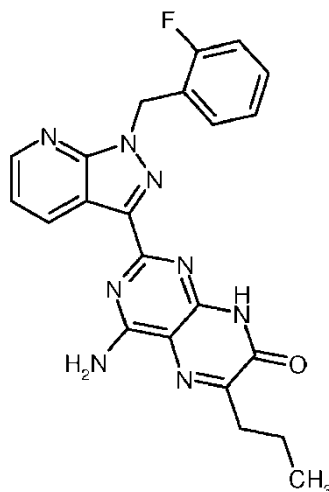
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,80$ min

MS (ESIpos): $m/z = 421 (M+H)^+$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3,59 - 3,66$ (m, 2H), 3,93 - 3,99 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 5,32 - 5,36 (m, 1H), 7,00 (s, 2H), 7,09 - 7,15 (m, 1H), 7,16 - 7,22 (m, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 1H), 7,36 - 7,42 (m, 1H), 7,53 - 7,58 (m, 1H), 8,62 - 8,65 (m, 1H), 9,09 - 9,14 (m, 1H), 11,74 (s, 1H).

5 **Ejemplo 93 no de acuerdo con la invención**

4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-propilpteridin-7(8H)-ona



10 En etanol (3,0 ml) se dispusieron 250 mg (0,714 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A, después se agregaron 113 mg (0,785 mmoles) de 2-oxopentanoato de etilo y se calentó la mezcla de reacción durante dos días a reflujo. La mezcla de reacción se llevó hasta TA y se filtró. El sólido se lavó con etanol, a continuación se suspendió en dimetilformamida y la mezcla se dejó reposar durante la noche. Después se decantó la disolución superior y se desechó. El residuo restante se mezcló varias veces con metanol y se desechó la disolución superior en cada caso.
15 El residuo se secó a alto vacío y se obtuvieron después de liofilización 69 mg (22 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

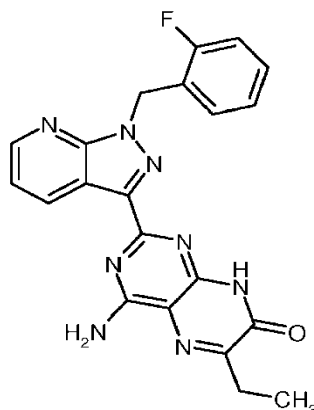
CL-MS (Método 2): $R_t = 1,02$ min

MS (ESIpos): $m/z = 431 (M+H)^+$

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0,97$ (t, 3H), 1,70 - 1,81 (m, 2H), 2,69 - 2,76 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 7,11 - 7,27 (m, 3H), 7,33 - 7,45 (m, 3H), 7,88 (s a, 1H), 8,63 - 8,68 (m, 1H), 9,14 - 9,20 (m, 1H), 12,73 (s, 1H).

20 **Ejemplo 94 no de acuerdo con la invención**

4-Amino-6-etil-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pteridin-7(8H)-ona



5 En etanol (3,8 ml) se dispusieron 250 mg (0,714 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1A, después se agregaron 102 mg (0,785 mmoles) de 3-oxopentanoato de metilo y la mezcla de reacción se calentó durante dos días a reflujo. La mezcla de reacción se llevó hasta TA y se filtró. El sólido se lavó con etanol, a continuación se suspendió en dimetilformamida y la mezcla se dejó reposar durante la noche. Después se decantó la disolución superior y se desechó. El residuo restante se mezcló varias veces con metanol y se desechó la disolución superior en cada caso. El residuo se secó a alto vacío y se obtuvieron después de liofilización 77 mg (25 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

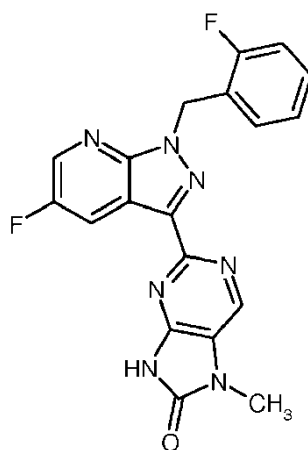
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,96$ min

MS (ESIpos): $m/z = 417$ (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,24$ (t, 3H), 2,76 (c, 2H), 5,84 (s, 2H), 7,12 - 7,28 (m, 3H), 7,32 - 7,47 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 8,63 - 8,68 (m, 1H), 9,14 - 9,20 (m, 1H), 12,72 (s, 1H).

Ejemplo 95

2-[5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



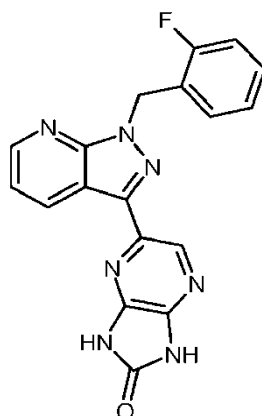
15 En analogía a las instrucciones descritas en el Ejemplo 1 se hicieron reaccionar 417 mg (0,686 mmoles, aproximadamente 70 % de pureza) del Ejemplo 75A. Se obtuvieron 213 mg (79 % d. t.) del compuesto del título.

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,96$ min; MS (ESIpos): $m/z = 394$ (M+H)⁺

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,37 (s, 3H), 5,83 (s, 2H), 7,15-7,30 (m, 3H), 7,34-7,40 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 12,16 (s, 1H).

Ejemplo 96

5-[1-(2-Fluorobencil)1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona



5 En piridina (5,0 ml) se dispusieron 40 mg (0,12 mmoles) del compuesto del Ejemplo 52A, a continuación se agregaron 39 mg (0,13 mmoles) de bis(triclorometil)carbonato y la mezcla se agitó durante 1 h a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró, se mezcló con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron con evaporador rotatorio. El residuo se separó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) y se concentraron las fracciones de producto. Se obtuvieron 9 mg (20 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

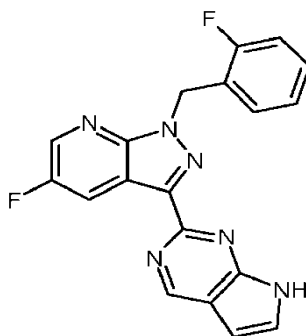
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,87$ min

MS (ESIpos): $m/z = 362$ (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5,82$ (s, 2H), 7,11 - 7,17 (m, 1H), 7,18 - 7,27 (m, 2H), 7,32 - 7,42 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,64 - 8,67 (m, 1H), 8,74 - 8,78 (m, 1H), 11,89 (s a, 1H).

Ejemplo 97 no de acuerdo con la invención

5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-3-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



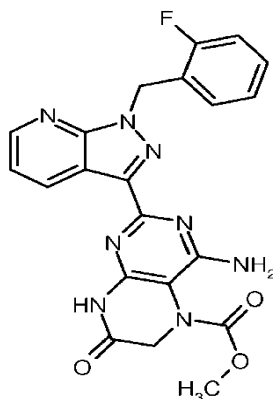
15 Bajo una atmósfera de argón se disolvieron 2,000 g (5,389 mmoles) del compuesto del Ejemplo 24A en 200 ml 1,4-dioxano y se mezclaron con 9,378 g (16,167 mmoles) de hexabutildiestannano. A la mezcla se añadieron 2,000 g (1,731 mmoles) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) así como 0,910 g (5,928 mmoles) de 2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (descrito en Bioorg. Med. Chem. 17(19), 6926-6936; 2009). Se calentó durante 60 h a reflujo. Después de enfriar se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se mezcló sucesivamente con éster etílico de ácido acético, acetonitrilo y dimetilsulfóxido. A continuación se disolvió el residuo en ácido trifluoroacético y se mezcló con acetonitrilo y agua hasta un ligero enturbiamiento. Se filtró y el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 161 mg (8 % d. t.) del compuesto del título.

25 CL-MS (Método 3): $R_t = 1,20$ min; MS (EIpos): $m/z = 362$ [M+H]⁺.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,88 (s, 2H), 6,74-6,75 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,31 (dt, 1H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,74-7,76 (m, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,77-8,78 (m, 1H), 9,21 (s, 1H), 12,51 (s a, 1H).

Ejemplo 98 no de acuerdo con la invención

4-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-oxo-7,8-dihidropteridin-5(6H)-carboxilato de metilo



30

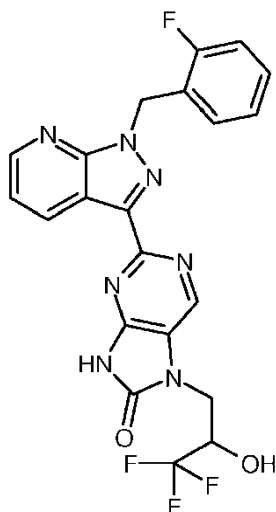
5 Se disolvieron 3,5 g (7,285 mmoles) del compuesto bruto del Ejemplo 55A en etanol (25 ml) y agua (25 ml) y se mezclaron con 174 mg (7,285 mmoles) de hidróxido de litio. Después de 30 min de agitación a TA se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con éster etílico de ácido acético. Después de separar las fases se lavó la fase orgánica con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se suspendió en acetonitrilo y éster etílico de ácido acético y se separaron por filtración los componentes insolubles. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente). Se obtuvieron 38 mg del compuesto del título (1 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,88$ min; MS (ESIpos): $m/z = 449$ (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,30 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 5,82 (s, 2H), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 2H), 8,63 (dd, 1H), 9,10 (dd, 1H), 11,17 (s, 1H).

Ejemplo 99

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



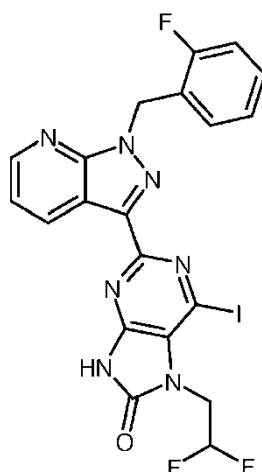
15 En analogía a la síntesis del Ejemplo 3 se preparó el Ejemplo 99 a partir de 597 mg (1,261 mmoles) del Ejemplo 77A. Se obtuvieron 42 mg del compuesto del título (7 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,96$ min; MS (EIpos): $m/z = 474$ [M+H]⁺.

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,04-4,16 (m, 2H), 4,42-4,46 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,34-7,44 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H), 12,34 (s, 1H).

Ejemplo 100

7-(2,2-Difluoroetil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-yodo-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



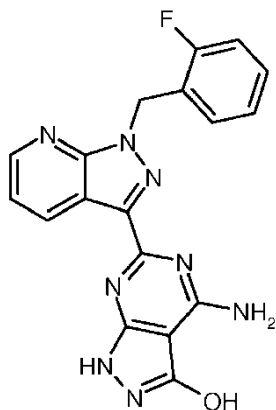
5 Se dispusieron 603 mg (1,369 mmoles) del Ejemplo 4 en isopentilnitrito (3,96 ml) y diyodometano (10,53 ml) y se calentó a continuación con agitación durante 1 h hasta 85 °C. Después se concentró hasta sequedad y se mezcló con acetonitrilo. El residuo insoluble se separó por filtración, se lavó posteriormente con acetonitrilo y se secó. Se obtuvieron 227 mg del compuesto del título (30 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,12$ min; MS (ESIpos): $m/z = 552$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,55 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 6,29-6,57 (m, 1H), 7,13-7,39 (m, 4H), 7,45-7,49 (m, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,81 (dd, 1H), 12,67 (s, 1H).

Ejemplo 101

10 4-Amino-6-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ol



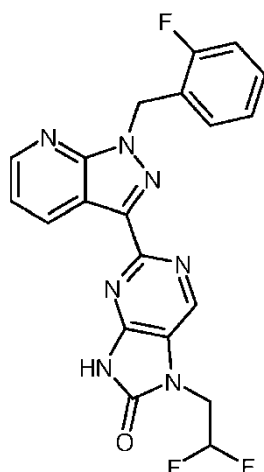
15 Se mezclaron 150 mg (0,357 mmoles) del Ejemplo 21 con un exceso de clorhidrato de piridina (aproximadamente 1 g) y se agitó a 155 °C en la masa fundida durante la noche. Después del enfriamiento se mezcló el residuo con agua y acetonitrilo, se trató brevemente en el baño de ultrasonidos y a continuación se separó por filtración. El residuo se lavó con agua y acetonitrilo y se secó a vacío. Se obtuvieron 136 mg del compuesto del título (91 % d. t., 90 % de pureza).

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,76$ min; MS (ESIpos): $m/z = 377$ (M+H)⁺

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,90 (s, 2H), 7,14-7,27 (m, 3H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,48-7,52 (m, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,91 (dd, 1H).

Ejemplo 102

7-(2,2-Difluoroetil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



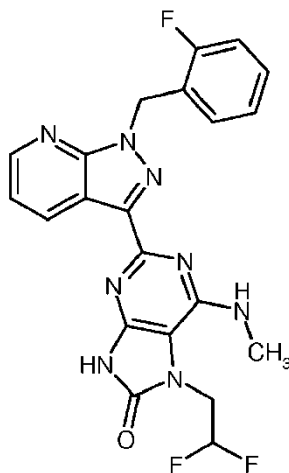
5 Se mezclaron 100 mg (0,181 mmoles) del Ejemplo 100 en dimetilformamida (10 ml) con 40 mg de paladio sobre carbón (10 %) y se hidrogenó durante 4 h a presión normal de hidrógeno. A continuación se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente). Se obtuvieron 47 mg del compuesto del título (68 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,95$ min; MS (ESIpos): $m/z = 426$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,39 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 6,26-6,56 (m, 1H), 7,14-7,44 (m, 5H), 8,57 (s, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H), 12,47 (s a, 1H).

Ejemplo 103 no de acuerdo con la invención

10 7-(2,2-Difluoroetil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-(metilamino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



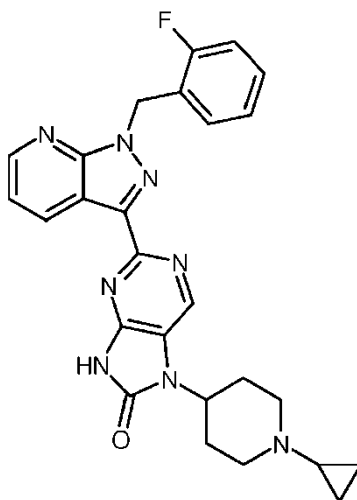
15 Se mezclaron 166 mg (0,301 mmoles) del Ejemplo 100 en DMSO (13 ml) con 2,5 ml de una disolución 2 M de metilamina en metanol y se calentaron en un matraz adecuado para microondas con septo durante 2,5 h a 150 °C en el microondas. A continuación se mezcló con éster etílico de ácido acético y agua y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con éster etílico de ácido acético dos veces y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente). Se obtuvieron 33 mg del compuesto del título (22 % d. t.).

