

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SI
CARRERA 4 No
BOGOTÁ 8, CO

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
1814
43

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-088318- -00009-0000

Fecha: 2010-09-07 17:12:02 Dep. 2020 DIR NULVASOR
Tra 11 PATENTE IYH Lve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 444 RLSPULSTARIGUL Folios: 47

Señora Directora
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05088318
Asunto : Solicitud de patente para: **DERIVADOS DE
PIRAZOLOPIRIDINA**
Solicitante : PALAU PHARMA, S.A.
Clase : A61K 031/437, A61P 035/000, A61P 037/000, C07D 471/004
Fecha solicitud: septiembre 02 de 2005

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, de acuerdo con la sustitución del poder a mi otorgada por el doctor Emilio Ferrero, me refiero al oficio No. **7719** notificado por fijación en lista del 11 de junio de 2010.

2. Mediante oficio No. **7719** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

2.1 Reivindicaciones

El Examinador considera que el sustituyente A como N^o, así como los términos 'solvato' y 'prodroga' no se encuentran sustentados en la descripción.

2.2 Nivel inventivo

Nuevamente en esta oportunidad el Examinador ha citado el documento D1: WO 02062795 titulado: "DIHYDROPYRAZOLOPYRIDINE COMPOUNDS

ABOGADOS

AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF", considerando que éste sumado a las enseñanzas del nuevo documento citado D3: WO 99/30710 titulado: "USE OF PYRAZOLO [3,4-B]PYRIDINE AS CYCLIN DEPENDENT KINASE INHIBITORS" afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

De acuerdo con los argumentos del Examinador, D1 constituye el estado del arte más cercano, por cuanto revela dihidropirazolpiridinas útiles como inhibidores de la proteína quinasa GSK-3 β . Afirma el Examinador que la invención es obvia porque el experto en la materia, enfrentado al problema de obtener compuestos derivados de pirazolopiridinas que actúen como inhibidores de proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPK), en especial P38, incluiría el anillo de piridina revelado por D3, dentro de los compuestos enseñados por D1, logrando los compuestos de la presente solicitud.

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desean poner de presente las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 39 reivindicaciones.

Así, en vista de los comentarios del Examinador, se han eliminado los términos 'solvato' y 'prodrga' del pliego reivindicatorio, con el fin de presentar la materia reivindicada de manera más clara y más concisa.

Igualmente, se han adicionado nuevas reivindicaciones (reivindicaciones 30 a 39) dirigidas a proteger compuestos específicos, los cuales se encuentran dentro del alcance de la solicitud y están soportados en la descripción. Estas reivindicaciones son dependientes de la reivindicación 27.

De otro lado, deseamos poner de presente que el sustituyente A como N' O se encuentra soportado tanto en el ejemplo 298 de la descripción (ver página 135) como en la página 2, línea 12 y en la página 30, líneas 7 a 9 en donde se soporta la preparación de dichos N-óxidos.

En vista de las anteriores modificaciones y aclaraciones consideramos que el pliego reivindicatorio es suficientemente claro y conciso y que se encuentra debidamente sustentado en la descripción. Por lo tanto las objeciones formuladas por el Examinador en este sentido se ven superadas.

Solicitamos atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio, el cual cumple con las disposiciones de la Decisión 486 y permite superar las objeciones formuladas por el Examinador.

3.2 Argumentos a favor del nivel inventivo de la solicitud

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que le indiquen cómo llegar a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un

ABOGADOS

indicio de nivel inventivo, por cuanto aportan un salto tecnológico en la regla técnica.

A este respecto manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente tener por superada dicha objeción, con base en los argumentos que se presentan a continuación:

→ Afirma el Examinador que la presente solicitud resulta obvia a la luz de los documentos D1: WO 02062795 (inhibidores de la GSK-3 β) y D3: WO 9930710 (inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina)

→ Teniendo en cuenta los comentarios del Examinador, es posible establecer que en su análisis considera que los compuestos de D1 son selectivos sobre otro tipo de cinasas diferentes de la p38, en D1 la GSK-3 β , pero dicho análisis no va acompañado de argumentos que demuestren que los compuestos de la presente invención, que resultan más cercanos a los de D1, tampoco inhiban la GSK-3 β .

Junto con el presente memorial se presenta el artículo Mihara K *et al.* **"A POTENT AND SELECTIVE P38 INHIBITOR PROTECTS AGAINST BONE DAMAGE IN MURINE COLLAGEN-INDUCED ARTHRITIS: A COMPARISON WITH NEUTRALIZATION OF MOUSE TNF α "** en donde se muestran los datos de inhibición de GSK-3 β correspondiente al ejemplo 8 de la presente solicitud, en donde la GSK-3 β es la cinasa 40 y en donde se observa que el compuesto **no** la inhibe a una concentración de 10 μ m.

→ Considera el Examinador que el núcleo de los compuestos de D1 no presenta una diferencia significativa en relación con el núcleo de los compuestos de la presente invención

Sin embargo, la persona medianamente versada en la materia, a partir de un análisis detallado de cada uno de los núcleos puede determinar que la diferencia más importante entre ellos no radica en el hecho que el núcleo de los compuestos de D1 contiene una dihidropiridina y que no contiene todos sus átomos ocupados, sino en el hecho que el núcleo de los compuestos de D1 **no es aromático**, mientras que el núcleo de los compuestos de la presente solicitud sí es.

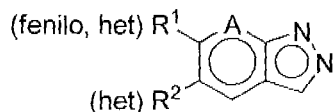
El hecho de que el núcleo de un compuesto sea aromático posee profundas implicaciones en las posibles conformaciones que puede adoptar el compuesto, por cuanto los núcleos aromáticos son planos y rígidos mientras que los no aromáticos pueden no ser planos y presentar cierta flexibilidad.

El problema técnico planteado por la presente solicitud es la necesidad de proveer compuestos inhibidores de la p38 mientras que D1 revela compuestos inhibidores de la GSK-3 β y D3 revela compuestos inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina.

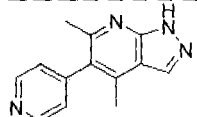
Una persona medianamente versada en la materia que busca obtener nuevos inhibidores selectivos de la P38 descartaría como punto de partida los compuestos dirigidos a inhibir otras cinasas. De otro lado, aunque la persona medianamente versada en la materia tomara como punto de partida **un** documento que revelara compuestos dirigidos a inhibir una cinasa **diferente**, sería aún menos obvio que sumado a dicho documento tomara las enseñanzas de **otro** documento donde se revelan compuestos que inhiben aún otro tipo de cinasas para obtener compuestos que inhiban la p38, es decir, sumar las enseñanzas de **dos** documentos en donde cada uno está dirigido a solucionar un problema técnico diferente y distinto del problema técnico de la presente solicitud.

Adicionalmente, el núcleo de los compuestos de la presente invención corresponde a **pirazolopiridinas**, es decir, un anillo de piridina fusionado con un anillo de pirazol para obtener dos anillos heteroaromáticos fusionados. En este sentido es relevante mencionar que R¹ y R² en la fórmula general de los compuestos de la presente invención **no** representan sustituyentes sino que forman parte del núcleo central de los compuestos: R1 sólo puede ser fenilo o 'het' y R2 sólo puede ser 'het', en donde 'het' está constituido por una lista reducida de heterociclos, tal como se indica en la reivindicación 1.

En vista de lo anterior, el núcleo de los compuestos de la presente invención no es sólo la pirazolopiridina, sino también los grupos R¹ y R², a saber:



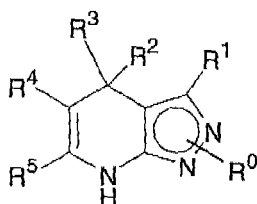
Con el fin de demostrar la importancia de dichos grupos en el núcleo de los compuestos de la presente solicitud, se presenta un ejemplo, fuera del alcance de la solicitud, en donde R¹ es un grupo alquilo:

	estructura	concentración	% inhibición p38
A		1 µM	23,6 %

Cuando se comparan los resultados de la tabla anterior con los resultados de la presente solicitud (ver página 36), es posible observar que los compuestos en dicha tabla (los compuestos de la invención) presentan una inhibición a 0,1 µM bastante superior a la que muestra el compuesto arriba ejemplificado, incluso del compuesto **A**. Adicionalmente no se dispone de información para inhibición a 0,1 µM del compuesto de arriba, toda vez que resultó muy baja.

Estos datos experimentales evidencian que la ausencia de un grupo R¹ tal como se define en la reivindicación 1 de la presente solicitud, repercute en la disminución de la capacidad inhibitoria de los compuestos. Este hecho diferencia aún más a los compuestos de la presente solicitud de los compuestos contenidos en los antecedentes tal como se explica a continuación:

El documento D1 divulga compuestos con un núcleo diferente, correspondiendo a dihidropirazolopiridinas, en donde los grupos R¹ y R² **también** son diferentes:



CÁVELIER

ABOGADOS

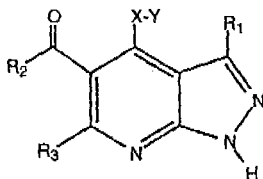
Teniendo en cuenta que R^5 sería equivalente a R^1 en los compuestos de la presente solicitud y que R^4 en D1 sería equivalente a R^2 , es relevante notar que R^1 y R^2 en la presente solicitud corresponden a fenilo o 'het' (un grupo reducido de anillos aromáticos o heteroaromáticos), mientras que en D1, R^4 y R^5 significan:

- R^4 : una amplia variedad de grupos funcionales **pero nunca** un anillo heteroaromático
- R^5 : una amplia variedad de grupos funcionales y anillos

Incluso, R^4 y R^5 pueden unirse para formar un anillo.

En vista de lo anterior, D1 no está dirigido hacia el núcleo de los compuestos de la presente invención, en particular con respecto al significado reducido de R^1 y R^2 , por cuanto ni siquiera los describe.

