05-110249.

OK

Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA

DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT

PATENTE DE INVENCIÓN

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

05-110249

TITULO: 5,7-DIAMINOPIRAZOL[4,3-D]PIRIDINAS UTILES EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN

SOLICITANTE: PFIZER INC.

CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K31/505
A61K31/519.
A61P9/12

DIRECCIÓN 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 E.U.A

APODERADO CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Octubre 28 de 2005

OLARTERAISBECK

1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 05110249 00000000 Folios: 505
Fecha (AMD): 2005-10-06 16:11:33
Transito : 011 PCT-PATLAT 379 PAGE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**	**Nombre:** PFIZER INC **Dirección:** 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 E.U.A. **Nacionalidad o Domicilio:** ESTADOUNIDENSE **Lugar de Constitución:** Delaware, Estados Unidos de América. **Teléfono:** _____ **Fax:** _____ **E-mail:** _____	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [ ] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual _____ Número _____
REPRESENTANTE APODERADO	**Nombre:** CARLOS R. OLARTE **Dirección:** World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10 **Teléfono:** 601-7700 **Fax:** 601-7799 **E-mail:** office@olarteraisbeck.com	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual _____ Número 79782747Bta TP 74.295
INVENTOR (ES) (72)	**Nombre:** VER PÁGINA ADJUNTA **Dirección:** VER PÁGINA ADJUNTA **Nacionalidad o Domicilio:** VER PÁGINA ADJUNTA	

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/001433 Fecha Abril 22, 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/096810 Fecha Noviembre 11, 2004

(6) **Título (54)** 5,7-DIAMINOPIRAZOL[4,3-D]PIRIDINAS UTILES EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04, A61K 31/505, 31/519 A61P 9/12

Prioridad SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
GB	Abril 29, 2003	0309780.5
GB	Noviembre 28, 2003	0327748.0

(9) **Comprobante de pago No.** 81,043 **Fecha** ctubre 20, 2005

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [x] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2004/001433

ANDREW SIMON BELL
Ramsgate Road,
Sandwich,Kent, CT13 9NJ,
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

DAVID GRAHAM BROWN
Ramsgate Road,
Sandwich,Kent, CT13 9NJ,
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

DAVID NATHAN ABRAHAM FOX
Ramsgate Road,
Sandwich,Kent, CT13 9NJ,
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

IAN ROGER MARSH
Ramsgate Road,
Sandwich,Kent, CT13 9NJ,
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

ANDREW IAN MORRELL
Ramsgate Road,
Sandwich,Kent, CT13 9NJ,
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

MICHAEL JOHN PALMER
Ramsgate Road,
Sandwich,Kent, CT13 9NJ,
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

CAROL ANN WINSLOW
Ramsgate Road,
Sandwich,Kent, CT13 9NJ,
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

3

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 05110249 00000000 Folios: 505
Fecha (MMD): 2005-10-26 16:11:13
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 81,043
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8370493	20/10/2005	3,817,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADÓ

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1997

OLARTERAISBECK

. OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

Pfizer Inc.

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Pfizer Inc.

domiciliado en

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: _____

Date/Fecha: July 14, 2003

City,Country/Ciudad,País: New York, USA

[illegible] SEP 2005
[illegible] Eugenia Rojas de Urueta
NOTARIA VEINTIOCHO

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Assistant General Patent Counsel of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in
New York, New York, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 14th Day Of July 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

28 SEP 2005
María Eugenia Rojas de Urueta
NOTARIA VEINTISIETE

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
   a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
   est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres 6. the/le 17 July 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G210434**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: R. Rawden

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
11 November 2004 (11.11.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/096810 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 487/04, A61K 31/505, 31/519

(21) International Application Number: PCT/IB2004/001433

(22) International Filing Date: 22 April 2004 (22.04.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0309780.5 29 April 2003 (29.04.2003) GB
0327748.0 28 November 2003 (28.11.2003) GB

(71) Applicant *(for GB only)*: PFIZER LIMITED [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(71) Applicant *(for all designated States except GB)*: PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: BELL, Andrew, Simon [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). BROWN, David, Graham [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). FOX, David, Nathan, Abraham [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). MARSH, Ian, Roger [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). MORRELL, Andrew, Ian [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). PALMER, Michael, John [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). WINSLOW, Carol, Ann [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(74) Agents: WOOD, David, J. et al.; Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

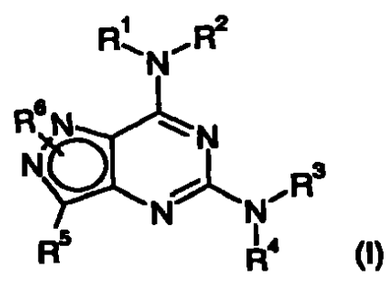
Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2004/096810 A1

(54) Title: 5,7-DIAMINOPYRAZOLO[4,3-D]PYRIMIDINES USEFUL IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION

(57) Abstract: This invention relates to compounds of formula (I).



(I)

5,7-DIAMINOPYRAZOLO[4,3-D]PYRIMIDINES USEFUL IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION

The present invention relates to a series of novel 5,7-diaminopyrazolo[4,3-*d*] pyrimidines, which are cyclic guanylate monophosphate (cGMP)-specific phosphodiesterase type 5 inhibitors (hereinafter referred to as PDE-5 inhibitors) that are useful in the treatment of hypertension and other disorders, to processes for their preparation, intermediates used in their preparation, to compositions containing them and the uses of said compounds and compositions.

i) Hypertension

Blood pressure (BP) is defined by a number of haemodynamic parameters taken either in isolation or in combination. Systolic blood pressure (SBP) is the peak arterial pressure attained as the heart contracts. Diastolic blood pressure is the minimum arterial pressure attained as the heart relaxes. The difference between the SBP and the DBP is defined as the pulse pressure (PP).

Hypertension, or elevated BP, has been defined as a SBP of at least 140mmHg and/or a DBP of at least 90mmHg. By this definition, the prevalence of hypertension in developed countries is about 20% of the adult population, rising to about 60-70% of those aged 60 or more, although a significant fraction of these hypertensive subjects have normal BP when this is measured in a non-clinical setting. Some 60% of this older hypertensive population have isolated systolic hypertension (ISH), i.e. they have an elevated SBP and a normal DBP. Hypertension is associated with an increased risk of stroke, myocardial infarction, atrial fibrillation, heart failure, peripheral vascular disease and renal impairment (Fagard, RH; Am. J. Geriatric Cardiology 11(1), 23-28, 2002; Brown, MJ and Haycock, S; Drugs 59(Suppl 2), 1-12, 2000).