20 CL-MS (Método 2): $R_t = 0,92$ min; MS (ESIpos): $m/z = 455$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,10 (d, 3H), 4,50 (m, 2H), 5,82 (s, 2H), 6,09-6,38 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,31-7,42 (m, 2H), 8,64 (dd, 1H), 8,90 (dd, 1H), 11,85 (s a, 1H).

Ejemplo 104

7-(1-Ciclopropilpiperidin-4-il)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



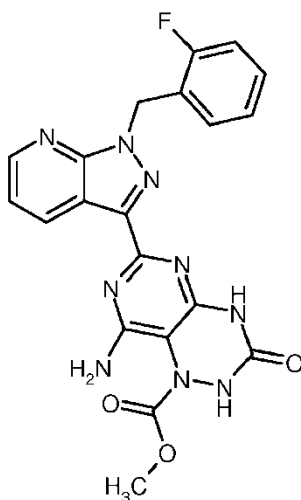
5 Se dispusieron 55 mg (0,12 mmoles) del Ejemplo 34A y 27 mg (0,092 mmoles) de bis(triclorometil)carbonato en diclorometano (1,5 ml) y se mezcló a 0 °C con piridina (1,5 ml). Después de 30 min de agitación a 0 °C se mezcló con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se agitó enérgicamente con brevedad y a continuación se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y después se purificaron por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente). Se obtuvieron 22 mg del compuesto del título (37 % d. t.).

10 CL-MS (Método 2): $R_t = 0,76$ min; MS (Elpos): $m/z = 485$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,86 (m, 2H), 1,12 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,59-2,89 (m, 5H cubierto por disolvente), 3,65 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,80-8,87 (m, 2H), 12,31 (s a, 1H).

Ejemplo 105 no de acuerdo con la invención

15 8-Amino-6-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-3-oxo-3,4-dihidropirimido[4,5-e][1,2,4]triazin-1(2H)-carboxilato de metilo



20 Se dispusieron 56 mg (0,132 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 56A en 3 ml de dimetilformamida y se mezclaron con 27,6 μl (0,159 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y 25,7 mg (0,159 mmoles) de carbonildiimidazol. Después de 5 h a TA se añadieron de nuevo 27,6 μl (0,159 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y 25,7 mg (0,159 mmoles) de carbonildiimidazol y se calentó hasta 60 °C. Al día siguiente se añadieron de nuevo 27,6 μl (0,159 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y 25,7 mg (0,159 mmoles) de carbonildiimidazol y se calentó durante 2 días

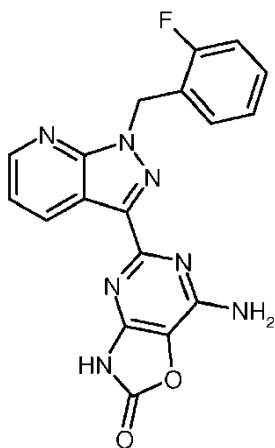
más hasta 60 °C. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente). Se obtuvieron 25 mg del compuesto del título (42 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,84$ min; MS (ESIpos): $m/z = 450$ (M+H)⁺

5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,72 (s, 3H), 5,82 (s, 2H), 7,11-7,25 (m, 5H), 7,33-7,40 (m, 2H), 8,63 (dd, 1H), 9,07 (dd, 1H), 10,01 (s a, 1H), 10,36 (s a, 1H).

Ejemplo 106 no de acuerdo con la invención

7-Amino-5-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il][1,3]oxazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona



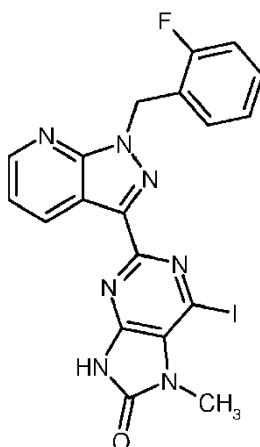
10 Se mezclaron 159 mg (0,453 mmoles) del compuesto preparado en el Ejemplo 58A en dimetilformamida (10 ml) con 94 μ l (0,543 mmoles) de N,N-diisopropiletamina y 88 mg (0,543 mmoles) de carbonildiimidazol y se agitó durante la noche a TA. La preparación se filtró, se concentró el filtrado y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente). Se obtuvieron 90 mg del compuesto del título (52 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,87$ min; MS (ESIpos): $m/z = 378$ (M+H)⁺

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,81 (s, 2H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,33-7,41 (m, 4H), 8,64 (dd, 1H), 8,97 (dd, 1H), 12,38 (s a, 1H).

Ejemplo 107 no de acuerdo con la invención

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-yodo-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



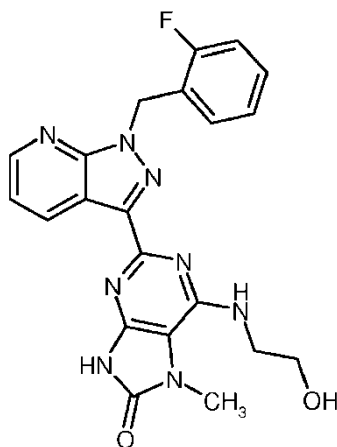
20 Se hicieron reaccionar 7,634 g (19,554 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 41 en analogía al Ejemplo 100. Se obtuvieron 5,63 g del compuesto del título (57 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,08$ min; MS (Elpos): $m/z = 502$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,54 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 7,13-7,26 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,79 (dd, 1H), 12,41 (s, 1H).

Ejemplo 108 no de acuerdo con la invención

5 2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-[(2-hidroxietyl)amino]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



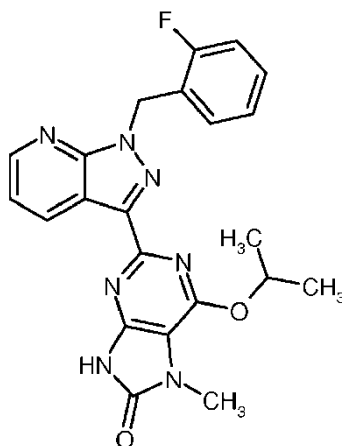
10 Se disolvieron 200 mg (0,399 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 107 en N-metilpirrolidona (4 ml) y se mezclaron con 2-aminoetanol (1,5 ml) y a continuación se calentó en un matraz adecuado para microondas con un septo durante 5 h a 150 °C en el microondas. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente). Se obtuvieron 31 mg del compuesto del título (18 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,83$ min; MS (Elpos): $m/z = 435$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,51 (s, 3H), 3,69 (m, 4H), 4,87 (m, 1H), 5,81 (s, 2H), 6,61 (m, 1H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,33-7,40 (m, 2H), 8,63 (dd, 1H), 8,84 (dd, 1H), 11,53 (s a, 1H).

15 **Ejemplo 109 no de acuerdo con la invención**

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-isopropoxi-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



20 Se mezclaron 200 mg (0,399 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 107 en matraz adecuado para microondas con isopropanol (3 ml), 260 mg (0,798 mmoles) de carbonato de cesio, 8 mg (0,04 mmoles) de yoduro de cobre (I) y 19 mg (0,08 mmoles) de 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina. Se lavó con argón bajo tratamiento con ultrasonidos durante 5 min y a continuación se cerró con un septo correspondiente. Después se calentó durante 2 h a 140 °C en el microondas. Después del control la reacción se mostró una baja conversión. Se mezcló por lo tanto con N-metilpirrolidona (1 ml) y se calentó de nuevo durante 2 h a 140 °C y a continuación durante 8 h a 180 °C en el

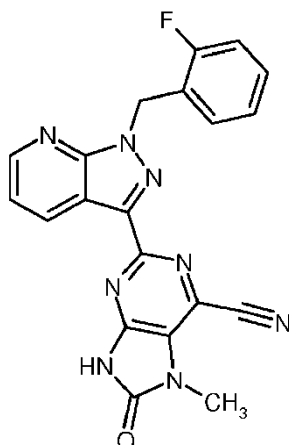
microondas. Después de enfriar se filtró la mezcla de reacción, se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente). Se obtuvieron 21 mg del compuesto del título (12 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,13$ min; MS (Elpos): $m/z = 434$ $[M+H]^+$.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,47 (d, 6H), 3,44 (s, 3H), 5,59 (sep, 1H), 5,84 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,80 (dd, 1H), 11,98 (s a, 1H).

Ejemplo 110 no de acuerdo con la invención

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-metil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carbonitrilo



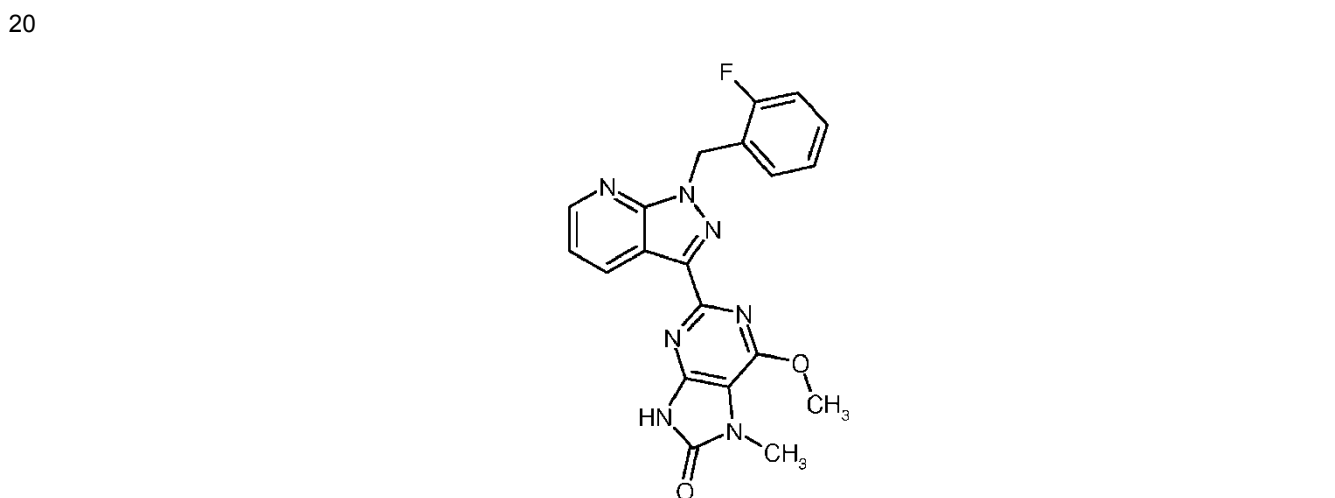
- 10 Se mezclaron 200 mg (0,399 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 107 en piridina (3 ml) con 37 mg (0,419 mmoles) de cianuro de cobre (I) y se calentó la noche a reflujo. Después de enfriar se filtró la mezcla de reacción, se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente). Se obtuvieron 31 mg del compuesto del título (18 % d. t.).

- 15 CL-MS (Método 2): $R_t = 0,99$ min; MS (Elpos): $m/z = 401$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,55 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,82 (dd, 1H), 12,88 (s a, 1H).

Ejemplo 111 no de acuerdo con la invención

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-metoxi-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se mezclaron 200 mg (0,399 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 107 en un matraz adecuado para microondas con metanol (3 ml), N-metilpirrolidona (1 ml), 260 mg (0,798 mmoles) de carbonato de cesio, 8 mg (0,04

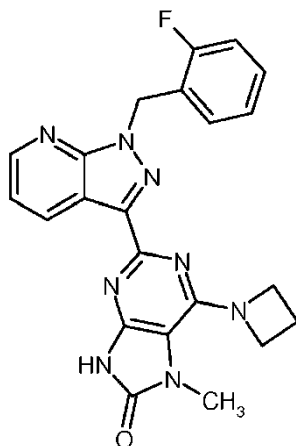
5 mmoles) de yoduro de cobre (I) y 19 mg (0,08 mmoles) de 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina. se lavó con argón bajo tratamiento de ultrasonidos durante 5 min y a continuación se cerró con un septo correspondiente. Después se calentó durante 8 h a 180 °C en el microondas. Después de enfriar se filtró la mezcla de reacción, se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente). Se obtuvieron 17 mg del compuesto del título (10 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,98$ min; MS (Elpos): $m/z = 406$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,44 (s, 3H), 4,19 (s, 3H), 5,84 (s, 2H), 7,13-7,26 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,90 (dd, 1H), 12,02 (s a, 1H).

Ejemplo 112 no de acuerdo con la invención

10 6-(Azetidin-1-il)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



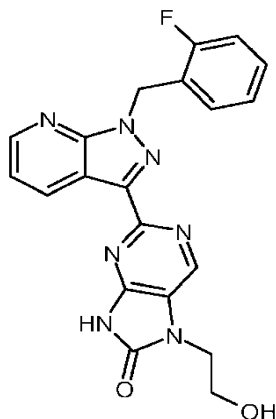
15 Se disolvieron 200 mg (0,399 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 107 en N-metilpirrolidona (3 ml) y se mezclaron con 1,00 g (17,514 mmoles) de azetidina y a continuación se calentó en un matraz adecuado para microondas con septo durante 5 h a 150 °C en el microondas. La preparación se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente). Se obtuvieron 9 mg del compuesto del título (5 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,00$ min; MS (Elpos): $m/z = 431$ $[M+H]^+$.

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,42 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 4,37 (t, 4H), 5,81 (s, 2H), 7,12-7,25 (m, 3H), 7,33-7,40 (m, 2H), 8,63 (dd, 1H), 8,86 (dd, 1H), 11,66 (s a, 1H).

Ejemplo 113

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-(2-hidroxietyl)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



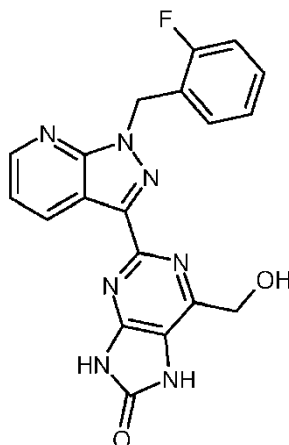
Se hidrogenaron 232 mg (0,359 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 60A de manera análoga al Ejemplo 102. La mezcla de reacción se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente). Se obtuvieron 14 mg del compuesto del título (9 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,81$ min; MS (ESIpos): $m/z = 406$ (M+H)⁺

- 5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,69 (señal ancho, 2H), 3,92 (t, 2H), 4,96 (señal ancho, 1H), 5,83 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,34-7,43 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H).