D3 por su parte, divulga compuestos con la siguiente fórmula general:



en donde R^3 de D3 correspondería a R^1 en los compuestos de la presente solicitud y $-C(O)-R^2$ en D3 correspondería a R^2 en los compuestos de la presente invención. Al momento de considerar las definiciones de los grupos de D3, la persona medianamente versada en la materia puede concluir que las enseñanzas de dicha anterioridad no se encuentran dirigidas al núcleo de los compuestos de la presente solicitud por al menos, las siguientes razones:

- a) la presencia forzosa de un grupo carbonilo en la posición equivalente a R^2 , **no** está presente en los compuestos de la presente solicitud
- b) R^3 de D3 sólo puede ser hidrógeno o un grupo alquilo, mientras que en la presente invención, dicha posición requiere un fenilo o un anillo heteroaromático seleccionado de una lista restringida

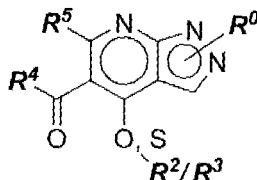
- c) la presencia forzosa de un éter o tioéter en la posición para el nitrógeno de la piridina de los compuestos del documento D3 hace parte de su núcleo, mientras que en los compuestos de la presente invención es variable. En todo caso, **nunca** pueden estar unidos por oxígeno o azufre

Por todo lo anterior es claro que ninguno de los documentos D1 ó D3 está dirigido al núcleo de los compuestos de la presente invención y que mucho menos su combinación resulta relevante, toda vez que ninguno de ellos revela apartes que en combinación revelen el núcleo de los compuestos de la presente invención.

Adicionalmente, la persona medianamente versada en la materia no encuentra en dichos documentos motivación para combinar las enseñanzas de uno con el otro, teniendo en cuenta que están dirigidos a la obtención de compuestos que inhiben cinasas diferentes. Además, las enseñanzas de una anterioridad no resultan inequívocamente útiles para la otra, ya que los requerimientos para inhibir cada cinasa en particular son diferentes.

La combinación de las enseñanzas que realiza el Examinador no tiene sentido para la persona medianamente versada en la materia, resultando de un análisis *a posteriori* donde una vez estudiada la presente invención, se citan documentos que de otra manera **nunca** se hubieran seleccionado conjuntamente, para tomar de cada uno de ellos los apartes que ajustados a la invención estudiada, 'justificarían' ausencia de nivel inventivo. Es decir que si la presente invención no hubiese sido divulgada, una persona medianamente versada en la materia nunca hubiera combinado D1 y D3 para obtener inhibidores de la p38 y mucho menos de la manera que lo ha realizado el Examinador.

Si, en caso tal, la persona medianamente versada en la materia hubiese combinado el anillo revelado por D3 con los sustituyentes de D1 (en negrita y cursiva), se obtendría como resultado la siguiente fórmula general:



CÁVELIER

ABOGADOS

la cual, resulta muy diferente a la fórmula general de la presente invención debido a la presencia del grupo carbonilo y del sustituyente éter o tioéter, así como debido a la amplia definición del grupo R⁵.

Los mismos argumentos son entonces aplicables al procedimiento de preparación de los compuestos de la presente solicitud, por cuanto el procedimiento de preparación revelado en D1 está dirigido a la obtención de los compuestos de D1 y los cuales difieren notablemente de los compuestos de la presente solicitud.

La persona medianamente versada en la materia no encuentra enseñanzas en D1 que lo lleven de manera obvia a desarrollar un procedimiento de preparación como el reivindicado, para la obtención de los compuestos de la presente invención, los cuales tampoco resultan obvios a partir de dicha anterioridad o de la anterioridad D3.

Los anteriores argumentos permiten demostrar claramente que:

- Los documentos D1 y D3 no resultan relevantes para el estudio de patentabilidad de la presente solicitud y en particular para la evaluación de nivel inventivo, toda vez que la persona medianamente versada en la materia no encuentra enseñanzas o sugerencias claras que lo lleven a obtener **de manera obvia** los compuestos de la presente solicitud o su procedimiento de preparación

En vista de lo anterior, consideramos que la objeción formulada a este respecto se ve superada.

4. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

5. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 39 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones

' CAVELIER

ABOGADOS

- Recibo por concepto de quince (15) reivindicaciones adicionales a la décima por valor de \$390.000 (teniendo en cuenta que en respuesta al anterior oficio se pagaron catorce (14) reivindicaciones adicionales)
- Artículo: Mihara K et al. "A POTENT AND SELECTIVE P38 INHIBITOR PROTECTS AGAINST BONE DAMAGE IN MURINE COLLAGEN-INDUCED ARTHRITIS: A COMPARISON WITH NEUTRALIZATION OF MOUSE TNF α "
- Copia auténtica la sustitución del poder otorgado por el Doctor EMILIO FERRERO, a mi favor, para lo cual solicito me sea reconocida personería y así continuar con el trámite de este asunto en favor de la sociedad solicitante

Señora Directora,

Luiz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-15929-843-001-2

COLO-14851-841-001-1

JMS\JMS\ID-177781\WPC15929

No. M-2010-177781\JMS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud											
2	SOLICITANTE Nombre: PALAU PHARMA, S.A. Sociedad constituida y existente bajo las leyes de España. Dirección: Av. Camí Reial 51-57, 08184 Palau-Solità i Plegamans, Barcelona, España Domicilio: Barcelona, España Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____										
3	REPRESENTANTE O APODERADO Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T. P. <u>23.555</u>										
4	Número de expediente: <u>05.088.318</u>											
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 39 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.											
6	<table border="0"> <tr> <td>Comprobante de pago No. <u>10-72.093</u></td> <td>Fecha: <u>30 de agosto de 2010</u></td> </tr> <tr> <td>Comprobante de pago No. <u>10-72.094</u></td> <td>Fecha: <u>30 de agosto de 2010</u></td> </tr> <tr> <td>Comprobante de pago No. <u>10-74.128</u></td> <td>Fecha: <u>6 de septiembre de 2010</u></td> </tr> <tr> <td>Comprobante de pago No. <u>10-74.129</u></td> <td>Fecha: <u>6 de septiembre de 2010</u></td> </tr> <tr> <td>Comprobante de pago No. <u>10-74.130</u></td> <td>Fecha: <u>6 de septiembre de 2010</u></td> </tr> </table>		Comprobante de pago No. <u>10-72.093</u>	Fecha: <u>30 de agosto de 2010</u>	Comprobante de pago No. <u>10-72.094</u>	Fecha: <u>30 de agosto de 2010</u>	Comprobante de pago No. <u>10-74.128</u>	Fecha: <u>6 de septiembre de 2010</u>	Comprobante de pago No. <u>10-74.129</u>	Fecha: <u>6 de septiembre de 2010</u>	Comprobante de pago No. <u>10-74.130</u>	Fecha: <u>6 de septiembre de 2010</u>
Comprobante de pago No. <u>10-72.093</u>	Fecha: <u>30 de agosto de 2010</u>											
Comprobante de pago No. <u>10-72.094</u>	Fecha: <u>30 de agosto de 2010</u>											
Comprobante de pago No. <u>10-74.128</u>	Fecha: <u>6 de septiembre de 2010</u>											
Comprobante de pago No. <u>10-74.129</u>	Fecha: <u>6 de septiembre de 2010</u>											
Comprobante de pago No. <u>10-74.130</u>	Fecha: <u>6 de septiembre de 2010</u>											

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SIC
CARRERA 4 No
BOGOTÁ 8, CO

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
--- 1814
43

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-088318- -00009-0000

Fecha: 2010-09-07 17:12:02 Dep. 2020 DIR. NULVASCOR
Tra 11 PATENTE IYH Eve: 379 FASL NACIONAL II
Act 444 RESPUESTA REQUE Folios: 47

Señora Directora
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05088318
Asunto : Solicitud de patente para: **DERIVADOS DE
PIRAZOLOPIRIDINA**
Solicitante : PALAU PHARMA, S.A.
Clase : A61K 031/437, A61P 035/000, A61P 037/000, C07D 471/004
Fecha solicitud: septiembre 02 de 2005

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, de acuerdo con la sustitución del poder a mí otorgada por el doctor Emilio Ferrero, me refiero al oficio No. **7719** notificado por fijación en lista del 11 de junio de 2010.

2. Mediante oficio No. **7719** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

2.1 Reivindicaciones

El Examinador considera que el sustituyente A como N^oO, así como los términos 'solvato' y 'prodrga' no se encuentran sustentados en la descripción.

2.2 Nivel inventivo

Nuevamente en esta oportunidad el Examinador ha citado el documento D1: WO 02062795 titulado: "DIHYDROPYRAZOLOPYRIDINE COMPOUNDS

AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF", considerando que éste sumado a las enseñanzas del nuevo documento citado D3: WO 99/30710 titulado: "USE OF PYRAZOLO [3,4-B]PYRIDINE AS CYCLIN DEPENDENT KINASE INHIBITORS" afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

De acuerdo con los argumentos del Examinador, D1 constituye el estado del arte más cercano, por cuanto revela dihidropirazolpiridinas útiles como inhibidores de la proteína quinasa GSK-3 β . Afirma el Examinador que la invención es obvia porque el experto en la materia, enfrentado al problema de obtener compuestos derivados de pirazolopiridinas que actúen como inhibidores de proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPK), en especial P38, incluiría el anillo de piridina revelado por D3, dentro de los compuestos enseñados por D1, logrando los compuestos de la presente solicitud.

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desean poner de presente las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 39 reivindicaciones.

Así, en vista de los comentarios del Examinador, se han eliminado los términos 'solvato' y 'prodroga' del pliego reivindicatorio, con el fin de presentar la materia reivindicada de manera más clara y más concisa.

Igualmente, se han adicionado nuevas reivindicaciones (reivindicaciones 30 a 39) dirigidas a proteger compuestos específicos, los cuales se encuentran dentro del alcance de la solicitud y están soportados en la descripción. Estas reivindicaciones son dependientes de la reivindicación 27.

De otro lado, deseamos poner de presente que el sustituyente A como N'O⁻ se encuentra soportado tanto en el ejemplo 298 de la descripción (ver página 135) como en la página 2, línea 12 y en la página 30, líneas 7 a 9 en donde se soporta la preparación de dichos N-óxidos.

En vista de las anteriores modificaciones y aclaraciones consideramos que el pliego reivindicatorio es suficientemente claro y conciso y que se encuentra debidamente sustentado en la descripción. Por lo tanto las objeciones formuladas por el Examinador en este sentido se ven superadas.

Solicitamos atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio, el cual cumple con las disposiciones de la Decisión 486 y permite superar las objeciones formuladas por el Examinador.