The pathophysiology of hypertension is the subject of continuing debate. While it is generally agreed that hypertension is the result of an imbalance between cardiac output and peripheral vascular resistance, and that most hypertensive subjects have abnormal cardiac output and increased peripheral resistance

there is uncertainty which parameter changes first (Beevers, G et al.; BMJ 322, 912-916, 2001).

Despite the large number of drugs available in various pharmacological categories, including diuretics, alpha-adrenergic antagonists, beta-adrenergic antagonists, calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor antagonists, the need for an effective treatment of hypertension is still not satisfied.

ii) PDE-5 Inhibitors

Vascular endothelial cells secrete nitric oxide (NO). This acts on vascular smooth muscle cells and leads to the activation of guanylate cyclase and the accumulation of cyclic guanosine monophosphate (cGMP). The accumulation of cGMP causes the muscles to relax and the blood vessels to dilate. This dilation reduces vascular resistance and so leads to a reduction in blood pressure.

The cGMP is inactivated by hydrolysis to guanosine 5'-monophosphate (GMP) by a cGMP-specific phosphodiesterase. One important phosphodiesterase has been identified as Phosphodiesterase type 5 (PDE-5). Inhibitors of PDE-5 decrease the rate of hydrolysis of cGMP and so potentiate the actions of nitric oxide.

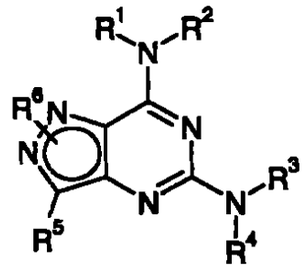
Inhibitors of PDE-5 have been reported in several chemical classes, including: pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-ones (e.g. published international patent applications WO 93/06104, WO 98/49166, WO 99/54333, WO 00/24745, WO 01/27112 and WO 01/27113); pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-ones (e.g. published international patent application WO 93/07149); pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidines (e.g. published international patent application WO 01/18004); quinazolin-4-ones (e.g. published international patent application WO 93/12095); pyrido[3,2-*d*]pyrimidin-4-ones (e.g. published international patent application WO 94/05661); purin-6-ones (e.g. published international patent application WO 94/00453); hexahydro-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-*b*]indole-1,4-diones (e.g. published international

application WO 95/19978) and imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-ones (e.g. published international application WO 99/24433).

Although they have been suggested as agents for the treatment of related conditions such as angina, PDE-5 inhibitors have not yet been adopted as agents for the treatment of hypertension. PDE-5 inhibitors are known for the treatment of male erectile dysfunction, e.g. sildenafil, tadalafil and vardenafil. There remains a demand for new PDE-5 inhibitors, particularly with improved pharmacokinetic and pharmacodynamic properties.

WO 02/00660 and WO 01/18004 disclose pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidines with a PDE-5 inhibiting effect, which can be used for treating disorders of the cardiovascular system.

According to a first aspect, the present invention provides compounds of formula (I)



(I)

wherein

R^1 is a cyclic group selected from R^A, R^B, R^C and R^D, each of which is optionally substituted with one or more R^7 groups;

R^2 is hydrogen or C_1-C_2 alkyl;

R^3 and R^4 are each independently C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, each of which is optionally substituted with one or more R^8 groups, or R^E, which is optionally substituted with one or more R^9 groups, or hydrogen;

or $-NR^3R^4$ forms R^F, which is optionally substituted with one or more R^{10} groups;

R^5 is C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl or C_3-C_7 cycloalkyl, each of which is optionally substituted by one or more groups selected from hydroxy, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, C_3-C_7 cycloalkyl and C_3-C_7 cycloalkoxy, or hydrogen;

R^6, which may be attached at N^1 or N^2, is R^{6A} or hydrogen;

R^{6A} is C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted by C_1-C_6 alkoxy, (C_3-C_6 cycloalkyl)C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy or a cyclic group selected from R^J, R^K, R^L and R^M, or R^{6A} is R^N, C_3-C_7 cycloalkyl or C_3-C_7 halocycloalkyl, each of which is optionally substituted by C_1-C_6 alkoxy or C_1-C_6 haloalkoxy;

R^7 is halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_3-C_{10} halocycloalkyl, oxo, phenyl, OR^{12}, $OC(O)R^{12}$, NO_2, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{12}, $CONR^{12}R^{13}$ or CN;

R^8 is halo, phenyl, C_1-C_6 alkoxyphenyl, OR^{12}, $OC(O)R^{12}$, NO_2, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{12}, $CONR^{12}R^{13}$, CN, C_3-C_6 cycloalkyl, R^G or R^H, the last two of which are optionally substituted with one or more R^9 groups;

R^9 is C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or CO_2R^{12};

R^{10} is halo, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_3-C_{10} halocycloalkyl, phenyl, OR^{12}, $OC(O)R^{12}$, NO_2, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{13}, $CONR^{12}R^{13}$, CN, oxo, C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl, the last two of which are optionally substituted by R^{11};

R^{11} is OH, phenyl, $NR^{12}R^{13}$ or $NR^{12}CO_2R^{14}$;

R^{12} and R^{13} are each independently hydrogen, C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl;

R^{14} is C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl;

R^A and R^J are each independently a C_3-C_{10} cycloalkyl or C_3-C_{10} cycloalkenyl group, each of which may be either monocyclic or, when there are an appropriate number of ring atoms, polycyclic and which may be fused to either

(a) a monocyclic aromatic ring selected from a benzene ring and a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing up to three heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur, or

(b) a 5-, 6- or 7-membered heteroalicyclic ring containing up to three heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur;

R^B and R^K are each independently a phenyl or naphthyl group, each of which may be fused to

(a) a C_5-C_7 cycloalkyl or C_5-C_7 cycloalkenyl ring,

(b) a 5-, 6- or 7-membered heteroalicyclic ring containing up to three heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur, or

(c) a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing up to three heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur;

R^C, R^L and R^N are each independently a monocyclic or, when there are an appropriate number of ring atoms, polycyclic saturated or partly unsaturated ring system containing between 3 and 10 ring atoms, of which at least one is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, which ring may be fused to a C_5-C_7 cycloalkyl or C_5-C_7 cycloalkenyl group or a monocyclic aromatic ring selected from a benzene ring and a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing up to three heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur;

R^D and R^M are each independently a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing up to three heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur, which ring may further be fused to

(a) a second 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing up to three heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur;

(b) C_5-C_7 cycloalkyl or C_5-C_7 cycloalkenyl ring;

(c) a 5-, 6- or 7-membered heteroalicyclic ring containing up to three heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur; or

(d) a benzene ring;

R^E, R^F and R^G are each independently a monocyclic or, when there are an appropriate number of ring atoms, polycyclic saturated ring system containing between 3 and 10 ring atoms, of which at least one is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur;

and

R^H is a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing up to three heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur;

a tautomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or polymorph of said compound or tautomer.