Ejemplo 114 no de acuerdo con la invención

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-(hidroximetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



- 10 Bajo una atmósfera de argón se dispusieron 76 mg (0,18 mmoles) del compuesto del Ejemplo 118 en tetrahidrofurano (1,8 ml). A 0 °C se añadieron gota a gota a continuación 0,26 ml de una disolución 1 M de hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó durante 30 min más a 0 °C. La mezcla de reacción se mezcló gota a gota con agua y por último con hidróxido de sodio (1,0 M). Después se calentó hasta TA y se agitó posteriormente durante 30 min más. A continuación se agregó disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, el residuo generado se separó por filtración y se lavó con agua. El secado adicional a alto vacío proporcionó 51 mg (71 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

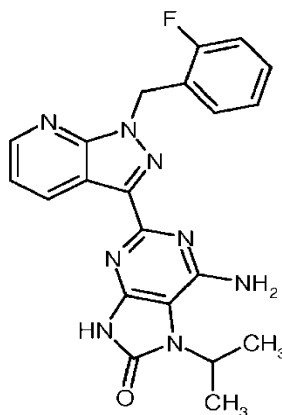
CL-MS (Método 3): $R_t = 0,90$ min

MS (ESIpos): $m/z = 392$ (M+H)⁺

- 20 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 4,60 (s, 2H), 5,21 (s a, 1H), 5,80 (s, 2H), 7,08 - 7,18 (m, 2H), 7,19 - 7,28 (m, 1H), 7,29 - 7,41 (m, 2H), 8,54 - 8,63 (m, 1H), 8,96 - 9,06 (m, 1H).

Ejemplo 115

6-Amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



5 En dimetilformamida (5 ml) se dispusieron 520 mg (1,33 mmoles) del compuesto del Ejemplo 61A, a continuación se agregaron 1,07 g (6,63 mmoles) de N,N-carbonildiimidazol así como 2,31 ml (1,68 mmoles) de trietilamina y la mezcla se agitó durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con agua así como éster etílico de ácido acético, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto (540 mg, 84 % de pureza) no se purificó adicionalmente.

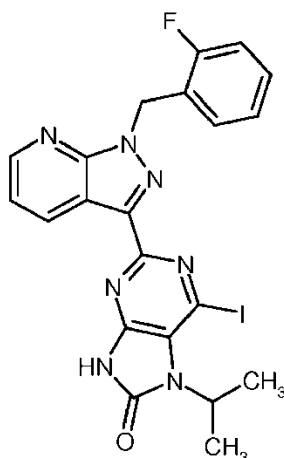
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,90$ min

MS (ESIpos): $m/z = 419$ (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,48 (d, 6H), 4,55 - 4,65 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 6,66 - 6,71 (m, 2H), 7,11 - 7,27 (m, 3H), 7,34 - 7,39 (m, 2H), 8,61 - 8,65 (m, 1H), 9,05 - 9,09 (m, 1H), 11,51-11,57 (m, 1H).

Ejemplo 116 no de acuerdo con la invención

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-yodo-7-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



15 A una mezcla de 2,59 ml (32,20 mmoles) de diyodometano y 2,78 ml (20,61 mmoles) de isoamilnitrito se le añadieron 539 mg (aproximadamente 1,08 mmoles) del compuesto del Ejemplo 115 y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 85 °C. La mezcla se concentró, el residuo se mezcló con diclorometano y se filtró. El sólido se lavó con diclorometano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 330 mg del compuesto del título (92 % de pureza, 53 % d. t.).

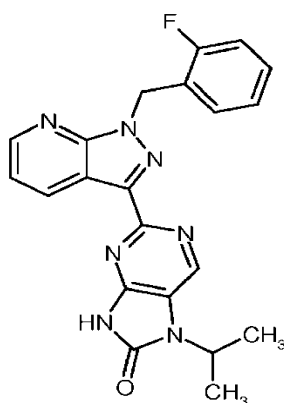
CL-MS (Método 2): $R_t = 1,21$ min

20 MS (ESIpos): $m/z = 530$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,55 (d, 6H), 5,22 - 5,32 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 7,11 - 7,28 (m, 3H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,43 - 7,51 (m, 1H), 8,65 - 8,71 (m, 1H), 8,77 - 8,83 (m, 1H), 12,29 - 12,35 (m, 1H).

Ejemplo 117

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-isopropil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



25

5 En dimetilformamida (10,0 ml) se dispusieron 330 mg (0,57 mmoles) del compuesto del Ejemplo 116, a continuación se agregaron 66 mg de paladio (10 % p/p sobre carbón) y la mezcla se hidrogenó durante dos días a presión normal de hidrógeno. A continuación se agregaron de nuevo 66 mg de paladio (10 % p/p sobre carbón) y se hidrogenó adicionalmente durante la noche. Después se filtró la mezcla a través de Celite, se lavó posteriormente con metanol y se concentró el filtrado. HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) del residuo proporcionó 23 mg (90 % de pureza, 9 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

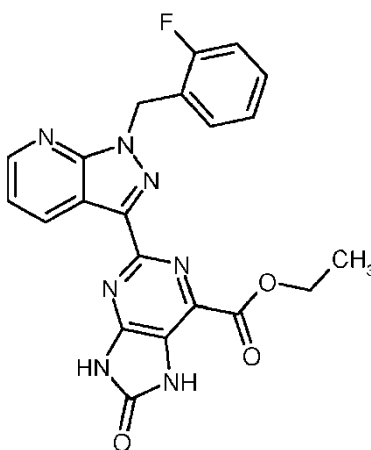
CL-MS (Método 2): $R_t = 1,00$ min

MS (ESIpos): $m/z = 404$ (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,48 (d, 6H), 4,57 - 4,65 (m, 1H), 5,82 - 5,86 (m, 2H), 7,12 - 7,18 (m, 1H), 7,20 - 7,27 (m, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 8,65 - 8,67 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,85 - 8,89 (m, 1H), 12,16 - 12,20 (m, 1H).

Ejemplo 118 no de acuerdo con la invención

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-carboxilato de etilo



15 En dimetilformamida (2,5 ml) se dispusieron 225 mg (0,55 mmoles) del compuesto del Ejemplo 63A, a continuación se agregaron 448 mg (2,76 mmoles) de N,N-carbonildiimidazol así como 0,96 ml (6,90 mmoles) de trietilamina y la mezcla se agitó durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con agua así como éster etílico de ácido acético y se filtró. El sólido se lavó con agua y proporcionó después de secado a alto vacío 112 mg (46 % d. t.) del compuesto del título.

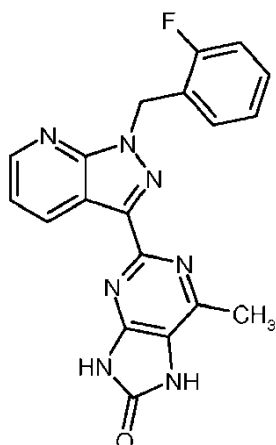
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,95$ min

MS (ESIpos): $m/z = 434$ (M+H)⁺

20 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,40 (t, 3H), 4,48 (c, 2H), 5,82 - 5,88 (m, 2H), 7,12 - 7,18 (m, 1H), 7,19 - 7,27 (m, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,65 - 8,69 (m, 1H), 8,99 - 9,03 (m, 1H), 11,54 (s a, 1H), 12,32 (s a, 1H).

25 Ejemplo 119 no de acuerdo con la invención

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



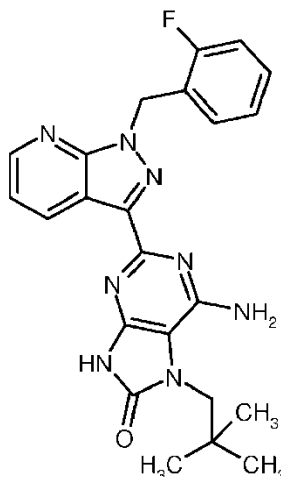
5 Bajo una atmósfera de argón se dispusieron 245 mg (0,60 mmoles) del compuesto del Ejemplo 69A en tetrahidrofurano (2,6 ml), se enfrió hasta 0 °C y se mezcló gota a gota con 0,90 ml (0,90 mmoles) de amida de bis-(trimetilsilil)sodio (1,0 M en tetrahidrofurano). Se agitó durante 1 h a 0 °C y durante la noche a TA. A continuación se agitó durante 8 h a 60 °C. Después se agregó agua y se concentró la mezcla de reacción. El residuo se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético, las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua así como disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se obtuvieron 110 mg (85 % de pureza, 41 % d. t.) del compuesto del título como sólido. A partir de la fase acuosa precipitó así mismo un sólido, que se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Esto proporcionó 100 mg más (44 % d. t.) del compuesto del título.

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,87$ min; MS (EIpos): $m/z = 376$ $[M+H]^+$.

1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 2,48 (s, 3H), 5,81 (s, 2H), 7,10 - 7,27 (m, 3H), 7,32 - 7,41 (m, 2H), 8,60 - 8,64 (m, 1H), 8,90 - 8,96 (m, 1H), 11,25 (s a, 2H).

Ejemplo 120

15 6-Amino-7-(2,2-dimetilpropil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



20 En dimetilformamida (5 ml) se dispusieron 447 mg (0,94 mmoles) del compuesto del Ejemplo 64A, a continuación se agregaron 758 mg (4,68 mmoles) de N,N-carbonildiimidazol así como 1,57 ml (11,23 mmoles) de trietilamina y la mezcla se agitó durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente). Se obtuvieron 163 mg (39 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

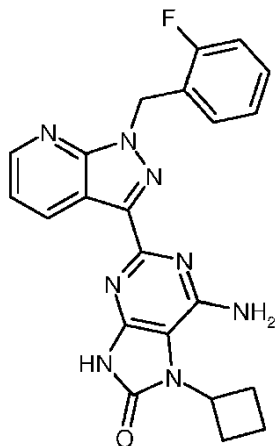
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,99$ min

MS (ESIpos): $m/z = 447$ $(M+H)^+$

25 1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0,94 (s, 9H), 3,83 (s, 2H), 5,80 (s, 2H), 6,73 (s, 2H), 7,11 - 7,26 (m, 3H), 7,32 - 7,41 (m, 2H), 8,61 - 8,65 (m, 1H), 9,04 - 9,08 (m, 1H), 11,65 (s, 1H).

Ejemplo 121

6-Amino-7-ciclobutil-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



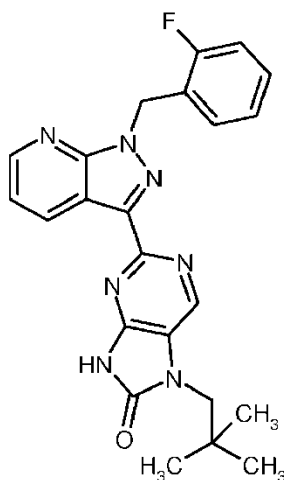
- 5 En dimetilformamida (1,4 ml) se dispusieron 133 mg (0,26 mmoles) del compuesto del Ejemplo 65A, a continuación se agregaron 213 mg (1,32 mmoles) de N,N-carbonildiimidazol así como 0,44 ml (3,16 mmoles) de trietilamina y la mezcla se agitó durante la noche a 100 °C. Después se añadieron posteriormente 200 mg (1,23 mmoles) de N,N-carbonildiimidazol y se agitó de nuevo durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente). Se obtuvieron 79 mg (68 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,94$ minMS (ESIpos): $m/z = 431$ (M+H)⁺

- 15 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,63 - 1,81 (m, 2H), 2,20 - 2,30 (m, 2H), 2,92 - 3,04 (m, 2H), 4,78 - 4,88 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 6,74 (s, 2H), 7,11 - 7,26 (m, 3H), 7,32 - 7,39 (m, 2H), 8,61 - 8,64 (m, 1H), 9,03 - 9,08 (m, 1H), 11,58 (s, 1H).

Ejemplo 122

7-(2,2-Dimetilpropil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



- 20 En tetrahidrofurano (10 ml) se dispusieron 100 mg (0,22 mmoles) del compuesto del Ejemplo 120, a continuación se agregaron 0,21 ml (1,57 mmoles) de isoamilnitrito así como 6,0 mg (0,05 mmoles) de cloruro de cobre (II) y la mezcla se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se mezcló con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC

preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente). Se obtuvieron 34 mg (34 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

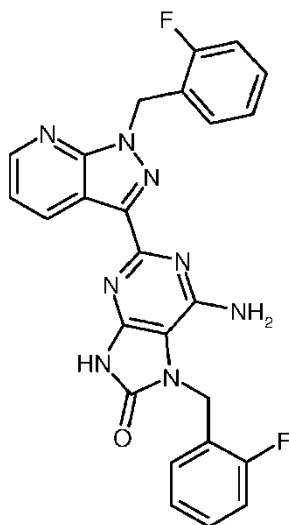
CL-MS (Método 2): $R_t = 1,12$ min

MS (ESIpos): $m/z = 432$ (M+H)⁺

- 5 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,99 (s, 9H), 3,66 (s, 2H), 5,84 (s, 2H), 7,12 - 7,18 (m, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,44 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,64 - 8,67 (m, 1H), 8,86 - 8,90 (m, 1H), 12,21 (s a, 1H).

Ejemplo 123

6-Amino-7-(2-fluorobencil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

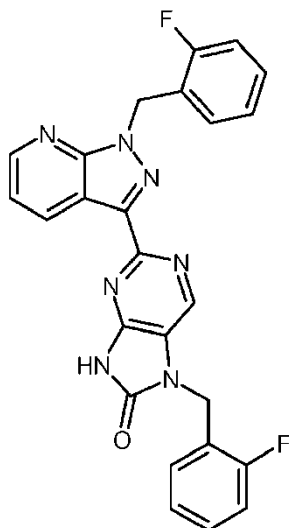


- 10 En dimetilformamida (2,6 ml) se dispusieron 268 mg (0,48 mmoles) del compuesto del Ejemplo 66A, se agregaron a continuación 389 mg (2,40 mmoles) de N,N-carbonildiimidazol así como 0,80 ml (5,75 mmoles) de trietilamina y la mezcla se agitó durante la noche a 100 °C. A continuación se agregaron 380 mg (2,34 mmoles) de N,N-carbonildiimidazol y se agitó de nuevo a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente). Se obtuvieron 130 mg (56 % d. t.) del compuesto del título.

CL-MS (Método 4): $R_t = 2,05$ min; MS (ESIpos): $m/z = 485$ [M+H]⁺.

Ejemplo 124

7-(2-Fluorobencil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



5 En tetrahidrofurano (7 ml) se dispusieron 80 mg (0,17 mmoles) del compuesto del Ejemplo 124, a continuación se agregaron 0,16 ml (1,16 mmoles) de isoamilnitrito así como 4 mg (0,03 mmoles) de cloruro de cobre (II) y la mezcla se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se mezcló con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente). Se obtuvieron 15 mg (19 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

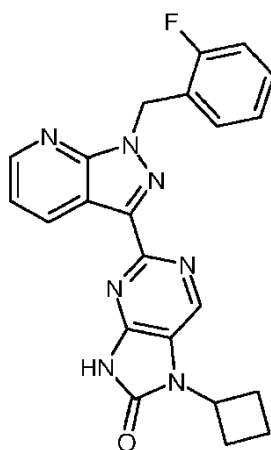
CL-MS (Método 2): $R_t = 1,10$ min

MS (ESIpos): $m/z = 470$ (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 5,16 (s, 2H), 5,83 (s, 2H), 7,12 - 7,18 (m, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 4H), 7,32 - 7,42 (m, 4H), 8,40 (s, 1H), 8,64 - 8,67 (m, 1H), 8,84 - 8,88 (m, 1H), 12,35 (s a, 1H).