3.2 Argumentos a favor del nivel inventivo de la solicitud

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que le indiquen cómo llegar a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un

indicio de nivel inventivo, por cuanto aportan un salto tecnológico en la regla técnica.

A este respecto manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente tener por superada dicha objeción, con base en los argumentos que se presentan a continuación:

→ Afirma el Examinador que la presente solicitud resulta obvia a la luz de los documentos D1: WO 02062795 (inhibidores de la GSK-3 β) y D3: WO 9930710 (inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina)

→ Teniendo en cuenta los comentarios del Examinador, es posible establecer que en su análisis considera que los compuestos de D1 son selectivos sobre otro tipo de cinasas diferentes de la p38, en D1 la GSK-3 β , pero dicho análisis no va acompañado de argumentos que demuestren que los compuestos de la presente invención, que resultan más cercanos a los de D1, tampoco inhiban la GSK-3 β .

Junto con el presente memorial se presenta el artículo Mihara K et al. **"A POTENT AND SELECTIVE P38 INHIBITOR PROTECTS AGAINST BONE DAMAGE IN MURINE COLLAGEN-INDUCED ARTHRITIS: A COMPARISON WITH NEUTRALIZATION OF MOUSE TNF α "** en donde se muestran los datos de inhibición de GSK-3 β correspondiente al ejemplo 8 de la presente solicitud, en donde la GSK-3 β es la cinasa 40 y en donde se observa que el compuesto **no** la inhibe a una concentración de 10 μ m.

→ Considera el Examinador que el núcleo de los compuestos de D1 no presenta una diferencia significativa en relación con el núcleo de los compuestos de la presente invención

Sin embargo, la persona medianamente versada en la materia, a partir de un análisis detallado de cada uno de los núcleos puede determinar que la diferencia más importante entre ellos no radica en el hecho que el núcleo de los compuestos de D1 contiene una dihidropiridina y que no contiene todos sus átomos ocupados, sino en el hecho que el núcleo de los compuestos de D1 **no es aromático**, mientras que el núcleo de los compuestos de la presente solicitud sí es.

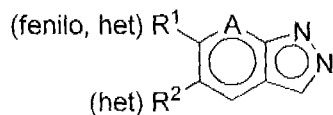
El hecho de que el núcleo de un compuesto sea aromático posee profundas implicaciones en las posibles conformaciones que puede adoptar el compuesto, por cuanto los núcleos aromáticos son planos y rígidos mientras que los no aromáticos pueden no ser planos y presentar cierta flexibilidad.

El problema técnico planteado por la presente solicitud es la necesidad de proveer compuestos inhibidores de la p38 mientras que D1 revela compuestos inhibidores de la GSK-3 β y D3 revela compuestos inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina.

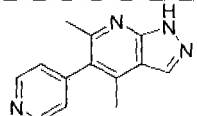
Una persona medianamente versada en la materia que busca obtener nuevos inhibidores selectivos de la P38 descartaría como punto de partida los compuestos dirigidos a inhibir otras cinasas. De otro lado, aunque la persona medianamente versada en la materia tomara como punto de partida **un** documento que revelara compuestos dirigidos a inhibir una cinasa **diferente**, sería aún menos obvio que sumado a dicho documento tomara las enseñanzas de **otro** documento donde se revelan compuestos que inhiben aún otro tipo de cinasas para obtener compuestos que inhiban la p38, es decir, sumar las enseñanzas de **dos** documentos en donde cada uno está dirigido a solucionar un problema técnico diferente y distinto del problema técnico de la presente solicitud.

Adicionalmente, el núcleo de los compuestos de la presente invención corresponde a **pirazolopiridinas**, es decir, un anillo de piridina fusionado con un anillo de pirazol para obtener dos anillos heteroaromáticos fusionados. En este sentido es relevante mencionar que R¹ y R² en la fórmula general de los compuestos de la presente invención **no** representan sustituyentes sino que forman parte del núcleo central de los compuestos: R1 sólo puede ser fenilo o 'het' y R2 sólo puede ser 'het', en donde 'het' está constituido por una lista reducida de heterociclos, tal como se indica en la reivindicación 1.

En vista de lo anterior, el núcleo de los compuestos de la presente invención no es sólo la pirazolopiridina, sino también los grupos R¹ y R², a saber:



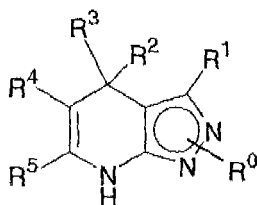
Con el fin de demostrar la importancia de dichos grupos en el núcleo de los compuestos de la presente solicitud, se presenta un ejemplo, fuera del alcance de la solicitud, en donde R¹ es un grupo alquilo:

	estructura	concentración	% inhibición p38
A		1 µM	23,6 %

Cuando se comparan los resultados de la tabla anterior con los resultados de la presente solicitud (ver página 36), es posible observar que los compuestos en dicha tabla (los compuestos de la invención) presentan una inhibición a 0,1 µM bastante superior a la que muestra el compuesto arriba ejemplificado, incluso del compuesto **A**. Adicionalmente no se dispone de información para inhibición a 0,1 µM del compuesto de arriba, toda vez que resultó muy baja.

Estos datos experimentales evidencian que la ausencia de un grupo R¹ tal como se define en la reivindicación 1 de la presente solicitud, repercute en la disminución de la capacidad inhibitoria de los compuestos. Este hecho diferencia aún más a los compuestos de la presente solicitud de los compuestos contenidos en los antecedentes tal como se explica a continuación:

El documento D1 divulga compuestos con un núcleo diferente, correspondiendo a dihidropirazolopiridinas, en donde los grupos R¹ y R² **también** son diferentes:



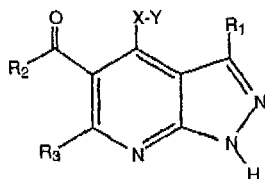
Teniendo en cuenta que R^5 sería equivalente a R^1 en los compuestos de la presente solicitud y que R^4 en D1 sería equivalente a R^2 , es relevante notar que R^1 y R^2 en la presente solicitud corresponden a fenilo o 'het' (un grupo reducido de anillos aromáticos o heteroaromáticos), mientras que en D1, R^4 y R^5 significan:

- R^4 : una amplia variedad de grupos funcionales **pero nunca** un anillo heteroaromático
- R^5 : una amplia variedad de grupos funcionales y anillos

Incluso, R^4 y R^5 pueden unirse para formar un anillo.

En vista de lo anterior, D1 no está dirigido hacia el núcleo de los compuestos de la presente invención, en particular con respecto al significado reducido de R^1 y R^2 , por cuanto ni siquiera los describe.

D3 por su parte, divulga compuestos con la siguiente fórmula general:



en donde R^3 de D3 correspondería a R^1 en los compuestos de la presente solicitud y $-C(O)-R^2$ en D3 correspondería a R^2 en los compuestos de la presente invención. Al momento de considerar las definiciones de los grupos de D3, la persona medianamente versada en la materia puede concluir que las enseñanzas de dicha anterioridad no se encuentran dirigidas al núcleo de los compuestos de la presente solicitud por al menos, las siguientes razones:

- a) la presencia forzosa de un grupo carbonilo en la posición equivalente a R^2 , **no** está presente en los compuestos de la presente solicitud
- b) R^3 de D3 sólo puede ser hidrógeno o un grupo alquilo, mientras que en la presente invención, dicha posición requiere un fenilo o un anillo heteroaromático seleccionado de una lista restringida

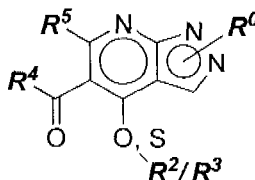
- c) la presencia forzosa de un éter o tioéter en la posición para el nitrógeno de la piridina de los compuestos del documento D3 hace parte de su núcleo, mientras que en los compuestos de la presente invención es variable. En todo caso, **nunca** pueden estar unidos por oxígeno o azufre

Por todo lo anterior es claro que ninguno de los documentos D1 ó D3 está dirigido al núcleo de los compuestos de la presente invención y que mucho menos su combinación resulta relevante, toda vez que ninguno de ellos revela apartes que en combinación revelen el núcleo de los compuestos de la presente invención.

Adicionalmente, la persona medianamente versada en la materia no encuentra en dichos documentos motivación para combinar las enseñanzas de uno con el otro, teniendo en cuenta que están dirigidos a la obtención de compuestos que inhiben cinasas diferentes. Además, las enseñanzas de una anterioridad no resultan inequívocamente útiles para la otra, ya que los requerimientos para inhibir cada cinasa en particular son diferentes.

La combinación de las enseñanzas que realiza el Examinador no tiene sentido para la persona medianamente versada en la materia, resultando de un análisis *a posteriori* donde una vez estudiada la presente invención, se citan documentos que de otra manera **nunca** se hubieran seleccionado conjuntamente, para tomar de cada uno de ellos los apartes que ajustados a la invención estudiada, 'justificarían' ausencia de nivel inventivo. Es decir que si la presente invención no hubiese sido divulgada, una persona medianamente versada en la materia nunca hubiera combinado D1 y D3 para obtener inhibidores de la p38 y mucho menos de la manera que lo ha realizado el Examinador.

Si, en caso tal, la persona medianamente versada en la materia hubiese combinado el anillo revelado por D3 con los sustituyentes de D1 (en negrita y cursiva), se obtendría como resultado la siguiente fórmula general:



la cual, resulta muy diferente a la fórmula general de la presente invención debido a la presencia del grupo carbonilo y del sustituyente éter o tioéter, así como debido a la amplia definición del grupo R⁵.

Los mismos argumentos son entonces aplicables al procedimiento de preparación de los compuestos de la presente solicitud, por cuanto el procedimiento de preparación revelado en D1 está dirigido a la obtención de los compuestos de D1 y los cuales difieren notablemente de los compuestos de la presente solicitud.

La persona medianamente versada en la materia no encuentra enseñanzas en D1 que lo lleven de manera obvia a desarrollar un procedimiento de preparación como el reivindicado, para la obtención de los compuestos de la presente invención, los cuales tampoco resultan obvios a partir de dicha anterioridad o de la anterioridad D3.