Unless otherwise indicated, an alkyl or alkoxy group may be straight or branched and contain 1 to 8 carbon atoms, preferably 1 to 6 and particularly 1 to 4 carbon atoms. Examples of alkyl include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, pentyl and hexyl. Examples of alkoxy include methoxy, ethoxy, isopropoxy and n-butoxy.

Unless otherwise indicated, an alkenyl or alkynyl group may be straight or branched and contain 2 to 8 carbon atoms, preferably 2 to 6 and particularly 2 to 4 carbon atoms and may contain up to 3 double or triple bonds which may be conjugated. Examples of alkenyl and alkynyl include vinyl, allyl, butadienyl and propargyl.

Unless otherwise indicated, a cycloalkyl or cycloalkoxy group may contain 3 to 10 ring-atoms, may be either monocyclic or, when there are an appropriate number of ring atoms, polycyclic. Examples of cycloalkyl groups are cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl and adamantyl.

Unless otherwise indicated, a cycloalkenyl group may contain 3 to 10 ring-atoms, may be either monocyclic or, when there are an appropriate number of ring atoms, polycyclic and may contain up to 3 double bonds. Examples of cycloalkenyl groups are cyclopentenyl and cyclohexenyl.

Aryl includes phenyl, naphthyl, anthracenyl and phenanthrenyl.

Unless otherwise indicated, a heteroalicyclyl group contains 3 to 10 ring-atoms up to 4 of which may be hetero-atoms such as nitrogen, oxygen and sulfur, and may be saturated or partially unsaturated. Examples of heteroalicyclyl groups are oxiranyl, azetidinyl, tetrahydrofuranyl, thiolanyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, sulfolanyl, dioxolanyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, dioxanyl, morpholinyl, dithianyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, azepinyl, oxazepinyl, thiazepinyl, thiazolinyl and diazapanyl.

Unless otherwise indicated, a heteroaryl group contains 3 to 10 ring-atoms up to 4 of which may be hetero-atoms such as nitrogen, oxygen and sulfur. Examples of heteroaryl groups are furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, tetrazolyl, triazinyl. In addition, the term heteroaryl includes fused heteroaryl groups, for example benzimidazolyl, benzoxazolyl, imidazopyridinyl, benzoxazinyl, benzothiazinyl, oxazolopyridinyl, benzofuranyl, quinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, benzothiazolyl, phthalimido, benzofuranyl, benzodiazepinyl, indolyl and isoindolyl.

For the avoidance of doubt, oxo-substituted heteroaromatic systems such as pyridinonyl, pyranonyl, imidazolonyl and the like are also considered to be heteroaryl groups.

Halo means fluoro, chloro, bromo or iodo.

Haloalkyl includes monohaloalkyl, polyhaloalkyl and perhaloalkyl, such as 2-bromoethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, chlorodifluoromethyl and trichloromethyl. Haloalkoxy includes monohaloalkoxy, polyhaloalkoxy and perhaloalkoxy, such as 2-bromoethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, chlorodifluoromethoxy and trichloromethoxy. Halocycloalkyl includes monohalocycloalkyl, polyhalocycloalkyl and perhalocycloalkyl.

Unless otherwise indicated, the term substituted means substituted by one or more defined groups. In the case where groups may be selected from a number of alternative groups, the selected groups may be the same or different.

In one preferred embodiment, R^1 is R^A, which is optionally substituted with one or more R^7 groups; and
R^A is a C_3-C_{10} cycloalkyl group, which may be either monocyclic or, when there are an appropriate number of ring atoms, polycyclic, which may be fused to either

(a) a monocyclic aromatic ring selected from a benzene ring and a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing up to three heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur, or

(b) a 5-, 6- or 7-membered heteroalicyclic ring containing up to three heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur.

Preferably, R^A is a monocyclic C_3-C_8 cycloalkyl group.

More preferably, R^A is a monocyclic C_5-C_7 cycloalkyl group.

Most preferably, R^A is cyclopentyl or cyclohexyl.

In another preferred embodiment, R^1 is R^B, which is optionally substituted with one or more R^7 groups.

Preferably, R^B is phenyl.

In another preferred embodiment, R^1 is R^C, which is optionally substituted with one or more R^7 groups.

Preferably, R^C is a monocyclic saturated or partly unsaturated ring system containing between 3 and 8 ring atoms, of which at least one is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur.

More preferably, R^C is a monocyclic saturated or partly unsaturated ring system containing between 5 and 7 ring atoms, of which at least one is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur.

More preferably, R^C is a monocyclic saturated ring system containing between 5 and 7 ring atoms, of which at least one is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur.

Most preferably, R^C is piperidinyl.

In another preferred embodiment, R^1 is R^D, which is optionally substituted with one or more R^7 groups.

Preferably, R^D is a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing up to three heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur.

More preferably, R^D is a 5-membered heteroaromatic ring containing a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur and optionally up to two

further nitrogen atoms in the ring, or a 6-membered heteroaromatic ring including 1, 2 or 3 nitrogen atoms.

More preferably R^D is furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidyl or pyrazinyl.

Most preferably, R^D is pyrazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidyl or pyrazinyl.

Preferably, R^7 is halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, oxo, OR^{12} or $CONR^{12}R^{13}$.

More preferably, R^7 is halo, C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3-haloalkyl, oxo, C_1-C_3 alkoxy, hydroxy or CONH(C_1-C_3 alkyl).