Ejemplo 125

7-Ciclobutil-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



15 En tetrahidrofurano (5 ml) se dispusieron 50 mg (0,12 mmoles) del compuesto del Ejemplo 121, a continuación se agregaron 0,11 ml (0,81 mmoles) de isoamilnitrito así como 3 mg (0,02 mmoles) de cloruro de cobre (II) y la mezcla se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se mezcló con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente). Se obtuvieron 7 mg (13 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,05$ min

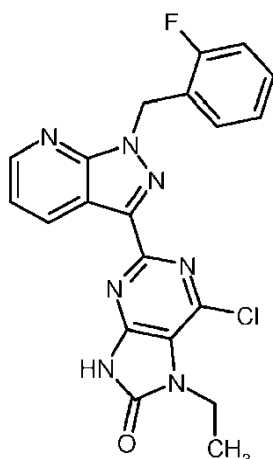
MS (ESIpos): $m/z = 416$ (M+H)⁺

25 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,74 - 1,87 (m, 1H), 1,87 - 1,97 (m, 1H), 2,28 - 2,38 (m, 2H), 2,69 - 2,82 (m, 2H), 4,79 - 4,90 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 7,13 - 7,18 (m, 1H), 7,21 - 7,27 (m, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 8,65 - 8,68 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,86 - 8,90 (m, 1H), 12,20 (s a, 1H).

Ejemplo 126 no de acuerdo con la invención

6-Cloro-7-etil-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

30



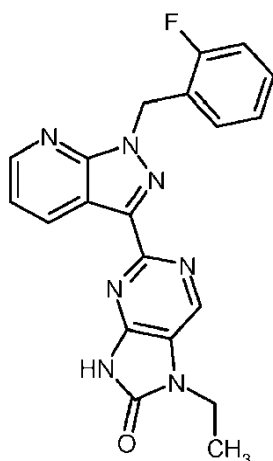
5 En tetrahidrofurano (20 ml) se dispusieron 428 mg (1,06 mmoles) del compuesto del Ejemplo 42, a continuación se agregó 1,0 ml (7,41 mmoles) de isoamilnitrito así como 28 mg (0,21 mmoles) de cloruro de cobre (II) y la mezcla se agitó durante la noche a TA. A continuación se agregaron de nuevo 1,0 ml (7,41 mmoles) de isoamilnitrito así como 28 mg (0,21 mmoles) de cloruro de cobre (II) y la mezcla se agitó adicionalmente durante la noche a TA. La mezcla de reacción se mezcló con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo dos veces con éster etílico de ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 40:1, 20:1) y se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente). Se obtuvieron 195 mg (57 % de pureza, 25 % d. t.) del compuesto del título, que se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

CL-MS (Método 3): $R_t = 1,23$ min

MS (ESIpos): $m/z = 424$ (M+H)⁺

Ejemplo 127

15 7-Etil-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



20 En piridina (2,4 ml) se dispusieron 195 mg (0,22 mmoles) del compuesto del Ejemplo 126, a continuación se agregaron 24 mg (0,02 mmoles) de paladio (al 10 % sobre carbón) y la mezcla se hidrogenó durante la noche a TA bajo presión normal de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó posteriormente la torta del filtro con metanol y se concentró el filtrado. El residuo se recogió de nuevo en piridina (5,0 ml), se mezcló con 59 mg (0,06 mmoles) de paladio (al 10 % sobre carbón) y se hidrogenó durante la noche a TA bajo presión normal de hidrógeno. Después se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, se lavó posteriormente el residuo del filtro con metanol y se concentró el filtrado. El residuo se separó por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo-agua con ácido fórmico al 0,1 % gradiente) y se concentraron las fracciones de producto. El producto bruto así obtenido se mezcló con diclorometano, se separó por filtración el sólido y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 18 mg (21 % d. t.) del compuesto del título como sólido.

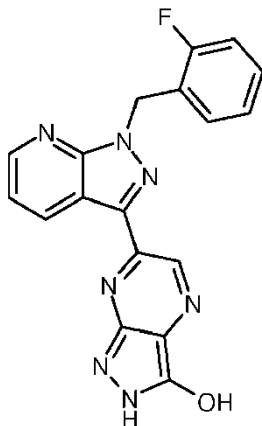
CL-MS (Método 2): $R_t = 0,95$ min

MS (ESIpos): $m/z = 390$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,28 (t, 3H), 3,90 (c, 2H), 5,83 (s, 2H), 7,12 - 7,29 (m, 3H), 7,32 - 7,46 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,63 - 8,69 (m, 1H), 8,88 (d, 1H), 12,11 (s a, 1H).

5 **Ejemplo 128 no de acuerdo con la invención**

6-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-2H-pirazolo[3,4-b]pirazin-3-ol



10 Se mezclaron 500 mg (1,291 mmoles) del compuesto del Ejemplo 68A con 7 ml de ácido acético y 273 mg (1,291 mmoles) de 3,4-diamino-1H-pirazol-5-ol-sulfato. Se agitó durante 16 h a TA y a continuación la mezcla se concentró en el evaporador rotatorio. Se añadió agua y éster etílico de ácido acético y se mezcló. La fase orgánica se separó y se extrajo una vez con hidróxido de sodio 1 N, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó con HPLC preparativa (eluyente: agua/acetonitrilo/agua con 1 % ácido trifluoroacético, relación 80:15:5). Se obtuvieron 142 mg del compuesto del título (29 % d. t.).

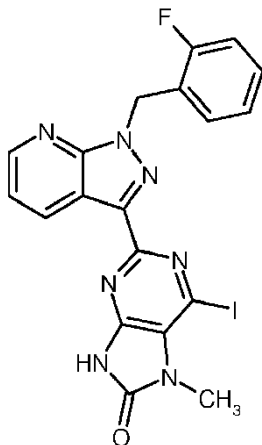
15 CL-MS (Método 3): $R_t = 1,03$ min; MS (EIpos): $m/z = 362$ [M+H]⁺.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,86 (s, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 8,70 (dd, 1H), 9,04 (dd, 1H), 9,20 (s, 1H), 11,39 (s a, 1H), 12,83 (s, 1H).

Ejemplo 129 no de acuerdo con la invención

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-yodo-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

20



Se disolvieron 1,725 g (3,358 mmoles) del compuesto del Ejemplo 41 en 7 ml de diyodometano y se mezclaron con 7,19 ml (53,732 mmoles) de isopentilnitrito. Se calentó durante 16 h hasta 85 °C y después de enfriar la mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente:

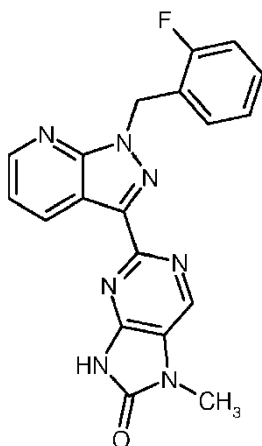
agua/acetonitrilo/agua con 1 % ácido trifluoroacético, gradiente 55:40:5 → 0:95:5). Se obtuvieron 64 mg del compuesto del título (4 % d. t.).

CL-MS (Método 3): $R_t = 1,22$ min; MS (Elpos): $m/z = 502$ $[M+H]^+$.

5 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,54 (s, 3H), 5,85 (s, 2H) 7,13-7,17 (m, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,80 (dd, 1H), 12,41 (s, 1H).

Ejemplo 130

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



10 Bajo una atmósfera de argón se disolvieron 225 mg (aproximadamente 0,112 mmoles) del compuesto del Ejemplo 107 en 15 ml de dimetilformamida, se mezclaron con 150 mg de paladio al 10 % sobre carbón y se hidrogenó bajo presión normal de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: agua/acetonitrilo/agua con 1 % ácido trifluoroacético, gradiente 60:35:5 → 35:60:5). Se obtuvieron 33 mg del compuesto del título (76 % d. t.).

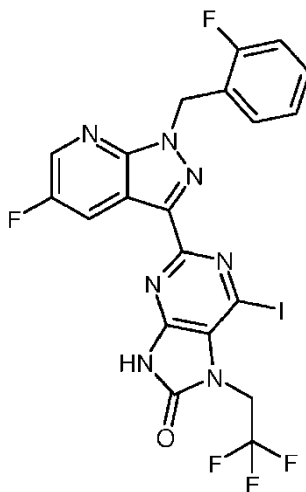
15 CL-MS (Método 2): $R_t = 0,88$ min; MS (Elpos): $m/z = 376$ $[M+H]^+$.

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,38 (s, 3H), 5,84 (s, 2H) 7,13-7,17 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 12,21 (s, 1H).

Ejemplo 131 no de acuerdo con la invención

2-[5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-yodo-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

20



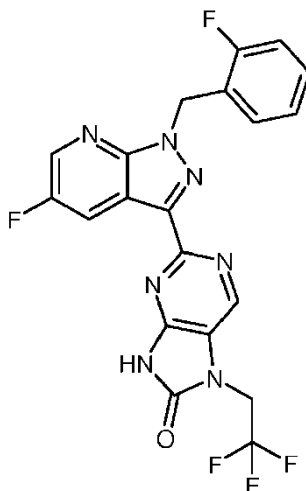
5 Se disolvieron 4,650 g (5,954 mmoles) del compuesto del Ejemplo 62 en 12 ml de diyodometano y se mezclaron con 12,76 ml (95,270 mmoles) de isopentilnitrito. Se calentó durante 16 h hasta 85 °C y después de enfriar la mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 5 g del producto bruto (pureza 54 %). Se purificaron 1,2 g del residuo por medio de HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,05 %, gradiente 40:60 → 95:5). Se obtuvieron 128 mg del compuesto del título (15 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,23$ min; MS (Elpos): $m/z = 588$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,95 (c, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,76 (dd, 1H), 12,79 (s, 1H).

Ejemplo 132

10 2-[5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-(2,2,2-trifluoroetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



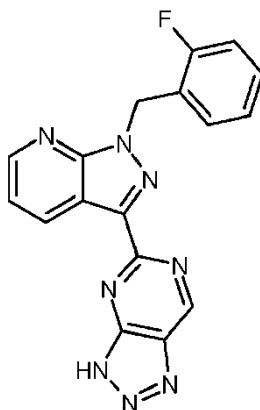
15 Bajo una atmósfera de argón se disolvieron 161 mg (0,275 mmoles) del compuesto del Ejemplo 131 en 15 ml de dimetilformamida, se mezcló con 100 mg de paladio al 10 % sobre carbón y se hidrogenó bajo presión normal de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: agua/acetonitrilo/agua con 1 % ácido trifluoroacético, gradiente 65:30:5 → 0:95:5). Se obtuvieron 41 mg del compuesto del título (33 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,08$ min; MS (Elpos): $m/z = 462$ $[M+H]^+$.

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,87 (c, 2H), 5,84 (s, 2H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,74 (dd, 1H), 12,53 (s, 1H).

Ejemplo 133

5-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

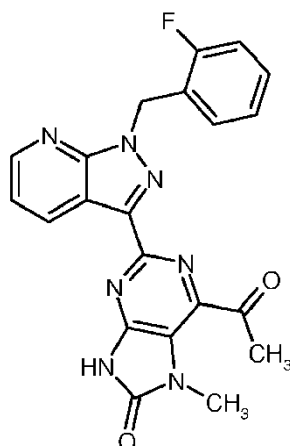


Se disolvieron 570 mg (5,535 mmoles) de *tert*-butilnitrito en 20 ml de dimetilformamida anhidra y se añadieron a 65 °C 1000 mg (2,767 mmoles) del compuesto del Ejemplo 53 suspendido en 15 ml de dimetilformamida por medio de una bomba de jeringa en el plazo de 1 h. Después de una hora adicional de agitación a 65 °C se añadieron 100 ml de agua, formándose un precipitado. El precipitado se separó por filtración y se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: agua/acetonitrilo/agua con 1 % ácido trifluoroacético, gradiente 64:20:16 → 0:100:0). Se obtuvieron 10 mg del compuesto del título (1 % d. t.).

CL-MS (Método 3): $R_t = 1,02$ min; MS (Elpos): $m/z = 347$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 134 no de acuerdo con la invención

6-Acetil-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



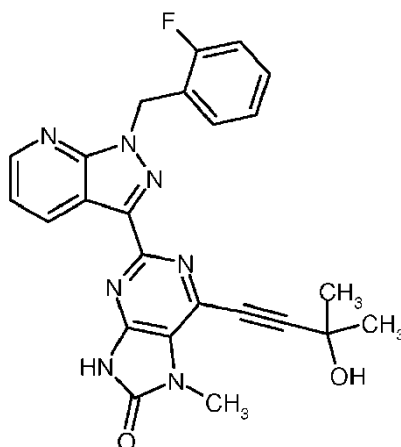
Se mezclaron 1,20 g (1,798 mmoles, 60 % pureza) del compuesto obtenido en el Ejemplo 110 en tetrahidrofurano (70 ml) con 2,997 ml (8,992 mmoles) de bromuro de metilmagnesio (3,0 M en dietil éter) y se calentó durante 7 h a reflujo. Después de enfriar se añadió primero hielo y entonces ácido clorhídrico 4 N (20 ml) y se agitó enérgicamente. La preparación se extrajo a continuación tres veces con éster etílico de ácido acético y las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio se filtró la preparación, se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente). Se obtuvieron 236 mg del compuesto del título (31 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,05$ min; MS (Elpos): $m/z = 418$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,84 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 5,86 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,91 (dd, 1H), 12,62 (s a, 1H).

Ejemplo 135 no de acuerdo con la invención

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



5 Se mezclaron 0,5 g (0,997 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 107 en tetrahidrofurano (10 ml) bajo argón con 251 mg (2,992 mmoles) de 2-metil-3-butin-2-ol, 0,419 ml (2,992 mmoles) de diisopropilamina, 57 mg (0,299 mmoles) de yoduro de cobre (I) y 140 mg (0,199 mmoles) de diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II). Se agitó a continuación durante la noche a TA y después se calentó durante 10 h a reflujo. Después de enfriar se filtró la preparación. El filtrado se concentró, se suspendió en acetonitrilo, agua así como una pequeña cantidad de dimetilformamida y se filtró de nuevo. El filtrado así obtenido se mezcló con éster etílico de ácido acético y ciclohexano, se mezcló brevemente, se filtró del residuo precipitado, se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo: agua + 5 % ácido trifluoroacético) - gradiente. Se obtuvieron 110 mg del compuesto del título (23 % d. t.).