Los anteriores argumentos permiten demostrar claramente que:

- Los documentos D1 y D3 no resultan relevantes para el estudio de patentabilidad de la presente solicitud y en particular para la evaluación de nivel inventivo, toda vez que la persona medianamente versada en la materia no encuentra enseñanzas o sugerencias claras que lo lleven a obtener **de manera obvia** los compuestos de la presente solicitud o su procedimiento de preparación

En vista de lo anterior, consideramos que la objeción formulada a este respecto se ve superada.

4. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

5. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 39 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones

CAVELIER

ABOGADOS

- Recibo por concepto de quince (15) reivindicaciones adicionales a la décima por valor de \$390.000 (teniendo en cuenta que en respuesta al anterior oficio se pagaron catorce (14) reivindicaciones adicionales)
- Artículo: Mihara K et al. "A POTENT AND SELECTIVE P38 INHIBITOR PROTECTS AGAINST BONE DAMAGE IN MURINE COLLAGEN-INDUCED ARTHRITIS: A COMPARISON WITH NEUTRALIZATION OF MOUSE TNF α "
- Copia auténtica la sustitución del poder otorgado por el Doctor EMILIO FERRERO, a mi favor, para lo cual solicito me sea reconocida personería y así continuar con el trámite de este asunto en favor de la sociedad solicitante

Señora Directora,

Luiz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-15929-843-001-2

COLO-14851-841-001-1

JMS\JMS\ID-177781\WPC15929

No. M-2010-177781\JMS

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud																					
2 SOLICITANTE	Nombre: PALAU PHARMA, S.A. Sociedad constituida y existente bajo las leyes de España. Dirección: Av. Cami Reial 51-57, 08184 Palau-Solità i Plegamans, Barcelona, España Domicilio: Barcelona, España Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____																				
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T. P. <u>23.555</u>																				
4	Número de expediente: <u>05.088.318</u>																					
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 39 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.																					
6	<table><tr><td>Comprobante de pago No.</td><td><u>10-72.093</u></td><td>Fecha:</td><td><u>30 de agosto de 2010</u></td></tr><tr><td>Comprobante de pago No.</td><td><u>10-72.094</u></td><td>Fecha:</td><td><u>30 de agosto de 2010</u></td></tr><tr><td>Comprobante de pago No.</td><td><u>10-74.128</u></td><td>Fecha:</td><td><u>6 de septiembre de 2010</u></td></tr><tr><td>Comprobante de pago No.</td><td><u>10-74.129</u></td><td>Fecha:</td><td><u>6 de septiembre de 2010</u></td></tr><tr><td>Comprobante de pago No.</td><td><u>10-74.130</u></td><td>Fecha:</td><td><u>6 de septiembre de 2010</u></td></tr></table>		Comprobante de pago No.	<u>10-72.093</u>	Fecha:	<u>30 de agosto de 2010</u>	Comprobante de pago No.	<u>10-72.094</u>	Fecha:	<u>30 de agosto de 2010</u>	Comprobante de pago No.	<u>10-74.128</u>	Fecha:	<u>6 de septiembre de 2010</u>	Comprobante de pago No.	<u>10-74.129</u>	Fecha:	<u>6 de septiembre de 2010</u>	Comprobante de pago No.	<u>10-74.130</u>	Fecha:	<u>6 de septiembre de 2010</u>
Comprobante de pago No.	<u>10-72.093</u>	Fecha:	<u>30 de agosto de 2010</u>																			
Comprobante de pago No.	<u>10-72.094</u>	Fecha:	<u>30 de agosto de 2010</u>																			
Comprobante de pago No.	<u>10-74.128</u>	Fecha:	<u>6 de septiembre de 2010</u>																			
Comprobante de pago No.	<u>10-74.129</u>	Fecha:	<u>6 de septiembre de 2010</u>																			
Comprobante de pago No.	<u>10-74.130</u>	Fecha:	<u>6 de septiembre de 2010</u>																			

7

Anexos

- ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones.
- ☒ Comprobante de pago por 15 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$390.000.00. (Teniendo en cuenta que en la respuesta a la anterior Acción Oficial, se pagaron catorce (14) reivindicaciones adicionales).
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ **FIRMA:** *Luz Clemencia de Páez*

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

3-[*N*-2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]-*N*-metilamino]propiononitrilo;

N-metil-2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]amina;

2-[2-[4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]etil]-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4,6-bis(4-fluorofenil)-2-[2-(piperazin-1-il)etil]-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-2-vinilpirazolo[3,4-*b*]piridina;

2-[*N*-2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]-*N*-(2-hidroxietil)amino]etanol;

N-ciclopropil-2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]amina;

N-2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]acetamida;

N-2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]-*n*'-isopropilurea;

N-2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]metanosulfonamida;

6-(4-fluorofenil)-4-(4-piperidil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-4-(2-furil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-4-(1*H*-imidazol-4-il)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4-(5-bromotien-2-il)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

5-(2-cloropiridin-4-il)-4,6-bis(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4-(2-feniletil)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4-(6-cloropiridin-3-il)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4-(3,4-diclorofenil)-1-etil-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4,6-difenil-5-(4-piridil)-2-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]pirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-4-(2-furil)-2-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-2-metil-4-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-2-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]pirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-2-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)propil]pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-2-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)propil]pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4-(5-bromotien-2-il)-6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

5-(2-cloropiridin-4-il)-4,6-bis(4-fluorofenil)-2-metilpirazolo[3,4-*b*]piridina;

4-(2-feniletil)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-2-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)propil]pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4-(6-cloropiridin-3-il)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-2-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)propil]pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4-(6-cloropiridin-3-il)-6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-2-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)propil]-6-(3-trifluorometilfenil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-piridil)-4-[5-(3-piridil)tien-2-il]pirazolo[3,4-*b*]piridina;

2-[4,6-difenil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etanol;

3-[5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-6-(3-trifluorometilfenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;

2-[6-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etanol;

3-[6-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;

3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;

3-[4-(2-feniletil)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;

3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;

6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-metilsulfonilpirimidin-4-il)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

3-[5-(2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-6-(3-trifluorometilfenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;

2-[6-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfonilpirimidin-4-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etanol;

3-[6-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfonilpirimidin-4-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;

3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfonilpirimidin-4-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;

N-ciclopropilmetil-[4-[6-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-il]amina;

(1*S*)-3-[5-[2-(1-feniletilamino)pirimidin-4-il]-6-(3-trifluorometilfenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;

N-ciclopropilmetil-[4-[6-(4-fluorofenil)-2-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-il]amina;

2-[5-[2-[(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il]-6-(4-fluorofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etanol;

3-[5-[2-[(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il]-6-(4-fluorofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;

3-[5-[2-[(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il]-4,6-bis(4-fluorofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;

4-[4-[4,6-bis(4-fluorofenil)-2-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]piridin-2-ilamino]bencenosulfonamida;

4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ol;

6-(4-fluorofenil)-4-(3*H*-imidazol-4-il)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-4-(1*H*-pirazol-3-il)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

3-[6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]fenol;

4-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-4-(5-metilfuran-2-il)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4-(5-bromofuran-2-il)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4-(4-benciloxifenil)-6-(4-fluorofenil)-5-pirimidin-4-il-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4-(4-benciloxifenil)-6-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 6-(4-fluorofenil)-4-propil-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4-(3-benciloxifenil)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 5-(2-cloropiridin-4-il)-6-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4-[6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]butan-1-ol;
 4-bencil-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4-(4-benciloxifenil)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-5-pirimidin-4-il-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 [(2*S*)-2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]pirrolidin-2-carboxamida;
 2-[2-(4,6-difenil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)etilamino]etanol;
 6-(4-fluorofenil)-2-metil-4-(3-piridil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 6-(4-fluorofenil)-3-metil-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 3-amino-6-fenil-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 6-fenil-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 6-(4-fluorofenil)-4-metil-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 5-(2-metoxipirimidin-4-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
N-[2-[4,6-(difenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]acetamida;
N-[3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propil]acetamida;
N-[2-(4,6-difenil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)etil]-*N*-(2-hidroxi-etil)acetamida;
N-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]propionamida;
N-[3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propil]metanosulfonamida;
 5-(2-aminopirimidin-4-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
N-[5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]acetamida;
N-ciclopropilmetil-[4-[3-benciloxicarbonilamino-6-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-il]amina;
N-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]-2-hidroxiacetamida;
N-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]piperidin-4-carboxamida;
N-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]-2-(metilamino)acetamida;
N-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]-2-(2-hidroxi-etilamino)acetamida;
N-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]nicotinamida;
 4-(4-benciloxifenil)-6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 6-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-2-metilpirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-2,4-dimetil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4-(4-benciloxifenil)-6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 2-(1-bencilpirrolidin-2-ilmetil)-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4-(4-benciloxifenil)-6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-pirimidin-4-ilpirazolo[3,4-*b*]piridina;
 6-(4-fluorofenil)-2-metil-4-(5-metilfuran-2-il)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4-(5-bromofuran-2-il)-6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 6-(4-fluorofenil)-2-metil-4-propil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4-(3-benciloxifenil)-6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4-(2-feniletil)-6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 5-(2-cloropiridin-4-il)-6-(4-fluorofenil)-2-metilpirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4-bencil-6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4-[6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]butan-1-ol;
 4-[6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]fenol;
N-[6-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]acetamida;
N-[5-[2-[(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il]-6-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]acetamida;
 3-[6-(4-fluorofenil)-4-(2-furil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;
 2-[4-(4-benciloxifenil)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etanol;
 3-[4-(4-benciloxifenil)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;
 3-[6-(4-fluorofenil)-4-(5-metilfuran-2-il)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;
 3-[4-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;
 3-[4-(5-bromotien-2-il)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;
 3-[6-(4-fluorofenil)-4-propil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;
 3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-pirimidin-4-ilpirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;
 3-[4-(3-benciloxifenil)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;
 3-[4-bencil-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;
 (1*S*)-*N*-(1-feniletil)-[4-[6-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-il]amina;
N-ciclopropilmetil-4-[6-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-il]amina;
 1-[4-[6-(4-fluorofenil)-2-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-ilamino]propan-2-ol;
N-ciclopropilmetil-4-[6-[fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-il]amina;
 2-[4-[6-(4-fluorofenil)-2-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-ilamino]propan-1-ol;
 4-[4-[6-(4-fluorofenil)-2-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-ilamino]butan-1-ol;
 (1*S*)-*N*-(1-feniletil)-[4-[6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-il]amina;
N-(3-metoxipropil)-[4-[6-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-il]amina;
 3-[4-[6-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-ilamino]propan-1-ol;

3-[4-[6-(4-fluorofenil)-2-(3-hidroxipropil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-ilamino]propan-1-ol;

N-etil-[4-[6-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-il]amina;

N-bencil-[4-[6-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-il]amina;

4-[5-[2-[(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il]-6-(4-fluorofenil)-2-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]fenol;

4-[6-(4-fluorofenil)-2-(3-hidroxipropil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]fenol;

4-[6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-pirimidin-4-il]pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]fenol;

3-[6-(4-fluorofenil)-2-(3-hidroxipropil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]fenol;

3-[6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]fenol;

4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-2-(pirrolidin-2-ilmetil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4-[4-[6-(4-fluorofenil)-2-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]piridin-2-ilamino]bencenosulfonamida;

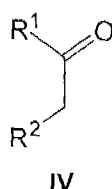
7-óxido de *N*-[5-[2-[(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il]-6-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]acetamida; y

N-[6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]isonicotinamida;

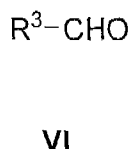
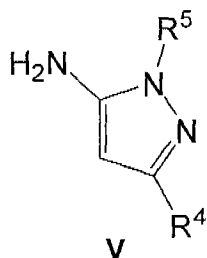
o una sal del mismo.