Most preferably, R^7 is fluoro, methyl, ethyl, hydroxy, methoxy, propoxy, trifluoromethyl, oxo or CONHMe.

Preferably, R^2 is hydrogen or methyl.

More preferably, R^2 is hydrogen.

Preferably, R^3 is hydrogen, C_1-C_6 alkyl, which is optionally substituted with one or more R^8 groups, or R^E, which is optionally substituted with one or more R^9 groups; and wherein R^E is a monocyclic or, when there are an appropriate number of ring atoms, polycyclic saturated ring system containing between 3 and 7 ring atoms, of which at least one is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur.

More preferably, R^3 is hydrogen, C_1-C_4 alkyl, which is optionally substituted with one or more R^8 groups, or R^E, which is optionally substituted with one or more R^9 groups; and wherein R^E is a monocyclic saturated ring system containing

between 3 and 7 ring atoms, of which at least one is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur.

In one preferred embodiment, R^3 is R^E, which is optionally substituted with one or more R^9 groups and wherein R^E is a monocyclic saturated ring system containing between 3 and 7 ring atoms containing one nitrogen atom.

More preferably, R^E is azetidinyl, pyrrolidinyl or piperidinyl.

In another preferred embodiment, R^3 is C_1-C_4 alkyl, which is optionally substituted with one or more R^8 groups and wherein R^8 is halo, phenyl, C_1-C_6 alkoxyphenyl, OR^{12}, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, CO_2R^{12}, $CONR^{12}R^{13}$, R^G or R^H, the last two of which are optionally substituted with one or more R^9 groups.

More preferably, R^8 is hydroxy, methoxy, methoxyphenyl, NH_2, NHMe, NMe_2, $NHCO_2{}^tBu$, $NMeCO_2{}^tBu$, CO_2H, CONHMe, R^G or R^H, the last two of which are optionally substituted with one or more R^9 groups.

In one preferred embodiment, R^8 is R^G, which is optionally substituted with one or more R^9 groups and wherein R^G is a monocyclic saturated ring system containing between 3 and 7 ring atoms, of which at least one is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur.

More preferably, R^G is a monocyclic saturated ring system containing between 3 and 7 ring atoms containing one nitrogen atom and optionally one oxygen atom.

Most preferably, R^G is pyrrolidinyl, piperidinyl or morpholinyl.

In another preferred embodiment, R^8 is R^H, which is optionally substituted with one or more R^9 groups and wherein R^H is a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing up to two nitrogen atoms.

More preferably, R^H is pyrazolyl.

Preferably, R^9 is methyl or $CO_2{}^tBu$.

In another preferred embodiment, R^3 is hydrogen or C_1-C_4 alkyl, which is optionally substituted with one or more R^8 groups, or R^3 is azetidinyl, pyrrolidinyl or piperidinyl, each of which is optionally substituted with one or more R^9 groups, wherein
R^8 is hydroxy, methoxy, methoxyphenyl, NH_2, NHMe, NMe_2, $NHCO_2{}^tBu$, $NMeCO_2{}^tBu$, CO_2H, CONHMe, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl or pyrazolyl, the last four of which are optionally substituted with one or more R^9 groups and wherein
R^9 is methyl or $CO_2{}^tBu$.

In one preferred embodiment, R^4 is hydrogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl.

More preferably, R^4 is hydrogen, C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl.

Most preferably, R^4 is hydrogen, methyl or ethyl.

In another preferred embodiment, $-NR^3R^4$ forms R^F, which is optionally substituted with one or more R^{10} groups and wherein R^F is a monocyclic or, when there are an appropriate number of ring atoms, polycyclic saturated ring system containing between 3 and 10 ring atoms containing at least one nitrogen atom and optionally one other atom selected from oxygen and sulphur.

More preferably, R^F is a monocyclic or, when there are an appropriate number of ring atoms, polycyclic saturated ring system containing between 3 and 10 ring atoms containing one or two nitrogen atoms and optionally one other atom selected from oxygen and sulphur.

Most preferably, R^F is selected from azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl, homopiperazinyl,

2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl, 2,5-diazabicyclo[4.3.0]non-2-yl, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl, 1,4-diazabicyclo[4.3.0]non-4-yl and 1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl.

Preferably R^{10} is halo, OR^{12}, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, CO_2R^{13}, oxo, C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl, the last two of which are optionally substituted by R^{11}.

More preferably, R^{10} is halo, methyl, ethyl, isopropyl, hydroxy, methoxy, NH_2, NHMe, NMe_2, $NHCO_2{}^tBu$, CO_2H, $CO_2{}^tBu$, oxo, benzyl, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHMe$, $-CH_2NMe_2$ or $-CH_2NMeCO_2{}^tBu$.

In a particularly preferred embodiment $-NR^3R^4$ forms a piperazine ring that is optionally substituted by one or two methyl groups, and/or is bridged by a $-CH_2-$ or $-CH_2CH_2-$ group. Suitable bridged piperazines include 2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-yl, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl and 3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl ring systems.

In another preferred embodiment, R^3 is C_1-C_6 alkyl, which is substituted by one R^8 group, or R^E, which is substituted by one R^9 group; or $-NR^3R^4$ forms a cyclic group R^F, which is substituted with one R^{10} group, and R^8, R^9 and R^{10} are all CO_2H.

Preferably, R^5 is C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl, each of which is optionally substituted by hydroxy, C_1-C_4 alkoxy or C_1-C_4 haloalkoxy.

In one more preferred embodiment, R^5 is C_1-C_4 alkyl, hydroxymethyl or C_1-C_4 alkoxymethyl.

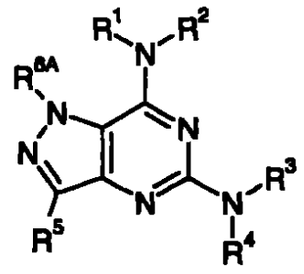
In another more preferred embodiment, R^5 is methyl, ethyl or propyl, each of which is optionally substituted by hydroxy, methoxy or ethoxy.

Most preferably, R^5 is methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, hydroxymethyl, methoxymethyl or ethoxymethyl.

Preferably, R^6 is R^{6A}.