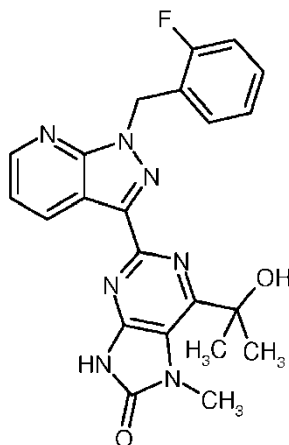
10 CL-MS (Método 2): $R_t = 0,94$ min; MS (Elpos): $m/z = 458$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,55 (s, 6H), 3,56 (s, 3H), 5,80 (s, 1H), 5,84 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,82 (dd, 1H), 12,36 (s a, 1H).

Ejemplo 136 no de acuerdo con la invención

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-6-(2-hidroxiopropan-2-il)-7-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

15



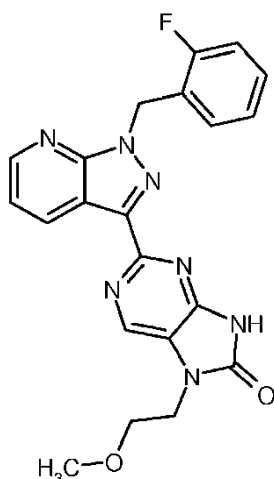
20 Se enfriaron 237 mg (0,568 mmoles) del compuesto obtenido en el Ejemplo 134 en tetrahidrofurano hasta 0 °C y se mezcló con 0,568 ml de una disolución 3 M de bromuro de metilmagnesio en dietil éter y se agitó durante 1 h a esta temperatura y a continuación durante la noche a TA. Entonces se añadieron en 2 porciones en cada caso 0,379 ml de una disolución 3 M de bromuro de metilmagnesio en dietil éter y se agitó durante una noche más a TA. Después de enfriar se añadió primer hielo y entonces ácido clorhídrico 4 N (20 ml) y se agitó enérgicamente. La preparación se extrajo a continuación tres veces con éster etílico de ácido acético y las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio se filtró la preparación, se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente). Se obtuvieron 29 mg del compuesto del título (10 % d. t.).

25 CL-MS (Método 3): $R_t = 1,09$ min; MS (Elpos): $m/z = 434$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,70 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 5,78 (s, 1H), 5,84 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,86 (dd, 1H), 12,26 (s a, 1H).

Ejemplo 137 no de acuerdo con la invención

30 2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-(2-metoxietil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



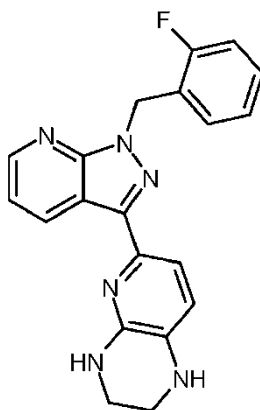
5 Se disolvieron 317 mg (0,501 mmoles) del compuesto del Ejemplo 83A en 15 ml de ácido trifluoroacético, se mezclaron con 582 mg (5,009 mmoles) de trietilsilano y se calentó durante 18 h a reflujo. Se repartió entre agua y éster etílico de ácido acético y la mezcla de reacción se neutralizó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se secó a alto vacío, y se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético, gradiente 30:70 → 90:10). Se obtuvieron 167 mg del compuesto del título (79 % d. t.).

CL-MS (Método 3): $R_t = 1,07$ min; MS (ESIpos): $m/z = 420$ (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,26 (s, 3H), 3,64 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 5,84 (s, 2H), 7,15 (dt, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 12,25 (s a, 1H).

Ejemplo 138 no de acuerdo con la invención

6-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina



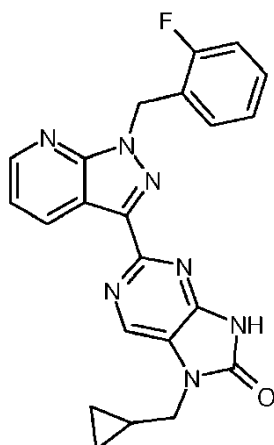
15 En metanol (4 ml) se dispusieron 80 mg (0,22 mmoles) del compuesto del Ejemplo 68, a continuación se agregaron 12 mg (0,045 mmoles) de óxido de platino (IV) y la mezcla de reacción se hidrogenó durante la noche a presión normal. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó posteriormente la torta del filtro con metanol. El filtrado se concentró y se obtuvieron 79 mg (92 % de pureza, 90 % d. t.) del compuesto del título, que se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

20 CL-MS (Método 2): $R_t = 0,79$ min

MS (ESIpos): $m/z = 361$ (M+H)⁺.

Ejemplo 139

7-(Ciclopropilmetil)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



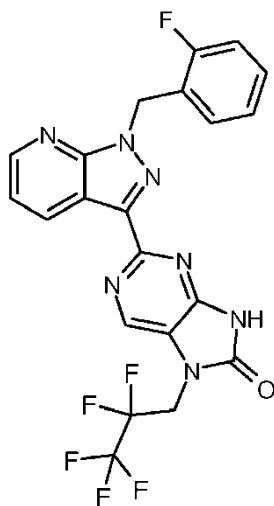
5 Se disolvieron 482 mg (0,70 mmoles) del compuesto del Ejemplo 84A en 21 ml de ácido trifluoroacético, se mezclaron con 817 mg (7,02 mmoles) de trietilsilano y se calentó durante 18 h a reflujo. La mezcla de reacción se mezcló con agua y éster etílico de ácido acético y se neutralizó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se secó a alto vacío, y se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético, gradiente 30:70 → 90:10). Se obtuvieron 156 mg del compuesto del título (53 % d. t.).

CL-MS (Método2): $R_t = 1,02$ min; MS (ESIpos): $m/z = 416$ (M+H)⁺

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,40-0,44 (m, 2H), 0,50-0,55 (m, 2H), 1,20-1,27 (m, 1H), 3,76 (d, 2H), 5,84 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 12,24 (s a, 1H).

Ejemplo 140

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



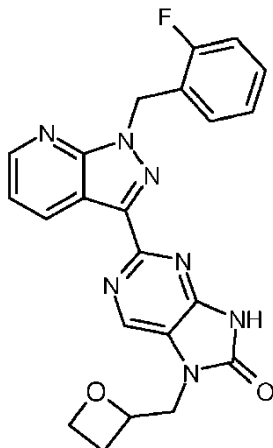
15 Se disolvieron 471 mg (0,60 mmoles) del compuesto del Ejemplo 85A en 15 ml de ácido trifluoroacético, se mezclaron con 698 mg (6,01 mmoles) de trietilsilano y se calentó durante 18 h a reflujo. La mezcla de reacción se mezcló con agua y éster etílico de ácido acético y se neutralizó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se secó a alto vacío, y se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético, gradiente 30:70 → 90:10). Se obtuvieron 252 mg del compuesto del título (85 % d. t.).

CL-MS (Método 3): $R_t = 1,29$ min; MS (ESIpos): $m/z = 494$ (M+H)⁺

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,92 (t, 2H), 5,85 (s, 2H), 7,16 (dt, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 12,60 (s a, 1H).

Ejemplo 141

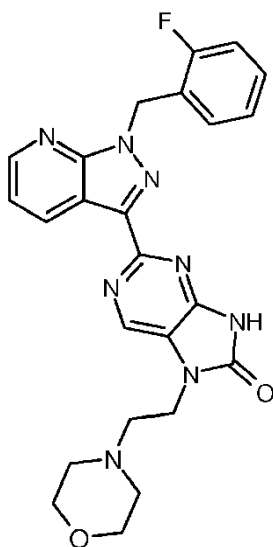
2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-(oxetan-2-ilmetil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



- 5 Se disolvieron 476 mg (0,82 mmoles) del compuesto del Ejemplo 86A en 15 ml de ácido trifluoroacético, se mezclaron con 953 mg (8,20 mmoles) de trietilsilano y se calentó durante 18 h a reflujo. La mezcla de reacción se mezcló con agua y éster etílico de ácido acético y se neutralizó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se secó a alto vacío y se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua con
- 10 0,1 % de ácido trifluoroacético, gradiente 30:70 → 90:10). Se obtuvieron 173 mg del compuesto del título (49 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,91$ min; MS (ESIpos): $m/z = 432$ (M+H)⁺¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,09-2,18 (m, 1H), 2,37-4,46 (m, 1H), 3,71 (c, 1H), 3,85 (dd, 1H), 4,07 (dd, 1H), 4,20-4,25 (m, 1H), 5,09-5,15 (m, 1H), 5,84 (dt, 1H), 5,84 (s, 2H), 7,15 (dt, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,89 (dd, 1H), 12,27 (s a, 1H).**15 Ejemplo 142**

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-[2-(morpholin-4-il)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



- 20 Se disolvieron 101 mg (0,16 mmoles) del compuesto del Ejemplo 87A en 10 ml de ácido trifluoroacético, se mezclaron con 188 mg (1,62 mmoles) de trietilsilano y se calentó durante 18 h a reflujo. La mezcla de reacción se mezcló con agua y éster etílico de ácido acético y se neutralizó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en el evaporador

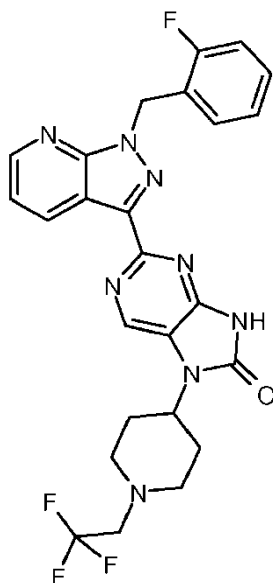
rotatorio. El residuo se secó a alto vacío y se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente: metanol/agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético, gradiente 30:70 → 90:10). Se obtuvieron 53 mg del compuesto del título (69 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,72$ min; MS (ESIpos): $m/z = 475$ (M+H)⁺

5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,19-4,30 (m, 12H), 5,85 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 12,40 (s a, 1H).

Ejemplo 143

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



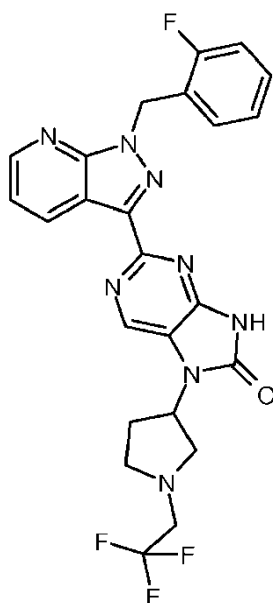
10 Se dispusieron 30 mg (0,06 mmoles) del Ejemplo 88A en acetonitrilo (5 ml) y se mezclaron con 12,6 mg (0,078 mmoles) de N,N'-carbonildiimidazol y a continuación se calentó durante 4 h a reflujo. En paralelo a esto se dispusieron 70 mg (0,14 mmoles) del Ejemplo 88A en acetonitrilo (10 ml) y se mezclaron con 29,5 mg (0,182 mmoles) de N,N'-carbonildiimidazol y a continuación se calentó durante 4 h a reflujo. Ambas preparaciones se reunieron después, se liberaron del disolvente y a continuación se trataron con un poco de acetonitrilo. Se separó un
15 sólido, que se separó por filtración y se lavó posteriormente con un poco de acetonitrilo. Se obtuvieron después de secar a alto vacío 17 mg del compuesto del título (23 % d. t.).

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,04$ min; MS (EIpos): $m/z = 527$ [M+H]⁺.

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,76-1,79 (m, 2H), 2,24-2,33 (m, 2H), 3,06 (d, 2H), 4,19-4,25 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 8,65-8,67 (m, 2H), 8,87 (d, 1H), 12,24 (s a, 1H), 4H bajo pico de disolvente.

Ejemplo 144

2-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-[1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



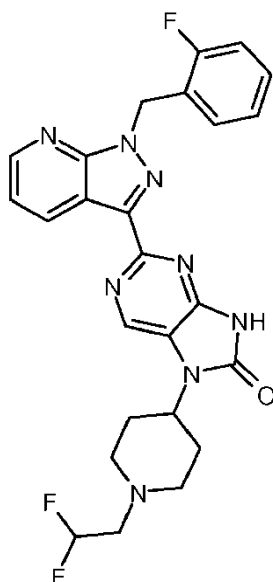
Se hicieron reaccionar 240 mg (0,493 mmoles) del Ejemplo 89A en analogía a las instrucciones en el Ejemplo 143. Se obtuvieron después de la purificación por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente) 73 mg del compuesto del título (29 % d. t.).

5 CL-MS (Método 2): $R_t = 1,11$ min; MS (Elpos): $m/z = 513$ $[M+H]^+$.

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,00-2,08 (m, 1H), 2,30-2,35 (m, 1H), 2,87 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 5,03-5,09 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,86 (dd, 1H), 12,22 (s a, 1H), 4H bajo pico de disolvente.

Ejemplo 145

10 7-[1-(2,2-Difluoroetil)piperidin-4-il]-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se hicieron reaccionar 110 mg (0,228 mmoles) del Ejemplo 90A en analogía a las instrucciones en el Ejemplo 143. Se obtuvieron después de la purificación por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente) 18 mg del compuesto del título (15 % d. t., 94 % de pureza).

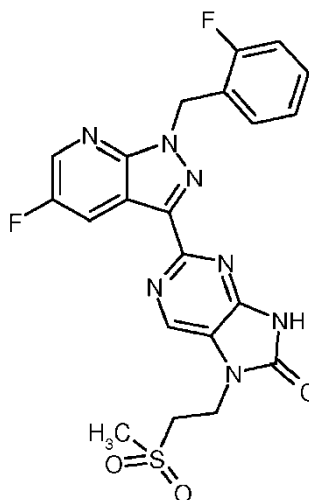
15

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,81$ min; MS (Elpos): $m/z = 509$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,01 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 6,30-6,70 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 8,67 (m, 2H), 8,86 (d, 1H), 12,32 (s a, 1H), 8H bajo pico de disolvente.

Ejemplo 146 no de acuerdo con la invención

- 5 2-[5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7-[2-(metilsulfonyl)etil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona



Se hicieron reaccionar 490 mg (0,567 mmoles, 73 % de pureza) del compuesto del Ejemplo 94A en analogía a las instrucciones en el Ejemplo 142. Se obtuvieron 89 mg (30 % d. t., 95 % de pureza) del compuesto del título.

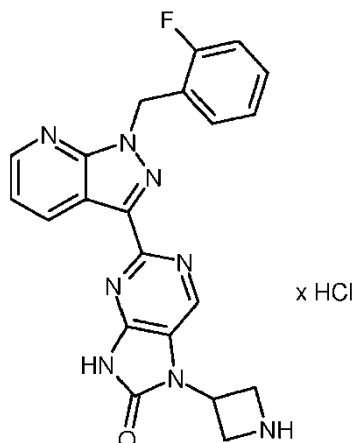
- 10 CL-MS (Método 2): $R_t = 0,86$ min; MS (Elpos): $m/z = 486$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,09 (s, 3H), 3,64 (t, 2H), 4,33 (t, 2H), 5,84 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,74 (dd, 1H), 12,30 (s a, 1H).