28.- Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, **caracterizado porque** comprende:

(a) hacer reaccionar una cetona de fórmula IV

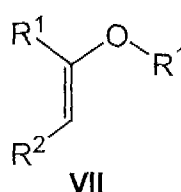
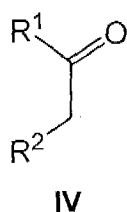


donde R¹ y R² tienen el significado descrito en la reivindicación 1, con un aminopirazol de fórmula V y un aldehído de fórmula VI

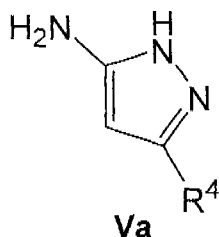


donde R³, R⁴ y R⁵ tienen el significado descrito en la reivindicación 1; o

(b) cuando en un compuesto de fórmula I R⁵ representa H y R³ tiene el mismo significado que R¹, hacer reaccionar una cetona de fórmula IV o un enolato de fórmula VII

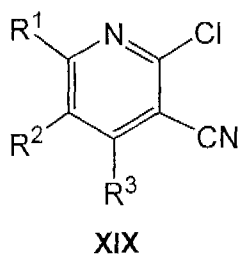


donde R^1 y R^2 tienen el significado descrito en la reivindicación 1, con un aminopirazol de fórmula **Va**

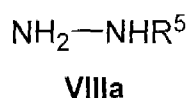


donde R^4 tiene el significado descrito en la reivindicación 1; o

(c) cuando en un compuesto de fórmula I R^4 representa NH_2 , tratar un compuesto de fórmula **XIX**



donde R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado descrito en la reivindicación 1, con una hidrazina de fórmula **VIIIa**



donde R^5 tiene el significado descrito en la reivindicación 1; o

(d) transformar, en una o varias etapas, un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I; y

(e) si se desea, después de las etapas anteriores, hacer reaccionar un compuesto de fórmula I con una base o con un ácido para dar la correspondiente sal.

29.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

30.- Un compuesto según la reivindicación 27 que es 2-etilo-4,6-bis(4-fluorofenilo)-5-(4-piridilo)pirazolo[3,4-b]piridina.

31.- Un compuesto según la reivindicación 27 que es 4,6-bis(4-fluorofenilo)-2-metilo-5-(4-piridilo)pirazolo[3,4-b]pyridina.

- 32.- Un compuesto según la reivindicación 27 que es 3-[4,6-bis(4-fluorofenilo)-5-(4-piridilo)pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]propan-1-ol.
- 33.- Un compuesto según la reivindicación 27 que es 4,6-bis(4-fluorofenil)-2-(4-metilosulfinilfenilo)-5-(4-piridilo)pirazolo[3,4-b]piridina.
- 34.- Un compuesto según la reivindicación 27 que es N-metilo-[3-[4,6-bis(4-fluorofenilo)-5-(4-piridilo)-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]propil]amina.
- 35.- Un compuesto según la reivindicación 27 que es 2-[4,6-bis(4-fluorofenilo)-5-(4-piridilo)pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]etanol.
- 36.- Un compuesto según la reivindicación 27 que es 1-[2-[4,6-bis(4-fluorofenilo)-5-(4-piridilo)pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]etilo]piperidin-4-ol.
- 37.- Un compuesto según la reivindicación 27 que es 3-[4,6-bis(4-fluorofenilo)-5-(4-piridilo)pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]-2-hidroxiopropan-1-ol.
- 38.- Un compuesto según la reivindicación 27 que es [1-[2-[4,6-bis(4-fluorofenilo)-5-(4-piridilo)pirazolo[3,4-b]piridin-2-il]etilo]piperidin-4-il]amina.
- 39.- Un compuesto según la reivindicación 27 que es 4,6-bis(4-fluorofenilo)-5-(4-piridilo)-2-vinilpirazolo[3,4-b]piridina.

RESEARCH PAPER

A potent and selective p38 inhibitor protects against bone damage in murine collagen-induced arthritis: a comparison with neutralization of mouse TNF α

K Mihara¹, C Almansa², RL Smeets¹, EEMG Loomans³, J Dulos¹, PMF Vink¹, M Rooseboom¹, H Kreutzer¹, F Cavalcanti⁴, AM Boots¹ and RL Nelissen¹

¹Department of Pharmacology, NV Organon, Oss, The Netherlands; ²Department of Medicinal Chemistry, Palau Pharma SA, Barcelona, Spain; ³Department of Molecular Pharmacology, NV Organon, Oss, The Netherlands and ⁴Department of Discovery Biology, Palau Pharma SA, Barcelona, Spain

Background and purpose: The p38 kinase regulates the release of proinflammatory cytokines including tumour-necrosis factor- α (TNF α) and is regarded as a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis (RA). Using the novel p38 inhibitor Org 48762-0, we investigated the therapeutic potential of p38 inhibition and compared this to anti-mouse (m)TNF α antibody treatment in murine collagen-induced arthritis (CIA).

Experimental approach: Pharmacological profiles of Org 48762-0 were characterized in kinase assays, cellular assays and in lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation in mice. The effects of Org 48762-0 and of mTNF α -neutralization on established arthritis were examined in murine CIA.

Key results: Org 48762-0 potently inhibited p38 α kinase with a high degree of kinase selectivity. In cellular assays, Org 48762-0 reduced LPS-induced TNF α release. Oral administration of Org 48762-0 in mice showed drug-like pharmacokinetic properties and inhibited LPS-induced cytokine production. These pharmacological characteristics of Org 48762-0 prompted a comparison of therapeutic efficacy with mTNF α -neutralization in CIA. Org 48762-0 and anti-mTNF α antibody treatment equally inhibited development of arthritis when evaluated macroscopically. Radiological analyses revealed protection against bone damage for both treatments, although statistical difference was reached with Org 48762-0 treatment only. Further, micro-computed tomographical and histopathological analyses confirmed the protective effects of Org 48762-0 on joint damage.

Conclusions and implications: Pharmacological targeting of p38 kinase provided good protection against joint tissue damage in CIA. In our experiments, neutralization of mTNF α produced less prominent suppression of bone damage. Our data suggest a therapeutic potential for selective and potent p38 inhibitors in RA.

British Journal of Pharmacology (2008) **154**, 153–164; doi:10.1038/bjp.2008.53; published online 25 February 2008

Keywords: p38 MAPK; Org 48762-0; anti-TNF α therapy; collagen-induced arthritis; inflammation; rheumatoid arthritis; proinflammatory cytokines; bone damage

Abbreviations: CIA, collagen-induced arthritis; IL, interleukin; IMAP, immobilized metal ion affinity-based fluorescence polarization; LPS, lipopolysaccharide; MK2, MAP kinase-activated protein kinase-2; RA, rheumatoid arthritis; TNF, tumour-necrosis factor

Introduction

At least three different mitogen-activated protein kinases, including p38, c-jun N-terminal kinase and extracellular signal-regulated protein kinase, are expressed in eukaryotic

cells. The p38 kinase is known to play an important role in inflammatory processes. Among its four isoforms (α , β , γ and δ), p38 α kinase is believed to be an important regulator of inflammation (Kumar *et al.*, 2003; Schieven, 2005). Diverse environmental stressors and cytokines can activate p38 kinase, which results in phosphorylation and activation of downstream targets, such as MAP kinase-activated protein kinase-2 (MK2) (Almholt *et al.*, 2004), heat shock protein 27 (Guay *et al.*, 1997) and transcription factors, subsequently

Correspondence: K Mihara, Department of Pharmacology, NV Organon, PO Box 20, Oss 5340 BH, The Netherlands.
E-mail: katsuhiro.mihara@organon.com
Received 12 November 2007; revised 17 January 2008; accepted 31 January 2008; published online 25 February 2008

leading to the production of proinflammatory cytokines. Activation of p38 kinase was also reported to enhance production of tumour-necrosis factor- α (TNF α) by stabilizing the TNF α mRNA (Mahtani *et al.*, 2001; Deleault *et al.*, 2008).

Rheumatoid arthritis (RA) is characterized by a chronic and progressive inflammatory process that leads to immunological abnormalities of the joints, ultimately resulting in functional loss. The disease can be therapeutically approached by neutralizing cytokines, such as TNF α , or by blocking the receptors for interleukin (IL)-1 or IL-6 (Jorgensen *et al.*, 1999; Choy *et al.*, 2002). In particular, the TNF α neutralization therapies are known to be efficacious in RA patients. In various inflammatory conditions, the p38 kinase is known to play important roles in regulating cellular signalling initiated via a variety of proinflammatory cytokines including TNF α , IL-1 β and IL-6 as well as in modulating the release of such cytokines (Saklatvala *et al.*, 1999; Branger *et al.*, 2002; Guo *et al.*, 2003). Furthermore, a recent report showed that, among p38 kinase isoforms in inflamed RA tissue, the α - and γ -isoforms are predominantly expressed (Korb *et al.*, 2006). Taken together, these findings suggest a prominent role of p38 kinase in RA pathology.