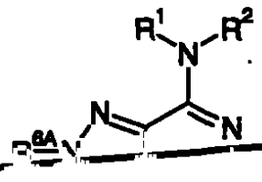
When R^6 is hydrogen, the compounds of formula (I) wherein R^6 is attached at N^1 and at N^2 are tautomers. These tautomers will tend to co-exist in both the solid and solution state, and will not be readily separable. The amounts of each tautomer present in any equilibrium mixture will be determined by the relative thermodynamic stabilities of the two forms. In most cases, the 1*H*-tautomer will tend to be the predominant form.

When R^6 is R^{6A}, two regioisomers of the compounds of formula (I) can be distinguished. In one, preferred, embodiment of the invention, R^{6A} is positioned on N^1 to give the compounds of formula (I^A):



(I^A)

In an alternative embodiment, R^{6A} is positioned on N^2 to give the compounds of formula (I^B):



Preferably, R^{6A} is C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl, each of which is optionally substituted by C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, (C_3-C_6 cycloalkyl)C_1-C_6 alkoxy or a cyclic group selected from R^J, R^L and R^M, or R^{6A} is R^N;
R^J is a C_3-C_7 monocyclic cycloalkyl group;
R^L and R^N are each independently a monocyclic, saturated or partly unsaturated ring system containing between 4 and 7 ring atoms, of which at least one is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur; and
R^M is a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing up to three heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur.

More preferably, R^{6A} is C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl, each of which is optionally substituted by C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, (C_3-C_6 cycloalkyl)C_1-C_6 alkoxy or a cyclic group selected from R^J, R^L and R^M, or R^{6A} is R^N;
R^J is cyclopropyl or cyclobutyl;
R^L and R^N are each independently a monocyclic saturated ring system containing either 5 or 6 ring atoms, of which at least one is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur; and
R^M is a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur.

More preferably, R^{6A} is C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl, each of which is optionally substituted by C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, (C_3-C_6 cycloalkyl)methoxy or a cyclic group selected from R^J, R^L and R^M, or R^{6A} is R^N;
R^J is cyclopropyl or cyclobutyl;
R^L and R^N are each independently a monocyclic saturated ring system containing either 5 or 6 ring atoms containing one heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur; and
R^M is a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing one nitrogen atom.

More preferably, R^{6A} is C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl, each of which is optionally substituted by C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, (C_3-C_6 cycloalkyl)methoxy, cyclopropyl, cyclobutyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl or pyridinyl, or R^{6A} is tetrahydropyranyl.

Most preferably, R^{6A} is methyl, ethyl, isopropyl, isobutyl, methoxyethyl, methoxypropyl, ethoxyethyl, ethoxypropyl, n-propoxyethyl, isopropoxyethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethoxyethyl, tetrahydrofuranylmethyl, tetrahydropyranylmethyl, tetrahydropyranyl or pyridinylmethyl.

A particularly preferred embodiment is a compound of formula (I) wherein R^6 is R^{6A} attached at the N^7-position, and R^{6A} is 2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl.

Preferred embodiments of compounds of formula (I) are those that incorporate two or more of the foregoing preferences.

A particularly preferred embodiment is a compound of formula (I) wherein R^1 is a cyclic group selected from R^A, R^B, R^C and R^D, each of which is optionally substituted with one or more R^7 groups;

R^2 is hydrogen or C_1-C_2 alkyl;

R^3 is hydrogen, C_1-C_4 alkyl, which is optionally substituted with one or more R^8 groups, or R^E, which is optionally substituted with one or more R^9 groups;

R^4 is hydrogen, C_1-C_8 alkyl or C_1-C_8 haloalkyl;

or $-NR^3R^4$ forms R^F, which is optionally substituted with one or more R^{10} groups;

R^5 is C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 haloalkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl or C_3-C_7 cycloalkyl, each of which is optionally substituted by one or more groups selected from hydroxy, C_1-C_8 alkoxy, C_1-C_8 haloalkoxy, C_3-C_7 cycloalkyl and C_3-C_7 cycloalkoxy, or hydrogen;

R^6 is R^{6A} or hydrogen;

R^{6A} is C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl, each of which is optionally substituted by C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy or a cyclic group selected from R^J, R^L and R^M, or R^{6A} is R^N;

R^7 is halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_3-C_{10} halocycloalkyl, phenyl, oxo, OR^{12}, $OC(O)R^{12}$, NO_2, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{12}, $CONR^{12}R^{13}$ or CN;

R^8 is halo, phenyl, C_1-C_6 alkoxyphenyl, OR^{12}, $OC(O)R^{12}$, NO_2, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{12}, $CONR^{12}R^{13}$, CN, R^G or R^H, the last two of which are optionally substituted with one or more R^9 groups;

R^9 is C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or CO_2R^{12};

R^{10} is halo, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_3-C_{10} halocycloalkyl, phenyl, OR^{12}, $OC(O)R^{12}$, NO_2, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{13}, $CONR^{12}R^{13}$, CN, oxo, C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl, the last two of which are optionally substituted by R^{11};

R^{11} is OH, phenyl, $NR^{12}R^{13}$ or $NR^{12}CO_2R^{14}$;

R^{12} and R^{13} are each independently hydrogen, C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl;

R^{14} is C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl;

R^A is a monocyclic C_3-C_8 cycloalkyl group;

R^B is phenyl;

R^C is a monocyclic saturated or partly unsaturated ring system containing between 3 and 8 ring atoms, of which at least one is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur;

R^D is a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing up to three heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur;

R^E is a monocyclic saturated ring system containing between 3 and 7 ring atoms, of which at least one is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur;

R^F and R^G are each independently a monocyclic or, when there are an appropriate number of ring atoms, polycyclic saturated ring system containing between 3 and 10 ring atoms, of which at least one is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur;

R^H is a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing up to three heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur;

R^J is cyclopropyl or cyclobutyl;

R^L and R^N are each independently a monocyclic saturated ring system containing either 5 or 6 ring atoms, of which at least one is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur;

and

R^M is a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur.