Ejemplo 147

Clorhidrato de 7-(azetidín-3-il)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

15



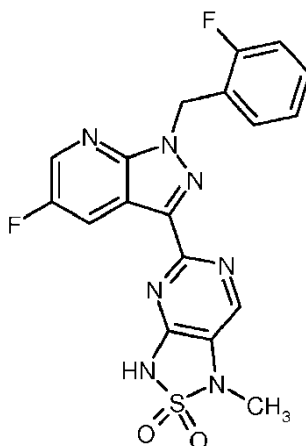
- 20 Se disolvieron 579 mg (aproximadamente 0,887 mmoles, 79 % de pureza) del compuesto del Ejemplo 98A 10 ml de dioxano y a continuación se mezclaron con 4 ml de una disolución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitó durante 0,5 h a TA. Después se concentró hasta sequedad. Se obtuvieron después de la purificación por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente) 168 mg (41 % d. t.) del compuesto del título.

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,66$ min; MS (Elpos): $m/z = 417$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,03 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 5,21-5,29 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,90 (s, 1H).

Ejemplo 148 no de acuerdo con la invención

5 5-[5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1-metil-1,3-dihidro[1,2,5]tiadiazolo[3,4-d]pirimidin-2,2-dióxido



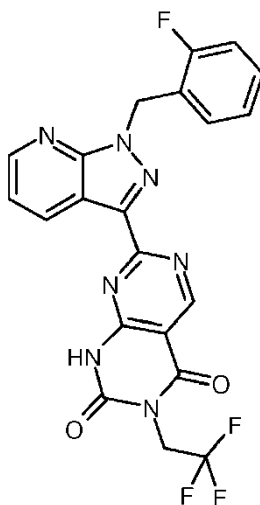
10 Se disolvieron 28 mg (0,050 mmoles) del compuesto del Ejemplo 100A en 1,5 ml de ácido trifluoroacético y a continuación se mezclaron con 79 μl (0,495 mmoles) de trietilsilano y se calentó durante la noche a reflujo. Después se concentró hasta sequedad. Se obtuvieron después de la purificación por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo:agua (+ácido fórmico al 0,05 %) - gradiente) 10,4 mg (48 % d. t.,) del compuesto del título.

CL-MS (Método 2): R_t = 0,92 min; MS (Elpos): m/z = 430 [M+H]⁺.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,24 (s, 3H), 5,91 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H), 13,80 (s a, 1H).

15 **Ejemplo 149 no de acuerdo con la invención**

7-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirimido[4,5-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



20 Se dispusieron 50 mg (0,11 mmoles) de 4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-5-carboxamida (Ejemplo 103A) en 5 ml de THF y se mezclaron con enfriamiento con hielo a lo largo de un periodo de tiempo de 5 min con 18,0 mg (0,45 mmoles) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral). Se agitó durante 25 min, entonces se añadieron 27,3 mg (0,17 mmoles) de 1,1'-carbonildiimidazol a lo largo de 5 min con enfriamiento con hielo. Se hizo reaccionar durante 1 h a temperatura ambiente y durante 90 min a temperatura

de reflujo. La preparación se hidrolizó después de enfriar y la fase orgánica entonces se diluyó con 10 ml de THF. Después del secado con sulfato de sodio se separaron los componentes volátiles por medio de un evaporador rotatorio. Entonces se purificó el material bruto por medio de HPLC preparativa [columna: Reprosil C18, 10 μ m, 250*30mm; flujo: 40 ml/min; eluyente: metanol/ácido fórmico al 0,05 %; gradiente: 50 % metanol \rightarrow 95 % metanol)].

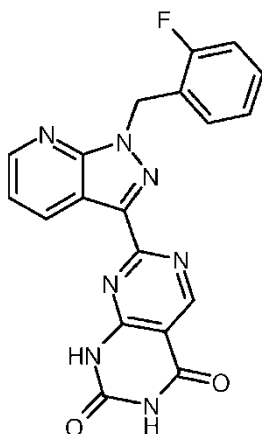
5 Los componentes volátiles de las fracciones de producto se separaron en el evaporador rotatorio. De este modo se obtuvieron 26 mg (48 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-MS (Método 2): $R_t = 1,02$ min; MS (ESIpos): $m/z = 472$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,72 (c, 2H), 5,91 (s, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,21-7,31 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H), 8,73 (dd, 1H), 9,07 (dd, 1H), 9,28 (s, 1H), 12,86 (s, 1H).

10 **Ejemplo 150 no de acuerdo con la invención**

7-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimido[4,5-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



Se dispusieron 70 mg (0,19 mmoles) de 4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-carboxamida (Ejemplo 104A) en 7 ml de THF y se mezclaron con enfriamiento con hielo a lo largo de un periodo de tiempo de 5 min con 30,8 mg (0,77 mmoles) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral). Se agitó durante 25 min, entonces se añadieron 46,9 mg (0,29 mmoles) de 1,1'-carbonildiimidazol a lo largo de 5 min con enfriamiento con hielo. Se hizo reaccionar durante 1 h a temperatura ambiente y durante 90 min a temperatura de reflujo. La preparación se hidrolizó después de enfriar con 2 ml de agua. El precipitado generado se separó por filtración y entonces se mezcló en 7 ml de metanol/agua (5/2). El precipitado restante se separó por filtración y se secó a alto vacío. De este modo se obtuvieron 26 mg (35 % d. t.) del compuesto objetivo.

15

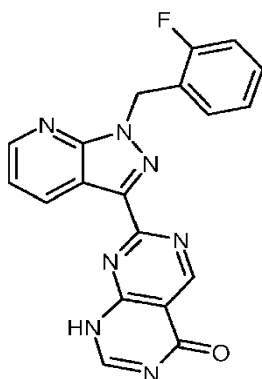
20

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,80$ min; MS (ESIpos): $m/z = 390$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,85 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,19-7,28 (m, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,41 (dd, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 10,10 (s a, 1H), 1xNH no asociado.

Ejemplo 151 no de acuerdo con la invención

25 7-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



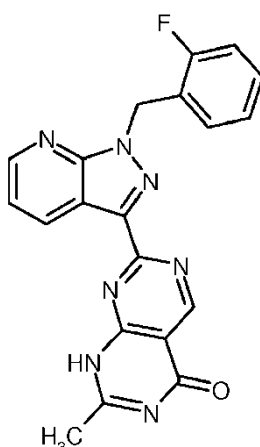
- 5 Se dispusieron 50 mg (0,38 mmoles) de 4-cloro-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 106A) y 78,5 mg (0,75 mmoles) de clorhidrato de formamidina en 1,5 ml de DMF. A continuación se añadieron 260 μ l (1,89 mmoles) de trietilamina y se hizo reaccionar durante la noche a 80 °C. El precipitado formado se separó por filtración después de enfriar y se purificaron las aguas madre a continuación por medio de HPLC preparativa [columna: Reprosil C18, 10 μ m, 250*40mm; eluyente: acetonitrilo/ácido fórmico al 0,05 %; gradiente: 10 % de acetonitrilo \rightarrow 90 % de acetonitrilo]. De este modo se obtuvieron 65 mg (46 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,83$ min; MS (ESIpos): $m/z = 374$ (M+H)⁺

- 10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,92 (s, 2H), 7,17 (dt, 1H), 7,21-7,32 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,73 (dd, 1H), 8,98 (dd, 1H), 9,56 (s, 1H), 12,94 (s a, 1H).

Ejemplo 152 no de acuerdo con la invención

7-[1-(2-Fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-2-metilpirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



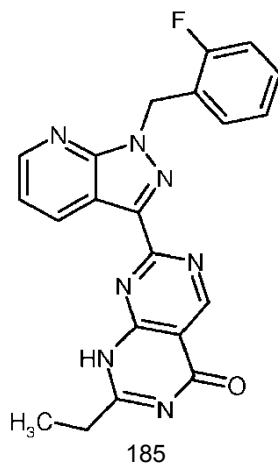
- 15 En analogía al procedimiento de preparación de 7-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (Ejemplo 152) se obtuvieron, partiendo de 100 mg (0,25 mmoles) de 4-cloro-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 106A), 47,5 mg (0,50 mmoles) de clorhidrato de acetamidina y 175 μ l (1,26 mmoles) de trietilamina, 32 mg (31 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-MS (Método 2): $R_t = 0,85$ min; MS (ESIpos): $m/z = 388$ (M+H)⁺

- 20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,47 (s, 3H), 5,91 (s, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,30 (dt, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,98 (dd, 1H), 9,49 (s, 1H), 12,85 (s a, 1H).

Ejemplo 153

2-Etil-7-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona



En analogía al procedimiento de preparación de 7-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimido[4,5-d]pirimidin-4(1H)-ona (Ejemplo 152) se obtuvieron, partiendo de 150 mg (0,38 mmoles) de 4-cloro-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 106A), 81,9 mg (0,75 mmoles) de clorhidrato de propionamida y 260 µl (1,89 mmoles) de trietilamina 42 mg (25 % d. t.) del compuesto objetivo.

5 CL-MS (Método 5): $R_t = 0,89$ min; MS (ESIpos): $m/z = 402$ (M+H)⁺

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,29 (t, 3H), 2,70 (c, 2H), 5,90 (s, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,21-7,33 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,99 (dd, 1H), 9,45 (s, 1H), 12,81 (s a, 1H).

B. Evaluación de la eficacia farmacológica

El efecto farmacológico de los compuestos de acuerdo con la invención puede mostrarse en los siguientes ensayos:

10 B-1. Efecto relajante vascular *in vitro*

Se anestesian y se desangran conejos mediante un golpe en la nuca. Se extrae la aorta, se libera del tejido adherido, se corta en anillos de 1,5 mm de grosor y se llevan individualmente, con una pretensión, a baños para órganos de 5 ml con disolución de Krebs-Henseleit gasificada con carbógeno, calentada a 37 °C, de la siguiente composición (en cada caso mM): cloruro de sodio: 119; cloruro de potasio: 4,8; dihidrato de cloruro de calcio: 1; heptahidrato de sulfato de magnesio: 1,4; dihidrogenofosfato de potasio: 1,2; hidrogenocarbonato de sodio: 25; glucosa: 10. La concentración se detecta con células UC2, se amplifica y se digitaliza a través de conversores A/D (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) así como se registra en paralelo en registradores de curvas. Para la generación de una contracción se añade fenilefrina al baño de manera acumulativa en concentración creciente. Después de varios ciclos de control, se añade la sustancia que va a examinarse en cada pase adicional en una dosificación respectivamente creciente y se compara el nivel de concentración con el nivel de la concentración alcanzada en el último pase previo. A partir de ahí se calcula la concentración que es necesaria para reducir el nivel del valor de control en un 50 % (valor CI₅₀). El volumen de aplicación estándar asciende a 5 µl, el porcentaje de DMSO en la disolución de baño corresponde al 0,1 %.

25 Valores de CI₅₀ representativos de los compuestos de acuerdo con la invención se reproducen en la siguiente tabla (Tabla 1):

Tabla 1:

N.º de Ejemplo	CI ₅₀ [nM]	N.º de Ejemplo	CI ₅₀ [nM]
2	49	85	164
7	1090	89	146
12	284	90	5980
13	246	91	475
15	730	92	535
21	233	95	44
23	197	97	464
28	800	98	71
29	31	103	658
44	83	104	40
45	41	105	402
50	1390	112	1350
52	126	119	735
53	424	122	42
57	39	124	87
60	199	135	264

ES 2 570 745 T3

61	759	136	114
62	114	142	98
63	139	145	171
71	86	146	421
74	713	147	580
76	23	149	462
83	27	150	479
84	155	153	1300

B-2. Efecto sobre la línea celular indicadora de guanilatociclasa recombinante

El efecto celular de los compuestos de acuerdo con la invención se determina en una línea celular indicadora de guanilatociclasa recombinante, tal como se describe en F. Wunder et al., Anal. Biochem. 339, 104-112 (2005).

- 5 Valores representativos (CME = concentración mínima efectiva) para los compuestos de acuerdo con la invención se reproducen en la siguiente tabla (Tabla 2):

Tabla 2:

N.º de Ejemplo	CI ₅₀ [µM]	N.º de Ejemplo	CI ₅₀ [µM]	N.º de Ejemplo	CI ₅₀ [µM]
1	0,003	49	0,01	97	0,1
2	0,01	50	0,001	98	0,1
3	0,01	51	0,3	99	0,03
4	0,03	52	0,03	100	0,3
5	1,0	53	0,03	101	0,3
6	10,0	54	0,3	103	0,1
7	3,0	55	0,3	105	0,1
8	10,0	56	0,3	106	0,3
9	10,0	57	10,0	108	0,3
10	0,3	58	0,003	109	0,3
11	3,0	59	1,0	110	0,1
12	0,3	60	0,3	111	3,0
13	0,3	61	0,3	112	0,3
14	0,3	62	0,003	113	0,1
15	0,1	63	0,1	114	0,3
16	0,03	64	0,3	117	0,01
17	1,0	65	1,0	118	0,3
18	0,03	66	3,0	119	0,1
19	0,01	67	1,0	120	0,01
20	0,01	68	3,0	121	0,003

ES 2 570 745 T3

21	0,1	69	0,03	122	0,03
22	0,01	70	1,0	124	0,03
23	0,1	71	0,01	125	0,1
24	0,1	72	0,3	127	0,01
25	0,03	73	1,0	128	0,3
26	0,1	74	1,0	129	0,1
27	0,1	75	0,03	130	0,1
28	0,03	76	0,03	131	0,3
29	0,01	77	0,03	132	0,03
30	1,0	78	1,0	133	0,3
31	0,003	79	0,1	134	1,0
32	0,003	80	0,03	136	0,03
33	0,03	81	0,3	137	0,03
34	10,0	82	1,0	139	0,03
35	1,0	83	0,01	140	0,03
36	0,1	84	0,3	141	0,1
37	0,1	85	0,3	142	0,3
38	0,3	86	0,1	143	0,1
39	1,0	87	0,3	144	0,1
40	10,0	88	0,03	145	0,03
41	0,03	89	0,1	146	0,3
42	0,01	90	0,1	147	3,0
43	0,01	91	0,03	148	1,0
44	0,0003	92	0,03	149	0,1
45	0,003	93	0,03	150	0,3
46	0,3	94	0,01	151	1,0
47	0,003	95	0,1	152	3,0
48	0,03	96	0,01	153	3,0

B-3. Medición radiotelemétrica de la tensión arterial en ratas despiertas, espontáneamente hipertensas

Para la medición de la tensión arterial descrita a continuación en ratas despiertas se utiliza un sistema de telemetría disponible en el mercado de la empresa DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, EE.UU.