Although cytokine-targeting biopharmaceuticals, including anti-TNF α treatments, are effective in many patients suffering from inflammatory diseases such as RA (Gaffo *et al.*, 2006; Gartlehner *et al.*, 2006; Smolen *et al.*, 2007), they are costly and require parenteral administration. Therefore, there is a clear need for a lower cost, orally active and low molecular weight drug that would reduce production of, or cellular signalling by, TNF α and other proinflammatory cytokines. In the past few years, some p38 inhibitors have entered clinical trials and shown a strong interference with production of TNF α and other cytokines after lipopolysaccharide (LPS) stimulation during the phase I clinical studies in healthy subjects (Fijen *et al.*, 2001; Branger *et al.*, 2002). These results were supportive of the potential utility of p38 inhibitors for clinical application. However, conclusive clinical evidence for the benefit of such inhibitors for the treatment of RA patients is yet to be obtained.

The therapeutic efficacy of p38 inhibition in preclinical arthritis models has been demonstrated before (Mbalaviele *et al.*, 2006; Medicherla *et al.*, 2006). However, the question remains whether pharmacological targeting of p38 kinase shows any therapeutic advantages over TNF α neutralization therapy in RA, in such preclinical settings. To address this question in an unbiased manner, the pharmacological profile of a p38 inhibitor including kinase selectivity profiles and pharmacokinetic properties ought to be well characterized first. Here, we report a pharmacological profile of a structurally novel and highly selective p38 inhibitor Org 48762-0 that we discovered recently (Soliva *et al.*, 2007) and its therapeutic potential in comparison with anti-mTNF α antibody treatment in murine collagen-induced arthritis (CIA).

Methods

Animals

All animal procedures and experiments received ethics approval and were according to the recognized guidelines.

Male or female Balb/c mice (Charles River, Sulzfeld, Germany) and male DBA/1J/BOM mice (Bomholtgard, Ry, Denmark) were group-housed under controlled conditions with a constant temperature (19–21 °C), a 12-h light/dark cycle and *ad libitum* access to water and standard pelleted food.

Immobilized metal ion affinity-based fluorescence polarization assay

The immobilized metal ion affinity-based fluorescence polarization (IMAP) (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA) technology (Loomans *et al.*, 2003) was employed to determine p38 α kinase activity. As previously described (Zaman *et al.*, 2006), a 384-well assay was initiated by adding 38 nM (0.3 U ml⁻¹) activated p38 α kinase (Upstate, Dundee, Scotland), 240 nM fluorescein-labeled peptide substrate (LVEPLTPSGEAPNQK-fluorescein) and 20 μ M ATP in reaction buffer (pH 7.4). The reaction was stopped after 2 h incubation at room temperature by the addition of IMAP binding buffer (Molecular Devices). After incubation for 30 min at room temperature, fluorescence polarization was measured to determine kinase activity on an Analyst multimode fluorescence plate reader (Molecular Devices).

Kinase selectivity assays

The selectivity profiles of p38 inhibitors were determined against a panel of 50 human kinases (Figure 2). Experimentation was performed at Upstate according to Upstate's standard protocols (KinaseProfiler Assay Protocols, detailed protocols not described here) that employ purified human kinases, generic peptide substrates and a radioactive filter-binding assay format. Compounds were tested in duplicate at 10 μ M in the presence of 100 μ M ATP for each kinase assay.

LPS-induced TNF α production in cellular assay

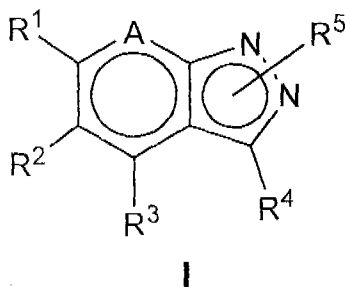
To profile activity of p38 inhibitors in a functional cellular assay, healthy donors provided peripheral blood mononuclear cells (PBMC, Sanquin Blood Bank, the Netherlands). PBMC (7×10^5 cells per well (200 μ l), 1 day old buffy coats) were plated in 96-well plates in DMEM F12 medium (Gibco BRL, Grand Island, NY, USA). Cells were pre-incubated with compounds (0.32 nM–10 μ M in 0.1% dimethyl sulphoxide) for 30 min and subsequently stimulated with 1 μ g ml⁻¹ LPS (Sigma, St Louis, MO, USA, *Escherichia coli* serotype O111:B4). After 4 h incubation at 37 °C and 5% CO₂, supernatants were collected and assayed for TNF α by enzyme-linked immunosorbent assay (Biosource, Camarillo, CA, USA).

MK2 redistribution assay

Upon stress-induction (for example anisomycin), p38 kinase directly phosphorylates regulatory sites of MK2 resulting in activation and translocation of MK2 from nucleus to cytoplasm. Therefore, the inhibition of p38 kinase activity interferes with such MK2 translocation. Experimentation was performed at BioImage (Soeborg, Denmark) as

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula general I



donde:

A representa N o N⁺O⁻;

R¹ representa fenilo o Het opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^a y R^b;

R² representa Het opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^a y R^b;

R³ representa H, Cy opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^a y R^b, o bien R³ representa C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^b y Cy*, donde Cy* puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^b y R^c;

R⁴ representa H, R^a, halógeno, -OR^a, -OCOR^a, -OSO₂R^a, -OCONR^aR^a, -NO₂, -CN, -COR^a, -CO₂R^a, -CONR^aR^a, -NR^aR^a, -NR^aCOR^a, -NR^aCONR^aR^a, -NR^aCO₂R^a, -NR^aSO₂R^a, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a o -SO₂NR^aR^a;

R⁵ puede estar situado sobre cualquiera de los 2 N del anillo pirazólico de la fórmula I y representa H o R^f;

cada R^a representa independientemente C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo o Cy, donde los grupos C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo o C₂₋₆alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^b y Cy*, y donde cualquiera de los grupos Cy o Cy* puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^b y R^c;

cada R^a representa independientemente H o R^a;

cada R^b representa independientemente halógeno, $-OR^c$, $-OCOR^c$, $-OSO_2R^c$, $-OCONR^cR^c$, $-NO_2$, $-CN$, $-COR^c$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^c$, $-CONR^cNR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-NR^cCOR^c$, $-NR^cCONR^cR^c$, $-NR^cCO_2R^c$, $-NR^cSO_2R^c$, $-SR^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2NR^cR^c$, $-C(NR^c)NR^cR^c$, $-C(NSO_2NR^cR^c)NR^cR^c$, $-C(NOR^c)R^c$, $-C(NNR^cR^c)R^c$, $-NR^cC(NR^c)NR^cR^c$ o $-NR^cC(NCN)NR^cR^c$;

cada R^c representa independientemente C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo o Cy, donde todos estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes R^d ;

cada R^c representa independientemente H o R^c ;

cada R^d representa independientemente halógeno, R^e , $-OR^e$, $-OCOR^e$, $-OSO_2R^e$, $-OCONR^eR^e$, $-NO_2$, $-CN$, $-COR^e$, $-CO_2R^e$, $-CONR^eR^e$, $-CONR^eNR^eR^e$, $-NR^eR^e$, $-NR^eCOR^e$, $-NR^eCONR^eR^e$, $-NR^eCO_2R^e$, $-NR^eSO_2R^e$, $-SR^e$, $-SOR^e$, $-SO_2R^e$, $-SO_2NR^eR^e$, $-C(NR^e)NR^eR^e$, $-C(NSO_2NR^eR^e)NR^eR^e$, $-C(NOR^e)R^e$, $-C(NNR^eR^e)R^e$, $-NR^eC(NR^e)NR^eR^e$, $-NR^eC(NCN)NR^eR^e$ o Cy opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, R^e , $-OR^e$, $-OCOR^e$, $-OSO_2R^e$, $-OCONR^eR^e$, $-NO_2$, $-CN$, $-COR^e$, $-CO_2R^e$, $-CONR^eR^e$, $-CONR^eNR^eR^e$, $-NR^eR^e$, $-NR^eCOR^e$, $-NR^eCONR^eR^e$, $-NR^eCO_2R^e$, $-NR^eSO_2R^e$, $-SR^e$, $-SOR^e$, $-SO_2R^e$, $-SO_2NR^eR^e$, $-C(NR^e)NR^eR^e$, $-C(NSO_2NR^eR^e)NR^eR^e$, $-C(NOR^e)R^e$, $-C(NNR^eR^e)R^e$, $-NR^eC(NR^e)NR^eR^e$ y $-NR^eC(NCN)NR^eR^e$;

cada R^e representa independientemente C_{1-6} alquilo o halo C_{1-6} alquilo;

cada R^e representa independientemente H o R^e ;

R^f representa C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo o Cy, donde los grupos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo o C_{2-6} alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^g y Cy^* , y donde cualquiera de los grupos Cy o Cy^* puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^g y R^a ;

cada R^g representa independientemente halógeno, $-OR^a$, $-OCOR^a$, $-OSO_2R^a$, $-OCONR^aR^a$, $-NO_2$, $-CN$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^a$, $-CONR^aNR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-NR^aCOR^a$, $-NR^aCONR^aR^a$, $-NR^aCO_2R^a$, $-NR^aSO_2R^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^a$, $-C(NR^a)NR^aR^a$, $-C(NSO_2NR^aR^a)NR^aR^a$, $-C(NOR^a)R^a$, $-C(NNR^aR^a)R^a$, $-NR^aC(NR^a)NR^aR^a$ o $-NR^aC(NCN)NR^aR^a$;

un grupo Het en las definiciones anteriores representa piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, 2(1H)-piridona, 2(1H)-pirazinona, 2(1H)-pirimidinona o 2(1H)-piridazinona;

un grupo Cy o Cy* en las definiciones anteriores representa un grupo carbocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros o bicíclico de 8 a 12 miembros parcialmente insaturado, saturado o aromático, que contiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O, que además puede contener opcionalmente 1 ó 2 grupos oxo cuando el anillo es saturado o parcialmente insaturado, y donde dicho anillo o anillos pueden estar unidos al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o nitrógeno;

o una sal del mismo.

2.- Un compuesto según la reivindicación 1 donde A representa N.

3.- Un compuesto según la reivindicación 2 donde R⁵ puede estar situado sobre cualquiera de los 2 N del anillo pirazólico de la fórmula I y representa H o R^a.