More preferably, R^1 is a cyclic group selected from R^A, R^B, R^C and R^D, each of which is optionally substituted with one or more R^7 groups;

R^2 is hydrogen or C_1-C_2 alkyl;

R^3 is hydrogen, C_1-C_4 alkyl, which is optionally substituted with one or more R^8 groups, or R^E, which is optionally substituted with one or more R^9 groups;

R^4 is hydrogen, C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl;

or $-NR^3R^4$ forms R^F, which is optionally substituted with one or more R^{10} groups;

R^5 is C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl, each of which is optionally substituted by hydroxy, C_1-C_4 alkoxy or C_1-C_4 haloalkoxy;

R^6 is R^{6A} or hydrogen;

R^{6A} is C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl, each of which is optionally substituted by C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy or a cyclic group selected from R^J, R^L and R^M, or R^{6A} is R^N;

R^7 is halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, oxo, OR^{12} or $CONR^{12}R^{13}$;

R^8 is halo, phenyl, C_1-C_6 alkoxyphenyl, OR^{12}, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, CO_2R^{12}, $CONR^{12}R^{13}$, R^G or R^H, the last two of which are optionally substituted with one or more R^9 groups;

R^9 is C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or CO_2R^{12};

R^{10} is halo, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_3-C_{10} halocycloalkyl, phenyl, OR^{12}, $OC(O)R^{12}$, NO_2, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{13}, $CONR^{12}R^{13}$, CN, oxo, C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl, the last two of which are optionally substituted by R^{11};

R^{11} is OH, phenyl, $NR^{12}R^{13}$ or $NR^{12}CO_2R^{14}$;

R^{12} and R^{13} are each independently hydrogen, C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl;

R^{14} is C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl;

R^A is a monocyclic C_5-C_7 cycloalkyl group;

R^B is phenyl;

R^C is a monocyclic saturated ring system containing between 5 and 7 ring atoms, of which at least one is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur;

R^D is a 5-membered heteroaromatic ring containing a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur and optionally up to two further nitrogen atoms in the ring, or a 6-membered heteroaromatic ring including 1, 2 or 3 nitrogen atoms;

R^E is a monocyclic saturated ring system containing between 3 and 7 ring atoms containing one nitrogen atom;

R^F is a monocyclic or, when there are an appropriate number of ring atoms, polycyclic saturated ring system containing between 3 and 10 ring atoms containing at least one nitrogen atom and optionally one other atom selected from oxygen and sulphur;

R^G is a monocyclic saturated ring system containing between 3 and 7 ring atoms, of which at least one is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur;

R^H is a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing up to two nitrogen atoms;

R^L and R^N are each independently a monocyclic saturated ring system containing either 5 or 6 ring atoms, of which at least one is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur;

and

R^M is a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur.

Most preferred compounds are:

1-(2-ethoxyethyl)-3-methyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-*N*-pyrimidin-4-yl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-amine,

1-(2-ethoxyethyl)-3-ethyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-*N*-pyrimidin-4-yl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-amine,

1-(2-ethoxyethyl)-3-ethyl-N^5-methyl-N^5-(1-methylpiperidin-4-yl)-N^7-pyrimidin-4-yl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-5,7-diamine,

3-methyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-1-(2-n-propoxyethyl)-*N*-pyrimidin-4-yl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-amine,

5-[(2*R*,5*S*)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-1-(2-ethoxyethyl)-3-methyl-*N*-pyrimidin-4-yl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-amine,

5-[(2*R*,5*S*)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-1-(2-ethoxyethyl)-3-ethyl-*N*-pyrimidin-4-yl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-amine,

1-(2-ethoxyethyl)-N^5,3-dimethyl-N^7-(4-methylpyridin-2-yl)-N^5-[(3*S*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-5,7-diamine,

1-(2-ethoxyethyl)-3-ethyl-N^5-methyl-N^7-(4-methylpyridin-2-yl)-N^5-[(3*S*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-5,7-diamine,

1-(2-ethoxyethyl)-3-(methoxymethyl)-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-*N*-(4-methylpyridin-2-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-amine,

1-(2-ethoxyethyl)-3-(methoxymethyl)-N^5,N^5-dimethyl-N^7-(4-methylpyridin-2-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-5,7-diamine,

{1-(2-ethoxyethyl)-5-[*N*-ethyl-*N*-methylamino]-7-[(4-methylpyridin-2-yl)amino]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-3-yl}methanol,

1-(2-isopropoxyethyl)-3-methyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-*N*-pyrimidin-4-yl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-amine,

1-(2-ethoxyethyl)-N^5,3-dimethyl-N^5-[(3*S*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]-N^7-pyrimidin-4-yl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-5,7-diamine,

1-(2-ethoxyethyl)-3-ethyl-N^5-methyl-N^7-(5-methylpyridin-2-yl)-N^5-[(3*S*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-5,7-diamine,

1-methyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-3-propyl-*N*-pyrimidin-4-yl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-amine,

N-[5-((1*R*, 4*R*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1-(2-ethoxyethyl)-3-ethyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine,

N-[5-((1*S*, 4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1-(2-ethoxyethyl)-3-ethyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine,

N-{1-(2-ethoxyethyl)-3-methoxymethyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-6-methylpyridin-2-ylamine,

N-{3-methyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl}pyrimidin-4-ylamine,

N-{5-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-3-methyl-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-6-methylpyridin-2-ylamine,

N-{3-ethyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl}pyrimidin-4-ylamine,

N-{3-methyl-5-(piperazin-1-yl)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-6-methylpyridin-2-ylamine,

1-{3-methyl-7-(6-methylpyrimidin-4-ylamino)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl}piperidine-4-carboxylic acid,

N-{3-ethyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl}pyridazin-4-ylamine,

N-{3-ethyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-2-methylpyrimidin-4-ylamine,

3-ethyl-N^5-methyl-N^5-(1-methylpiperidin-4-yl)-N^7-(6-methylpyrimidin-4-yl)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-5,7-diamine,

N-{3-methoxymethyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-6-methylpyridin-2-ylamine,

N-{3-ethoxymethyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-6-methylpyridin-2-ylamine,

N-{3-methoxymethyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-4-methylpyridin-2-ylamine,

1-{3-methyl-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl}piperidine-4-carboxylic acid,

N-{3-ethoxymethyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-4-methylpyridin-2-ylamine,

1-{3-ethyl-7-(6-methylpyrimidin-4-ylamino)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl}piperidine-4-carboxylic acid, and

3,N^5-dimethyl-N^5-(1-methylpiperidin-4-yl)-N^7-(6-methylpyrimidin-4-yl)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-5,7-diamine

and tautomers thereof and pharmaceutically acceptable salts, solvates and polymorphs of said compounds or tautomer.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) include the acid addition and base salts (including disalts) thereof.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate, camsylate, citrate, edisylate, esylate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, hydrogen phosphate, isethionate, D- and L-lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, pamoate, phosphate, saccharate, stearate, succinate, sulphate, D- and L-tartrate, and tosylate salts.

Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

For a review on suitable salts, see Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH, Weinheim, Germany (2002).

A pharmaceutically acceptable salt of a compound of formula (I) may be readily prepared by mixing together solutions of the compound of formula (I) and the

desired acid or base, as appropriate. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include hydrates and solvates wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, *e.g.* D_2O, acetone-d_6, DMSO-d_6.

Also within the scope of the invention are clathrates, drug-host inclusion complexes wherein, in contrast to the aforementioned solvates, the drug and host are present in non-stoichiometric amounts. For a review of such complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Haleblian (August 1975).

Hereinafter all references to compounds of formula (I) include references to salts thereof and to solvates and clathrates of compounds of formula (I) and salts thereof.

The invention includes all polymorphs of the compounds of formula (I) as hereinbefore defined.

Also within the scope of the invention are so-called "prodrugs" of the compounds of formula (I). Thus certain derivatives of compounds of formula (I) which have little or no pharmacological activity themselves can, when metabolised upon administration into or onto the body, give rise to compounds of formula (I) having the desired activity. Such derivatives are referred to as "prodrugs".

Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of formula (I) with certain moieties known to those skilled in the art as "pro-moieties" as described, for example, in "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Finally, certain compounds of formula (I) may themselves act as prodrugs of other compounds of formula (I).

Compounds of formula (I) containing one or more asymmetric carbon atoms can exist as two or more optical isomers. Where a compound of formula (I) contains an alkenyl or alkenylene group, geometric *cis/trans* (or Z/E) isomers are possible, and where the compound contains, for example, a keto or oxime group, tautomeric isomerism ('tautomerism') may occur. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism.

Included within the scope of the present invention are all optical isomers, geometric isomers and tautomeric forms of the compounds of formula (I), including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof.

Cis/trans isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art, for example, fractional crystallisation and chromatography.

Conventional techniques for the preparation/isolation of individual stereoisomers include the conversion of a suitable optically pure precursor, resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral HPLC, or fractional crystallisation of diastereoisomeric salts formed by reaction of the racemate with a suitable optically active acid or base, for example, tartaric acid.

The present invention also includes all pharmaceutically acceptable isotopic variations of a compound of formula (I). An isotopic variation is defined as one in which at least one atom is replaced by an atom having the same atomic number, but an atomic mass different from the atomic mass usually found in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^{2}H and ^{3}H, carbon, such as ^{13}C and ^{14}C, nitrogen, such as ^{15}N, oxygen, such as ^{17}O and ^{18}O, phosphorus, such as ^{32}P, sulphur, such as ^{35}S, fluorine, such as ^{18}F, and chlorine, such as ^{36}Cl.

Substitution of the compounds of the invention with isotopes such as deuterium, *i.e.* ^{2}H, may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

Certain isotopic variations of the compounds of formula (I), for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, *i.e.* ^{3}H, and carbon-14, *i.e.* ^{14}C, are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Isotopic variations of the compounds of formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using appropriate isotopic variations of suitable reagents.

The compounds of formula (I) may be freeze-dried, spray-dried, or evaporatively dried to provide a solid plug, powder, or film of crystalline or amorphous material. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

The compounds of formula (I) are inhibitors of PDE-5. Accordingly, in a further aspect the present invention provides for the use of a compound of formula (I), or a tautomer, salt or solvate thereof, as a medicament, and particularly as a medicament for the treatment of a disease or condition where inhibition of PDE-5 is known, or can be shown, to produce a beneficial effect.

The term "treatment" includes palliative, curative and prophylactic treatment.

Diseases and conditions suitable for treatment with the compounds of the invention include hypertension (including essential hypertension, pulmonary hypertension, secondary hypertension, isolated systolic hypertension, hypertension associated with diabetes, hypertension associated with atherosclerosis, and renovascular hypertension), congestive heart failure, angina

(including stable, unstable and variant (Prinzmetal) angina), stroke, coronary artery disease, congestive heart failure, conditions of reduced blood vessel patency (such as post-percutaneous coronary angioplasty), peripheral vascular disease, atherosclerosis, nitrate-induced tolerance, nitrate tolerance, diabetes, impaired glucose tolerance, metabolic syndrome, obesity, sexual dysfunction (including male erectile disorder, impotence, female sexual arousal disorder, clitoral dysfunction, female hypoactive sexual desire disorder, female sexual pain disorder, female sexual orgasmic dysfunction and sexual dysfunction due to spinal cord injury), premature labour, pre-eclampsia, dysmenorrhea, polycystic ovary syndrome, benign prostatic hyperplasia, bladder outlet obstruction, incontinence, chronic obstructive pulmonary disease, acute respiratory failure, bronchitis, chronic asthma, allergic asthma, allergic rhinitis, gut motility disorders (including irritable bowel syndrome), Kawasaki's syndrome, multiple sclerosis, Alzheimer's disease, psoriasis, skin necrosis, scarring, fibrosis, pain (particularly neuropathic pain), cancer, metastasis, baldness, nutcraker oesophagus, anal fissure and haemorrhoids.

In a further aspect, the present invention provides for the use of a compound of formula (I), or a tautomer, salt or solvate thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of a disease or condition where inhibition of PDE-5 is known, or can be shown, to produce a beneficial effect, and in particular those diseases and conditions listed in the preceding paragraph.

In a preferred embodiment, the disease or condition is hypertension. Mor epreferably it is essential hypertension, pulmonary hypertension, secondary hypertension, isolated systolic hypertension, hypertension associated with diabetes, hypertension associated with atherosclerosis, or renovascular hypertension.

In another preferred embodiment, the disease or condition is diabetes.

In a further aspect, the present invention provides a method of treatment of a disorder or condition where inhibition of PDE-5 is known, or can be shown, to

produce a beneficial effect, in a mammal, which method comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or polymorph thereof.

In a preferred embodiment, the disease or condition is hypertension. More preferably it is essential hypertension, pulmonary hypertension, secondary hypertension, isolated systolic hypertension, hypertension associated with diabetes, hypertension associated with atherosclerosis, or renovascular hypertension.