5 El sistema se compone de 3 componentes principales:

Emisor implantable (transmisor telemétrico Physiotel®)

Receptor (receptor Physiotel®), que están conectados a través de un multiplexor (DSI Data Exchange Matrix) con un

Ordenador de adquisición de datos.

La instalación telemétrica permite una detección continua de tensión arterial, frecuencia cardiaca y movimiento corporal en animales despiertos en su hábitat habitual.

Material animal

5 Los exámenes se llevan a cabo en ratas hembra, adultas, espontáneamente hipertensas (SHR Okamoto) con un peso corporal de >200 g. SHR/NCrl de Okamoto Kyoto School of Medicine, 1963 se cruzaron a partir de ratas macho Wistar Kyoto con tensión arterial muy elevada y hembra con tensión arterial ligeramente elevada y se cedieron a la F13 en U.S. National Institutes of Health.

10 Los animales de ensayo se mantienen después del implante del emisor individualmente en jaulas de en Makrolon de tipo 3. Tienen libre acceso a pienso estándar y agua.

El ritmo día – noche en el laboratorio de ensayo se cambia por iluminación de la sala a las 6:00 horas de la mañana y a las 19:00 horas de la tarde.

Implante del emisor

15 Los emisores telemétricos utilizados TA11 PA - C40 se implantan quirúrgicamente en los animales de ensayo al menos 14 días antes del primer uso de ensayo en condiciones asépticas. Los animales así instrumentados pueden utilizarse repetidamente tras la cicatrización de la herida y la encarnación del implante.

20 Para el implante se anestesian los animales en ayunas con pentobabital (Nembutal, Sanofi: 50 mg/kg i.p.) y se rasuran ampliamente en la zona del vientre y se desinfectan. Tras abrirse el vientre a lo largo de la línea alba, se inserta el catéter de medición cargado con líquido del sistema por encima de la bifurcación intracraneal en la aorta descendente y se fija con adhesivo para tejidos (VetBonD TM, 3M). La carcasa del emisor se fija por vía intraperitoneal a la musculatura de la pared del vientre y se cierra la herida capa a capa.

Postoperatoriamente se administra un antibiótico para la profilaxis de la infección (Tardomyocel COMP Bayer 1ml/kg s.c.)

Sustancias y disoluciones

25 Cuando no se describe otra cosa, las sustancias que van a examinarse se administran por vía oral en cada caso a un grupo de animales (n = 6) por sonda nasogástrica. De manera correspondiente a un volumen de administración de 5 ml/kg de peso corporal se disuelven las sustancias de prueba en mezclas de disolventes adecuadas o en tilosa al 0,5 %.

Se utiliza como control un grupo de animales tratados con disolvente.

30 Desarrollo del ensayo

El equipo de medición telemétrico presente está configurado para 24 animales. Cada ensayo se registra con un número de ensayo (Vaño mes día).

A las ratas instrumentadas vivas en la instalación está asociada en cada caso una antena receptora propia (1010 Receiver, DSI).

35 Los emisores implantados pueden activarse desde fuera a través de un conmutador magnético incorporado. Se pasan a emisión durante la evolución del ensayo. Las señales emitidas pueden detectarse en línea mediante un sistema de adquisición de datos (Dataquest TM A.R.T. para WINDOWS, DSI) y se procesan de manera correspondiente. El archivo de los datos tiene lugar en cada caso en una carpeta abierta para ello que porta el número de ensayo.

40 En la evolución estándar se mide a lo largo de respectivamente 10 segundos de duración:

Tensión arterial sistólica (SBP)

Tensión arterial diastólica (DBP)

Tensión arterial media (MAP)

Frecuencia cardiaca (HR)

45 Actividad (ACT).

La detección de valores de medición se controla por ordenador a intervalos de 5 minutos repetidamente. Los datos

fuentes recogidos como valor absoluto se corrigen en el diagrama con la presión barométrica medida actualmente (Ambient Pressure Reference Monitor; APR-1) y se archivan en datos individuales. Otros detalles técnicos pueden extraerse de la extensa documentación de la empresa fabricante (DSI).

5 Cuando no se describa lo contrario, la administración de las sustancias de prueba tiene lugar en el día de ensayo a las 9:00 horas. Después de la administración se miden durante 24 horas los parámetros descritos anteriormente.

Evaluación

10 Tras finalizar el ensayo se clasifican los datos individuales obtenidos con el software de análisis (DATAQUEST™ A. R.T.™ ANALYSIS). Como valor en blanco se consideran en este caso 2 horas antes de la administración, de modo que el conjunto de datos seleccionados abarca el periodo de tiempo desde las 7:00 horas del día de ensayo hasta las 9:00 horas del día siguiente.

15 Los datos se nivelan a lo largo de un tiempo preajustable mediante determinación del valor medio (15 minutos de promedio) y se transmiten como datos de texto al soporte de datos. Los valores de medición así preclasificados y comprimidos se transmiten a plantillas de Excel y se representan en tablas. El archivo de los datos obtenidos Daten tiene lugar por día de ensayo en una carpeta propia, que porta el número de ensayo. Los resultados y protocolos de ensayo se archivan en forma de papel por números clasificados en carpetas.

Bibliografía

20 Klaus Witte, Kai Hu, Johanna Swiatek, Claudia Müssig, Georg Ertl and Björn Lemmer: Experimental heart failure in rats: effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial (β -adrenergic signaling. Cardiovasc Res 47 (2): 203-405, 2000; Kozo Okamoto: Spontaneous hypertension in rats. Int Rev Exp Pathol 7: 227- 270, 1969; Maarten van den Buuse: Circadian Rhythms of Blood Pressure, Heart Rate, and Locomotor Activity in Spontaneously Hypertensive Rats as Measured With Radio-Telemetry. Physiology & Behavior 55(4): 783-787, 1994

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse de la siguiente manera en preparaciones farmacéuticas:

25 **Comprimido:**

Composición:

100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

30 Peso de comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

35 La mezcla de compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una disolución al 5 % (m/m) de la PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se prensa con una prensa para comprimidos habitual (formato del comprimido, véase anteriormente). Como valor orientativo para la compresión se usa una fuerza de prensado de 15 kN.

Suspensión que puede administrarse por vía oral:

Composición:

1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la empresa FMC, Pensilvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

40 A una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención le corresponden 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

45 El Rhodigel se suspende en etanol, el compuesto de acuerdo con la invención se añade a la suspensión. Con agitación tiene lugar la adición del agua. Hasta finalizar el hinchamiento del Rhodigel se agita aproximadamente durante 6 h.

Disolución que puede administrarse por vía oral:

Composición:

500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. A una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención le corresponden 20 g de disolución oral.

Preparación:

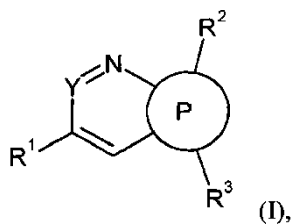
- 5 El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

Disolución i.v.:

- 10 El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo solución salina isotónica, disolución de glucosa al 5 % y/o disolución de PEG 400 al 30 %). La disolución se somete a filtración estéril y se carga en recipientes para inyección estériles y libres de pirógenos.

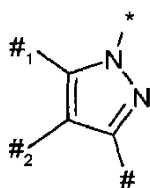
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

5 el anillo P representa un grupo de fórmula

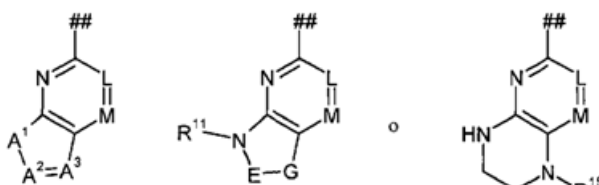


en la que

10 * representa el sitio de unión a R²,
 # representa el sitio de unión a R³,
 #₁ representa el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
 #₂ representa el sitio de unión al átomo de carbono,

Y representa CH,

15 R¹ representa hidrógeno o flúor,
 R² representa 2-fluorobencilo,
 R³ representa un grupo de fórmulas



en las que

20 ## representa el sitio de unión al anillo P,
 L representa N o CH,
 M representa N o CR⁴,
 en donde
 R⁴ representa hidrógeno o amino,

con la condición de que solo uno de los grupos L y M represente N,

25 A¹ representa NR⁵,
 en donde

R⁵ representa hidrógeno,

A² representa N,
 A³ representa N o CR⁷,
 en donde

30 R⁷ representa hidrógeno, flúor, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxilo (C₁-C₄), amino, metilamino,

etilamino, dimetilamino o dietilamino,

pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) y alcoxilo (C₁-C₄) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

5 E representa C=O,
G representa NR¹²,
en donde

10 R¹² representa trideuterometilo, alquilo (C₁-C₆), ciclopropilo, ciclobutilo, azetidín-3-ilo, pirrolidín-3-ilo o piperidín-4-ilo,
pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) por su parte con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, oxetanilo y morfolín-1-ilo,

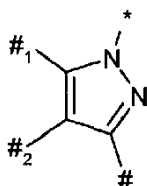
15 y estando sustituidos azetidín-3-ilo, pirrolidín-3-ilo y piperidín-4-ilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metilo y etilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

20 R¹¹ representa hidrógeno
R¹⁵ representa hidrógeno o alcoxicarbonilo (C₁-C₃),
pudiendo estar sustituido alcoxicarbonilo (C₁-C₃) con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

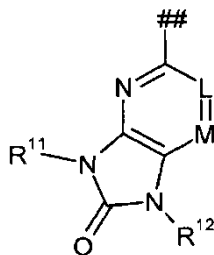
el anillo P representa un grupo de fórmula



25 en la que

* representa el sitio de unión a R²,
representa el sitio de unión a R³,
#₁ representa el sitio de unión al átomo de nitrógeno,
#₂ representa el sitio de unión al átomo de carbono,

30 Y representa CH,
R¹ representa hidrógeno o flúor,
R² representa 2-fluorobencilo,
R³ representa un grupo de fórmula



35 en la que

representa el sitio de unión al anillo P,
L representa CH o N,

M representa N o CR⁴,
en donde

R⁴ representa hidrógeno o amino,

con la condición de que solo uno de los grupos L y M represente N,

5 R¹¹ representa hidrógeno,
R¹² representa trideuterometilo, alquilo (C₁-C₆), ciclopropilo, ciclobutilo, azetidín-3-ilo, pirrolidín-3-ilo o piperidín-4-ilo,

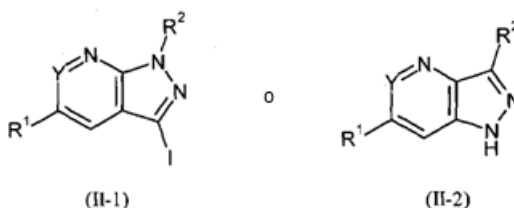
10 pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) por su parte con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, oxetanilo y morfolin-1-ilo,

y estando sustituidos azetidín-3-ilo, pirrolidín-3-ilo y piperidín-4-ilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metilo y etilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

15 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

3. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado por que**

[A] se hace reaccionar un compuesto de fórmulas (II-1) o (II-2)

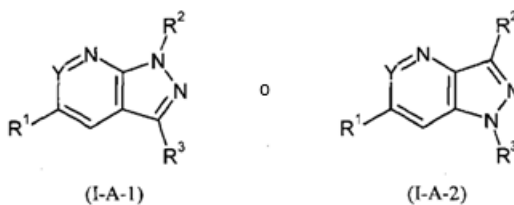


20 en las que Y, R¹ y R² tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 y 2, en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado, con un compuesto de fórmula (III)



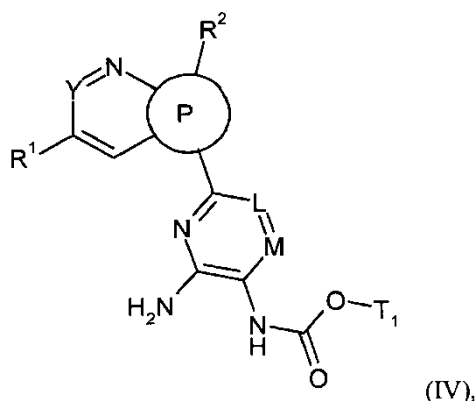
en la que R³ tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y

25 X¹ representa un grupo saliente adecuado tal como por ejemplo halógeno, mesilato, tosilato o triflato, para dar un compuesto de fórmulas (I-A-1) o (I-A-2)



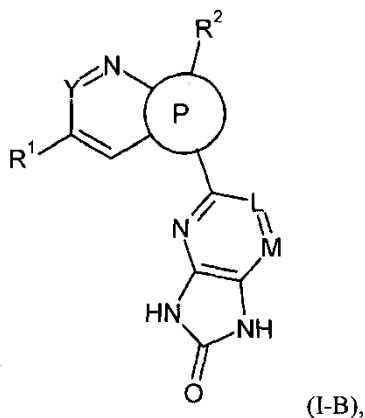
en las que Y, R¹ y R² tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 y 2,

30 [B] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



en la que L, M, P, Y, R¹ y R² tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 y 2 y T¹ representa alquilo (C₁-C₄),

en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada para dar un compuesto de fórmula (I-B)



en la que L, M, P, Y, R¹ y R² tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 y 2,

[C] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IV) en primer lugar en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con un compuesto de fórmula (V)



en la que

R^{12A} representa trideuterometilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), azetidino, pirrolidino, piperidino o bencilo,

pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₆) por su parte con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, azetidino, oxetanilo, pirrolidino, piperidino y morfolino,

pudiendo estar sustituidos azetidino, oxetanilo, pirrolidino, piperidino y morfolino a su vez por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metilo y etilo,

pudiendo estar sustituidos azetidino, pirrolidino y piperidino por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

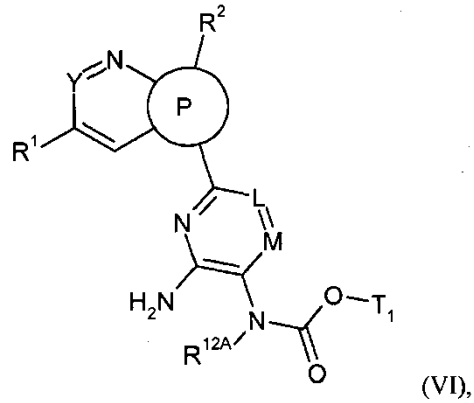
pudiendo estar sustituidos metilo y etilo a su vez por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

y pudiendo estar sustituido bencilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes flúor, cloro, trifluorometilo, metilo,

etilo, metilsulfonilo y etilsulfonilo,
y

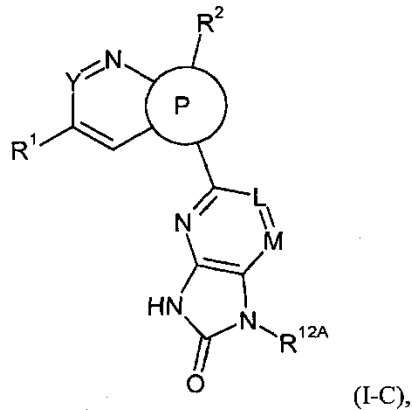
X² representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halógeno, en particular cloro o bromo, mesilato o tosilato