4.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 con la condición de que cuando R³ y R⁵ representan H y R² representa Het opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -NO₂, -OR⁶, -NR⁶R⁶, -OCF₃, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, C₂₋₆alquino y Cy opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^b y R^c, y donde R⁶ representa C₁₋₆alquilo, entonces R⁴ no puede representar -NR^aCOR^a, -NHCONHR^a o -NHCO₂R^a.

5.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde R¹ representa piridina o fenilo, donde todos estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^a y R^b.

6.- Un compuesto según la reivindicación 5 donde R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^a y R^b.

7.- Un compuesto según la reivindicación 6 donde R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, -OR^c, -NO₂, -CN, -CONR^cR^c, -NR^cR^c y C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, -OR^c, -COR^c, -NR^cR^c y -NR^cCOR^c.

8.- Un compuesto según la reivindicación 7 donde R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno y haloC₁₋₆alquilo.

9.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde R^2 representa piridina o pirimidina, donde todos estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^a y R^b .

10.- Un compuesto según la reivindicación 9 donde R^2 representa 4-piridina o 4-pirimidina, donde todos estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^a y R^b .

11.- Un compuesto según la reivindicación 10 donde R^2 representa 4-piridina o 4-pirimidina, donde todos estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, $-OR^c$, $-NR^cR^c$, $-SR^c$ y $-SO_2R^c$.

12.- Un compuesto según la reivindicación 11 donde R^2 representa 4-piridina.

13.- Un compuesto según la reivindicación 11 donde R^2 representa 4-pirimidina sustituida por $-NR^cR^c$, donde en R^2 :

cada R^c representa independientemente H o R^c ;

cada R^c representa independientemente C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre Cy y $-OR^e$; y

cada R^e representa independientemente H o R^e .

14.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 donde R^3 representa H o Cy opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^a y R^b .

15.- Un compuesto según la reivindicación 14 donde R^3 representa H, heteroarilo o fenilo, donde todos estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^a y R^b , y donde heteroarilo representa un anillo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros o bicíclico de 8 a 12 miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, S y O, y que puede unirse al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o nitrógeno.

16.- Un compuesto según la reivindicación 15 donde R^3 representa heteroarilo o fenilo, donde todos estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^a y R^b .

17.- Un compuesto según la reivindicación 16 donde R^3 representa heteroarilo monocíclico o fenilo, donde todos estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, $-NO_2$, $-OR^c$, C_{1-6} alquilo y

Cy, donde C₁₋₆alquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^b y Cy*, y cualquiera de los grupos Cy o Cy* puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^b y R^c.

18.- Un compuesto según la reivindicación 17 donde R³ representa heteroarilo monocíclico o fenilo, donde todos estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, -NO₂, -OR^c, C₁₋₆alquilo, haloC₁₋₆alquilo y Cy, y donde en R³:

cada R^c representa independientemente H o R^c;

cada R^c representa independientemente C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R^d; y

cada R^d representa independientemente Cy.

19.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 donde R⁴ representa H, R^a, halógeno, -OR^a, -CN, -CONR^aR^a, -NR^aR^a o -NR^aCOR^a.

20.- Un compuesto según la reivindicación 19 donde R⁴ representa H.

21.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 donde R⁵ representa H o R⁵ representa R^a y está situado sobre el N en posición 2 del anillo pirazólico.

22.- Un compuesto según la reivindicación 21 donde R⁵ representa R^a.

23.- Un compuesto según la reivindicación 21 ó 22 donde R^a en R⁵ representa C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo o Cy, donde los grupos C₁₋₆alquilo o C₂₋₆alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^b y Cy*, y donde cualquiera de los grupos Cy o Cy* puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^b y R^c.

24.- Un compuesto según la reivindicación 23 donde cada R^b en R⁵ representa independientemente halógeno, -OR^c, -COR^c, -CO₂R^c, -CONR^cR^c, -NR^cR^c, -NR^cCOR^c, -NR^cCONR^cR^c, -NR^cSO₂R^c, -SR^c, -SOR^c o -SO₂R^c.

25.- Un compuesto según la reivindicación 24 donde en R⁵:

cada R^b representa independientemente -OR^c, -COR^c, -CONR^cR^c, -NR^cR^c, -NR^cCOR^c, -NR^cCONR^cR^c, -NR^cSO₂R^c, SOR^c o -SO₂R^c;

cada R^c representa independientemente H o R^c;

cada R^c representa independientemente Cy o C₁₋₆alquilo, donde todos estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de

entre R^d ;

cada R^d representa independientemente R^e , $-OR^e$, $-NR^eR^e$, $-CN$, $-COR^e$, $-SR^e$, $-SOR^e$ o Cy.

26.- Un compuesto según la reivindicación 22 donde R^a en R^5 representa C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre $-OR^c$, $-COR^c$, $-CONR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-NR^cCOR^c$, $-NR^cCONR^cR^c$, $-NR^cSO_2R^c$ y Cy* opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^c ; donde en R^5 :

cada R^c representa independientemente H o R^e ;

cada R^c representa independientemente Cy o C_{1-6} alquilo, donde todos estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^d ;

cada R^d representa independientemente $-OR^e$, $-NR^eR^e$, $-CN$, $-COR^e$, $-SR^e$, $-SOR^e$ o Cy;

cada R^e representa independientemente H o R^e ; y

cada R^e representa independientemente C_{1-6} alquilo.

27.- Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre:

4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4,6-difenil-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

5-(4-piridil)-4,6-bis[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4,6-bis(4-fluorofenil)-3-metil-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4,6-difenil-3-metil-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

2-etil-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

1-etil-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4,6-bis(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4,6-bis(4-fluorofenil)-1-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4,6-bis(4-fluorofenil)-2,3-dimetil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4,6-bis(4-fluorofenil)-1,3-dimetil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

2-[2-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]etil]-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

1-[2-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]etil]-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

2-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-4,6-bis(4-fluorofenil)-3-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

1-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-4,6-bis(4-fluorofenil)-3-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

2-(3-cloropropil)-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

1-(3-cloropropil)-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;
3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]propan-1-ol;
2-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
1-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
4,6-difenil-2-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
4,6-difenil-1-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-2-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]pirazolo[3,4-*b*]piridina;
2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]etanol;
4,6-bis(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfanilbencil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
4,6-bis(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfanilbencil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
2-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetil]-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
1-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetil]-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
4,6-bis(4-fluorofenil)-2-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
4,6-bis(4-fluorofenil)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]acetato de etilo;
2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]acetato de etilo;
3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propionato de etilo;
3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]propionato de etilo;
4,6-bis(4-fluorofenil)-2-(4-piperidil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
4,6-bis(4-fluorofenil)-1-(4-piperidil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
4,6-bis(4-fluorofenil)-2-(4-piperidilmetil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
4,6-bis(4-fluorofenil)-1-(4-piperidilmetil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
4,6-bis(6-cloropiridin-3-il)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
4,6-bis(4-fluorofenil)-3-metil-2-(4-piperidil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
4,6-bis(4-fluorofenil)-3-metil-1-(4-piperidil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
4,6-bis(4-fluorofenil)-2-[2-(4-piperidil)etil]-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
ácido 2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]acético;
ácido 2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]acético;
ácido 3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propiónico;
ácido 3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]propiónico;
2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]-1-(morfolin-4-il)etanona;
2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]acetamida;
2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]-1-(morfolin-4-il)etanona;
3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]-1-(morfolin-4-il)propan-1-ona;
3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]-*N*-propilpropionamida;

3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]-1-(morfolin-4-il)propan-1-ona;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfanilfenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfanilfenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonilbencil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilbencil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonilbencil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilbencil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 3-cloro-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 3-bromo-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-carbonitrilo;
 3-bromo-4,6-bis(4-fluorofenil)-1-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxamida;
 3-aminometil-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-bis(4-fluoro-3-nitrofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 3-amino-6-(4-fluorofenil)-1-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4-[6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]fenol;
 2-(2,2-dietoxietil)-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 1-(2,2-dietoxietil)-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-1-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-carbonitrilo;
 3-bromo-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 6-fluorofenil-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
N-metil-[3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propil]amina;
 [4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]metanol;
 2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]-*N,N*-dimetilacetamida;
 2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]-*N,N*-dimetilacetamida;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-2-[2-(2-metoxietoxi)etil]-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-2-[3-(morfolin-4-il)propil]-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-bis(6-cloropiridin-3-il)-2-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-bis(6-cloropiridin-3-il)-1-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-bis(6-cloropiridin-3-il)-3-metil-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-bis(6-metilpiridin-3-il)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-2-(2-ftalimidoetil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 2-(2-aminoetil)-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etanol;

6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-2-(3-ftalimidopropil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]acetaldehído;
 2-(3-aminopropil)-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
N-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ilmetil]-1-(*tert*-
 butoxycarbonil)piperidin-4-carboxamida;
N-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ilmetil]-1*H*-piperidin-4-
 carboxamida;
 2-(3-benciloxipropil)-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 1-(3-benciloxipropil)-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
N,N-dietil-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]amina;
N,N-dietil-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]etil]amina;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-2-(3-piridilmetil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1-piridin-3-ilmetilpirazolo[3,4-*b*]piridina;
N,N-dimetil-[3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propil]amina;
N,N-dimetil-[3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]propil]amina;
 1-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]piperidin-4-ol;
 3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]-2-hidroxiopropan-1-ol;
 3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]-2-hidroxiopropan-1-ol;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-2-(4-piridilmetil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1-(4-piridilmetil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
N-(*tert*-butoxicarbonil)-[1-[3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-
 il]propil]piperidin-4-il]amina;
 2-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 1-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 3-metil-4,6-bis(6-metilpiridin-3-il)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 1-[3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]-propil]piperidin-4-ona;
N-(*tert*-butoxicarbonil)-[1-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-
 il]etil]piperidin-4-il]amina;
N-metil-[1-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]piperidin-4-
 il]amina;
 [1-[3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propil]piperidin-4-il]amina;
 2-[1-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]piperidin-4-il]etanol;
 [1-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]piperidin-4-il]amina;
 6-(4-fluorofenil)-2-(4-piperidil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 6-(4-fluorofenil)-1-(4-piperidil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 3-amino-5-[2-(metilsulfanil)pirimidin-4-il]-6-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 2-[3-[1-(1-*tert*-butoxicarbonil)piperazin-4-il]propil]-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-
 piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4,6-bis(4-fluorofenil)-2-[3-(piperazin-1-il)propil]-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 5-[2-(metilsulfanil)pirimidin-4-il]-6-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 5-[2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il]-6-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 (1*S*)-*N*-(1-feniletil)-[4-[6-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-il]amina;
 1-[3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propil]piperidin-4-ol;
 2-[1-[3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propil]piperidin-4-il]etanol;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-3-(4-piperidil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-carbonitrilo;
 2-[2-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]amino]etil]-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-2-[2-[(4-piperidil)amino]etil]-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
N-(2-metoxietil)-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]amina;
 1-[4-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]piperazin-1-il]etanona;
 3-[4,6-difenil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;
 3-[4,6-difenil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il]propan-1-ol;
 2-etil-4,6-difenil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 1-etil-4,6-difenil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-difenil-2-(2-ftalimidoetil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 2-(2-aminoetil)-4,6-difenil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 2-alil-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 1-alil-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 1-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]piperidin-4-ona;
 3-aminometil-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 3-amino-6-(4-fluorofenil)-4-metil-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 3-[*N*-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]amino]propan-1-ol;
N-etil-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]amina;
 2-[*N*-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]amino]etanol;
N-[(2-piridil)metil]-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]amina;
N-[(2-tienil)metil]-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]amina;
 1-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]piperidin-4-carboxamida;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-2-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 (3*R*)-1-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]pirrolidin-3-ol;
 2-[*N*-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]-*N*-metilamino]etanol;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-2-[2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-2-[2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil]-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-2-[2-[4-(1-piperidil)piperidin-1-il]etil]-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

3-[*N*-2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]-*N*-metilamino]propiononitrilo;

N-metil-2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]amina;

2-[2-[4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]etil]-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4,6-bis(4-fluorofenil)-2-[2-(piperazin-1-il)etil]-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-2-vinilpirazolo[3,4-*b*]piridina;

2-[*N*-2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]-*N*-(2-hidroxietil)amino]etanol;

N-ciclopropil-2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]amina;

N-2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]acetamida;

N-2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]-*n*'-isopropilurea;

N-2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]metanosulfonamida;

6-(4-fluorofenil)-4-(4-piperidil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-4-(2-furil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-4-(1*H*-imidazol-4-il)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4-(5-bromotien-2-il)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

5-(2-cloropiridin-4-il)-4,6-bis(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4-(2-feniletel)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4-(6-cloropiridin-3-il)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4-(3,4-diclorofenil)-1-etil-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

3-amino-6-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4,6-difenil-5-(4-piridil)-2-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]pirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-4-(2-furil)-2-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-2-metil-4-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-2-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]pirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-2-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)propil]pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-2-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)propil]pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4-(5-bromotien-2-il)-6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

5-(2-cloropiridin-4-il)-4,6-bis(4-fluorofenil)-2-metilpirazolo[3,4-*b*]piridina;

4-(2-feniletel)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-2-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)propil]pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4-(6-cloropiridin-3-il)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-2-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)propil]pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4-(6-cloropiridin-3-il)-6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-2-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)propil]-6-(3-trifluorometilfenil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-piridil)-4-[5-(3-piridil)tien-2-il]pirazolo[3,4-*b*]piridina;

2-[4,6-difenil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etanol;

3-[5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-6-(3-trifluorometilfenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;

2-[6-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etanol;

3-[6-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;

3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;

3-[4-(2-feniletil)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;

3-[4-(6-cloropiridin-3-il)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;

6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-metilsulfonilpirimidin-4-il)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

3-[5-(2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-6-(3-trifluorometilfenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;

2-[6-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfonilpirimidin-4-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etanol;

3-[6-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfonilpirimidin-4-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;

3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfonilpirimidin-4-il)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;

N-ciclopropilmetil-[4-[6-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-il]amina;

(1*S*)-3-[5-[2-(1-feniletilamino)pirimidin-4-il]-6-(3-trifluorometilfenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;

N-ciclopropilmetil-[4-[6-(4-fluorofenil)-2-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-il]amina;

2-[5-[2-[(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il]-6-(4-fluorofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etanol;

3-[5-[2-[(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il]-6-(4-fluorofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;

3-[5-[2-[(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il]-4,6-bis(4-fluorofenil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;

4-[4-[4,6-bis(4-fluorofenil)-2-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]piridin-2-ilamino]bencenosulfonamida;

4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-ol;

6-(4-fluorofenil)-4-(3*H*-imidazol-4-il)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-4-(1*H*-pirazol-3-il)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

3-[6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]fenol;

4-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-4-(5-metilfuran-2-il)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4-(5-bromofuran-2-il)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4-(4-benciloxifenil)-6-(4-fluorofenil)-5-pirimidin-4-il-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4-(4-benciloxifenil)-6-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 6-(4-fluorofenil)-4-propil-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4-(3-benciloxifenil)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 5-(2-cloropiridin-4-il)-6-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4-[6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]butan-1-ol;
 4-bencil-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4-(4-benciloxifenil)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4,6-bis(4-fluorofenil)-5-pirimidin-4-il-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 [(2*S*)-2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]pirrolidin-2-carboxamida;
 2-[2-(4,6-difenil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)etilamino]etanol;
 6-(4-fluorofenil)-2-metil-4-(3-piridil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 6-(4-fluorofenil)-3-metil-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 3-amino-6-fenil-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 6-fenil-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 6-(4-fluorofenil)-4-metil-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 5-(2-metoxipirimidin-4-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
N-[2-[4,6-(difenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]acetamida;
N-[3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propil]acetamida;
N-[2-(4,6-difenil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)etil]-*N*-(2-hidroxi-etil)acetamida;
N-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]propionamida;
N-[3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propil]metanosulfonamida;
 5-(2-aminopirimidin-4-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina;
N-[5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-6-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]acetamida;
N-ciclopropilmetil-[4-[3-benciloxicarbonilamino-6-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-il]amina;
N-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]-2-hidroxiacetamida;
N-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]piperidin-4-carboxamida;
N-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]-2-(metilamino)acetamida;
N-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]-2-(2-hidroxi-etilamino)acetamida;
N-[2-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etil]nicotinamida;
 4-(4-benciloxifenil)-6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 6-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-2-metilpirazolo[3,4-*b*]piridina;

6-(4-fluorofenil)-2,4-dimetil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4-(4-benciloxifenil)-6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 2-(1-bencilpirrolidin-2-ilmetil)-4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4-(4-benciloxifenil)-6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-pirimidin-4-ilpirazolo[3,4-*b*]piridina;
 6-(4-fluorofenil)-2-metil-4-(5-metilfuran-2-il)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4-(5-bromofuran-2-il)-6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 6-(4-fluorofenil)-2-metil-4-propil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4-(3-benciloxifenil)-6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4-(2-feniletil)-6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 5-(2-cloropiridin-4-il)-6-(4-fluorofenil)-2-metilpirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4-bencil-6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;
 4-[6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]butan-1-ol;
 4-[6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]fenol;
N-[6-(4-fluorofenil)-5-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]acetamida;
N-[5-[2-[(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il]-6-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]acetamida;
 3-[6-(4-fluorofenil)-4-(2-furil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;
 2-[4-(4-benciloxifenil)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]etanol;
 3-[4-(4-benciloxifenil)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;
 3-[6-(4-fluorofenil)-4-(5-metilfuran-2-il)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;
 3-[4-ciclopropil-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;
 3-[4-(5-bromotien-2-il)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;
 3-[6-(4-fluorofenil)-4-propil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;
 3-[4,6-bis(4-fluorofenil)-5-pirimidin-4-ilpirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;
 3-[4-(3-benciloxifenil)-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;
 3-[4-bencil-6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il]propan-1-ol;
 (1*S*)-*N*-(1-feniletil)-[4-[6-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-il]amina;
N-ciclopropilmetil-4-[6-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-il]amina;
 1-[4-[6-(4-fluorofenil)-2-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-ilamino]propan-2-ol;
N-ciclopropilmetil-4-[6-[fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-il]amina;
 2-[4-[6-(4-fluorofenil)-2-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-ilamino]propan-1-ol;
 4-[4-[6-(4-fluorofenil)-2-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-ilamino]butan-1-ol;
 (1*S*)-*N*-(1-feniletil)-[4-[6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-il]amina;
N-(3-metoxipropil)-[4-[6-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-il]amina;
 3-[4-[6-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-ilamino]propan-1-ol;

3-[4-[6-(4-fluorofenil)-2-(3-hidroxipropil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-ilamino]propan-1-ol;

N-etil-[4-[6-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-il]amina;

N-bencil-[4-[6-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]pirimidin-2-il]amina;

4-[5-[2-[(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il]-6-(4-fluorofenil)-2-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]fenol;

4-[6-(4-fluorofenil)-2-(3-hidroxipropil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]fenol;

4-[6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-pirimidin-4-il]pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]fenol;

3-[6-(4-fluorofenil)-2-(3-hidroxipropil)-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]fenol;

3-[6-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-piridil)pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il]fenol;

4,6-bis(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-2-(pirrolidin-2-ilmetil)pirazolo[3,4-*b*]piridina;

4-[4-[6-(4-fluorofenil)-2-metilpirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il]piridin-2-

ilamino]bencenosulfonamida;

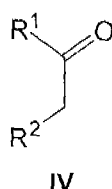
7-óxido de *N*-[5-[2-[(ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il]-6-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]acetamida; y

N-[6-(4-fluorofenil)-5-(4-piridil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il]isonicotinamida;

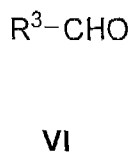
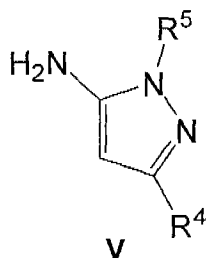
o una sal del mismo.

28.- Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, **caracterizado porque** comprende:

(a) hacer reaccionar una cetona de fórmula IV



donde R¹ y R² tienen el significado descrito en la reivindicación 1, con un aminopirazol de fórmula V y un aldehído de fórmula VI



donde R³, R⁴ y R⁵ tienen el significado descrito en la reivindicación 1; o

(b) cuando en un compuesto de fórmula I R⁵ representa H y R³ tiene el mismo significado que R¹, hacer reaccionar una cetona de fórmula IV o un enolato de fórmula VII