5 para dar un compuesto de fórmula (VI)



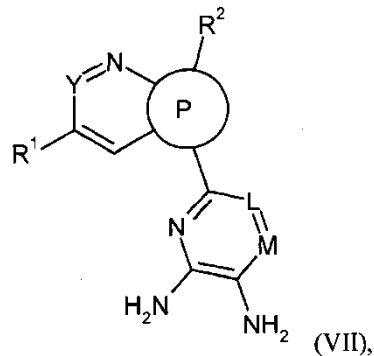
en la que L, M, P, Y, R¹, R², R^{12A} y T¹ tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 y 2,
y este se cicla a continuación en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada para dar un compuesto de fórmula (I-C)

10

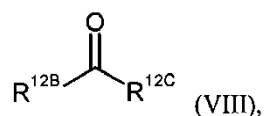


en la que L, M, P, Y, R¹, R² y R^{12A} tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 y 2,
o

15 [D] se amina un compuesto de fórmula (VII)



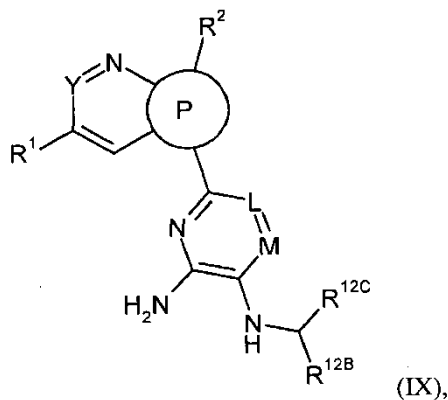
en la que L, M, P, Y, R¹ y R² tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 y 2, con un compuesto de fórmula (VIII)



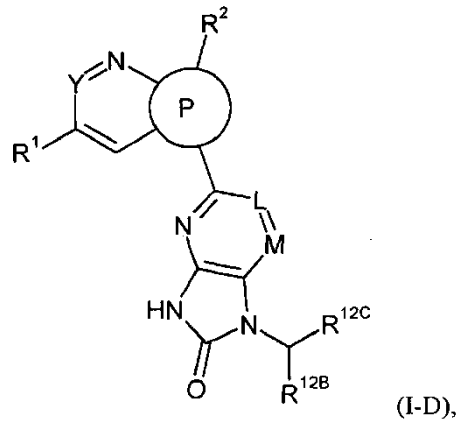
en la que

- 5 R^{12B} representa trifluorometilo, alquilo (C₁-C₅), alqueno (C₂-C₆), ciclopropilo, ciclobutilo o fenilo, pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₅) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,
- 10 y pudiendo estar sustituido fenilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes flúor, cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, metilsulfonylo y etilsulfonylo, R^{12C} representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₅), pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₅) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,
- 15 o en donde R^{12B} y R^{12C} junto con el átomo de carbono, al que están unidos forman un anillo de ciclobutilo, azetidino, pirrolidino o piperidino, pudiendo estar sustituido el anillo de azetidino, pirrolidino y piperidino por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, ciclopropilo y ciclobutilo,
- 20 pudiendo estar sustituidos metilo y etilo por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

de manera reductiva para dar un compuesto de fórmula (IX)

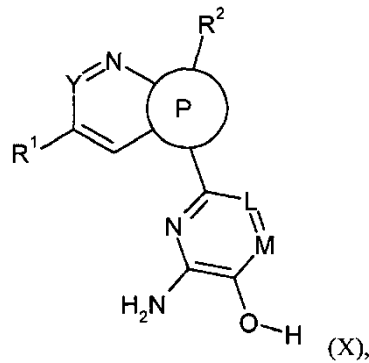


- 25 en la que L, M, P, Y, R¹, R², R^{12B} y R^{12C} tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 y 2, y este se cicla en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con fosgeno, un derivado de fosgeno o un equivalente de fosgeno para dar un compuesto de fórmula (I-D)

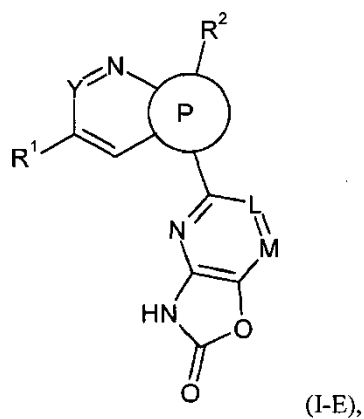


en la que L, M, P, Y, R¹, R², R^{12B} y R^{12C} tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 y 2,

5 [E] se cicla un compuesto de fórmula (X)



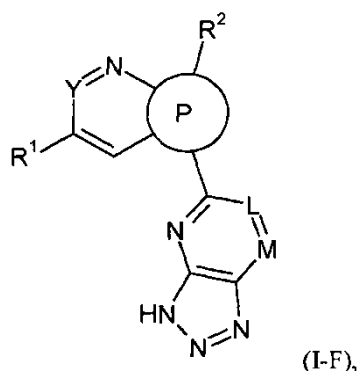
en la que L, M, P, Y, R¹ y R² tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 y 2, en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada, con fosgeno, un derivado de fosgeno o un equivalente de fosgeno para dar un compuesto de fórmula (I-E)



10

en la que L, M, P, Y, R¹ y R² tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 y 2,

o [F] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (VII) en un disolvente inerte en condiciones ácidas con un nitrito adecuado para dar un compuesto de fórmula (I-F)



en la que L, M, P, Y, R¹ y R² tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 y 2,

o
 [G] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (VII) en un disolvente inerte con un compuesto de fórmula (XI)



en la que

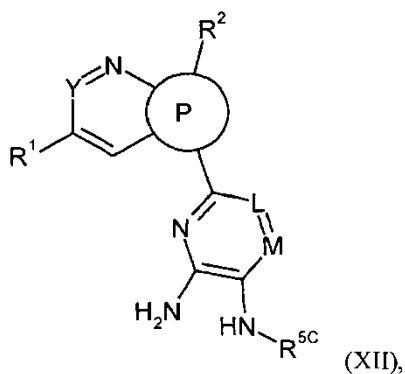
R^{5C} representa trifluorometilo o alquilo (C₁-C₄),

pudiendo estar sustituido alquilo (C₁-C₄) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo y etoxilo,

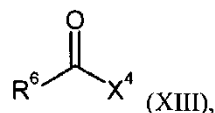
y

X³ representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halógeno, en particular cloro o bromo, mesilato o tosilato,

para dar un compuesto de fórmula (XII)

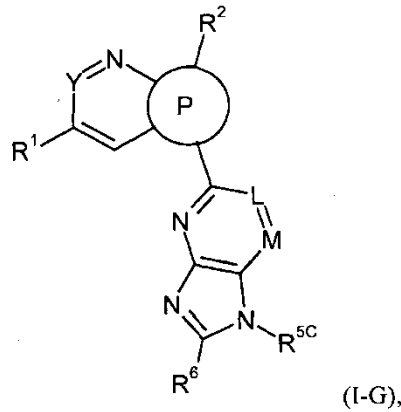


en la que L, M, P, Y, R¹, R² y R^{5C} tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 y 2, y este se cicla a continuación en un disolvente inerte con un compuesto de fórmula (XIII)



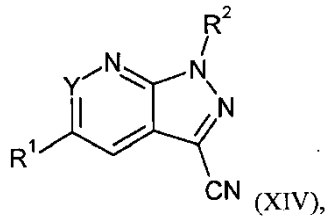
en la que R⁶ tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 y 2 y

X⁴ representa cloro, hidroxilo, alcóxicarbonilo (C₁-C₄) o un grupo de fórmula O(C=O)R⁶, para dar un compuesto de fórmula (I-G)

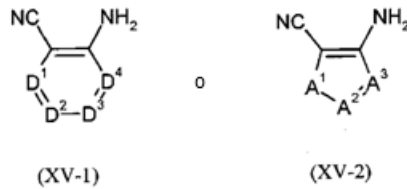


en la que L, M, P, Y, R¹, R², R^{5C} y R⁶ tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 y 2,

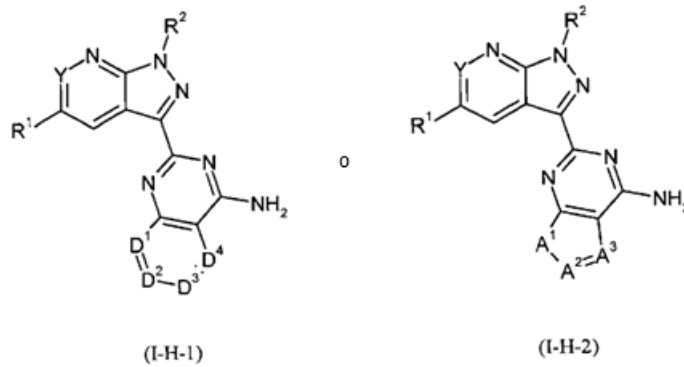
5 [H] se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XIV)



en la que Y, R¹ y R² tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 y 2, en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada, con un compuesto de fórmulas (XV-1) o (XV-2)

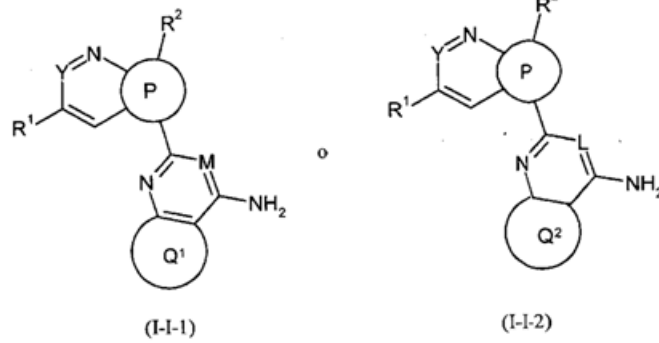


10 en las que D¹, D², D³, D⁴, A¹, A² y A³ tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 y 2, para dar un compuesto de fórmulas (I-H-1) o (I-H-2)



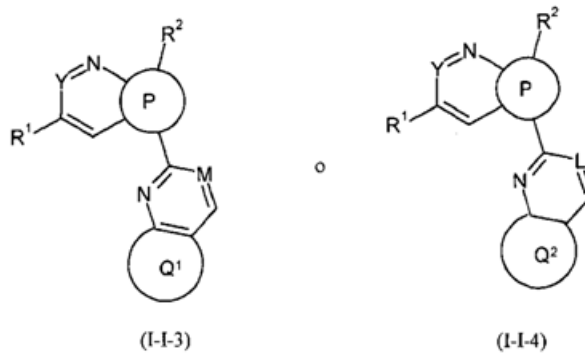
15 en las que Y, R¹, R², D¹, D², D³, D⁴, A¹, A² y A³ tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 y 2,

[I] se hace reaccionar un compuesto de fórmulas (I-I-1) o (I-I-2)



en las que M, P, Y, R¹, R², Q¹ y Q² tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 y 2,

en un disolvente inerte con un nitrito adecuado para dar un compuesto de fórmulas (I-I-3) o (I-I-4),

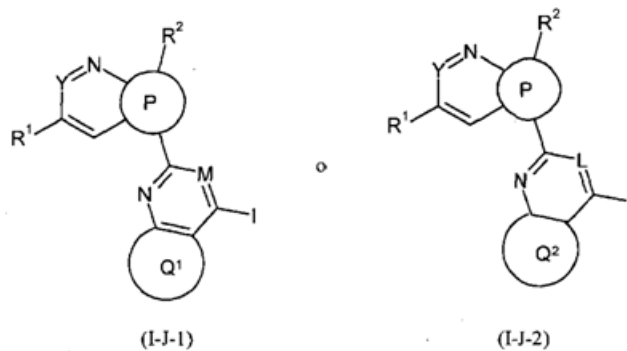


5

en las que M, P, Y, R¹, R², Q¹ y Q² tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 y 2,

o

10 [J] se hace reaccionar un compuesto de fórmulas (I-I-1) o (I-I-2) en un disolvente inerte con isopentilnitrito y diyodometano para dar un compuesto de fórmulas (I-J-1) o (I-J-2)



15

en las que M, P, Y, R¹, R², Q¹ y Q² tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 y 2,

o

[K] se hace reaccionar un compuesto de fórmulas (I-J-1) o (I-J-2) en un disolvente inerte con un compuesto de fórmula (XVI)



en la que

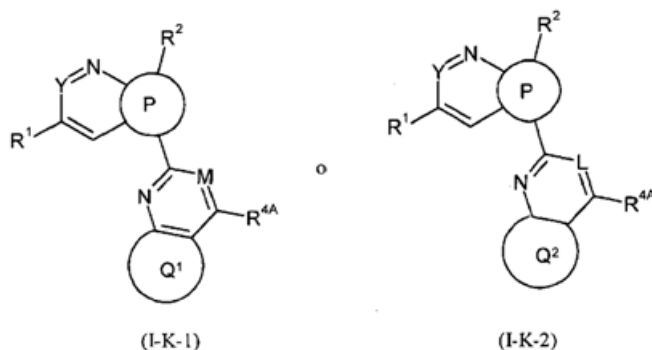
R^{4A} representa ciano, alquilo (C₁-C₄), alquínilo (C₂-C₄), hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄), alquilcarbonilo (C₁-C₄),

alcoxicarbonilo (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄), di-alquilamino (C₁-C₄) o azetidino, pudiendo estar sustituidos alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₂-C₄), alcoxilo (C₁-C₄), mono-alquilamino (C₁-C₄) y di-alquilamino (C₁-C₄) por su parte con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo de flúor, hidroxilo y amino,

5 y

X⁵ representa hidrógeno, halógeno, tosilato, mesilato o un catión adecuado,

para dar un compuesto de fórmulas (I-K-1) o (I-K-2)



10 en las que M, P, Y, R¹, R², R^{4A}, Q¹ y Q² tienen en cada caso los significados indicados en las reivindicaciones 1 y 2,

y se escinden grupos protectores dado el caso presentes de acuerdo con los procedimientos conocidos por el experto, y dado el caso los compuestos resultantes de fórmula (I) se convierten dado el caso con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

15 4. Compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 y 2, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

5. Compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 y 2, para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.

20 6. Uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 y 2, para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.

25 7. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 y 2, en combinación con un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

8. Fármaco que contiene un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 y 2, en combinación con un principio activo adicional seleccionado del grupo que consiste en nitratos orgánicos, donadores de NO, inhibidores de cGMP-PDE, agentes de acción antitrombótica, agentes de disminución de la tensión arterial así como agentes modificadores del metabolismo lipídico.

30 9. Fármaco de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9 para el tratamiento y/o la profilaxis de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, insuficiencia renal, enfermedades tromboembólicas, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.