In another preferred embodiment, the disease or condition is diabetes.

The compounds of the present invention may be used alone or in combination with other therapeutic agents. When used in combination with another therapeutic agent the administration of the two agents may be simultaneous or sequential. Simultaneous administration includes the administration of a single dosage form that comprises both agents and the administration of the two agents in separate dosage forms at substantially the same time. Sequential administration includes the administration of the two agents according to different schedules provided that there is an overlap in the periods during which the treatment is provided. Suitable agents with which the compounds of formula (I) can be co-administered include aspirin, angiotensin II receptor antagonists (such as losartan, candesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan and eprosartan), calcium channel blockers (such as amlodipine), beta-blockers (i.e. beta-adrenergic receptor antagonists such as sotalol, propranolol, timolol, atenolol, carvedilol and metoprolol), CI1027, CCR5 receptor antagonists, imidazolines, soluble guanylate cyclase activators, diuretics (such as hydrochlorothiazide, torsemide, chlorothiazide, chlorthalidone and amiloride), alpha adrenergic antagonists (such as doxazosin), ACE (angiotensin converting enzyme) inhibitors (such as quinapril, enalapril, ramipril and lisinopril), aldosterone receptor antagonists (such as eplerenone and spironolactone), neutral endopeptidase inhibitors, antidiabetic agents (such as insulin,

sulfonylureas (such as glyburide, glipizide and glimepiride), glitazones (such as rosiglitazone and pioglitazone) and metformin), cholesterol lowering agents (such as atorvastatin, pravastatin, lovastatin, simvastatin, clofibrate and rosuvastatin), and alpha-2-delta ligands (such as gabapentin, pregabalin, [(1*R*,5*R*,6*S*)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, 3-(1-(aminomethyl)cyclohexylmethyl)-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-one, C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)cycloheptyl]methylamine, (3*S*,4*S*)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)acetic acid, (1α,3α,5α)-(3-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)acetic acid, (3*S*,5*R*)-3-aminomethyl-5-methyloctanoic acid, (3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylheptanoic acid, (3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylnonanoic acid and (3*S*,5*R*)-3-amino-5-methyloctanoic acid).

In a further aspect, the present invention provides for a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or polymorph thereof, and a second pharmaceutically active agent selected from those listed in the preceding paragraph.

The compounds of the invention may be administered alone or in combination with other drugs and will generally be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term "excipient" is used herein to describe any ingredient other than the compound of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend on the particular mode of administration.

The compounds of the invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, or buccal or sublingual administration may be employed by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

Formulations suitable for oral administration include solid formulations such as tablets, capsules containing particulates, liquids, or powders, lozenges (including liquid-filled), chews, multi- and nano-particulates, gels, films (including muco-adhesive), ovules, sprays and liquid formulations.

Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

The compounds of the invention may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 by Liang and Chen (2001).

The composition of a typical tablet in accordance with the invention may comprise:

Ingredient	% w/w
Compound of formula (I)	10.00*
Microcrystalline cellulose	64.12
Lactose	21.38
Croscarmellose sodium	3.00
Magnesium stearate	1.50

* Quantity adjusted in accordance with drug activity.

A typical tablet may be prepared using standard processes known to a formulation chemist, for example, by direct compression, granulation (dry, wet, or melt), melt congealing, or extrusion. The tablet formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated.

Examples of excipients suitable for oral administration include carriers, for example, cellulose, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate, mannitol and sodium citrate, granulation binders, for example, polyvinylpyrrolidine, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and gelatin, disintegrants,

for example, sodium starch glycolate and silicates, lubricating agents, for example, magnesium stearate and stearic acid, wetting agents, for example, sodium lauryl sulphate, preservatives, anti-oxidants, flavours and colourants.

Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled dual-, targeted and programmed release. Details of suitable modified release technologies such as high energy dispersions, osmotic and coated particles are to be found in Verma *et al*, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). Other modified release formulations are described in US Patent No. 6,106,864.

The compounds of the invention may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

The solubility of compounds of formula (I) used in the preparation of parenteral solutions may be increased by suitable processing, for example, the use of high energy spray-dried dispersions (see WO 01/47495) and/or by the use of

appropriate formulation techniques, such as the use of solubility-enhancing agents.

Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled dual-, targeted and programmed release.

The compounds of the invention may also be administered topically to the skin or mucosa, either dermally or transdermally. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, Finnin and Morgan, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 (October 1999).

Other means of topical administration include delivery by iontophoresis, electroporation, phonophoresis, sonophoresis and needle-free or microneedle injection.

Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled dual-, targeted and programmed release. Thus compounds of the invention may be formulated in a more solid form for administration as an implanted depot providing long-term release of the active compound.

The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids) from a dry powder inhaler or as an aerosol spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an

atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as dichlorofluoromethane.

The pressurised container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or suspension of the active compound comprising, for example, ethanol (optionally, aqueous ethanol) or a suitable alternative agent for dispersing, solubilising, or extending release of the active, the propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate or an oligolactic acid.

Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying.

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1µg to 10mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from 1µl to 100µl. A typical formulation may comprise a compound of formula (I), propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

Capsules, blisters and cartridges (made, for example, from gelatin or HPMC) for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as *l*-leucine, mannitol, or magnesium stearate.

In the case of dry powder inhalers and aerosols, the dosage unit is determined by means of a valve which delivers a metered amount. Units in accordance with the invention are typically arranged to administer a metered dose or "puff" containing from 1µg to 20mg of the compound of formula (I). The overall daily

dose will typically be in the range 1µg to 80mg which may be administered in a single dose or, more usually, as divided doses throughout the day.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled dual-, targeted and programmed release.

The compounds of the invention may be administered rectally or vaginally, for example, in the form of a suppository, pessary, or enema. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

Formulations for rectal/vaginal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled dual-, targeted and programmed release.

The compounds of the invention may also be administered directly to the eye or ear, typically in the form of drops of a micronised suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and andial administration include ointments, biodegradable (e.g. absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (e.g. silicone) implants, wafers, lenses and particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as crossed-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for example, gelan gum, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

Formulations for ocular/andial administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled dual-, targeted, or programmed release.

The compounds of the invention may be combined with soluble macromolecular entities such as cyclodextrin or polyethylene glycol-containing polymers to improve their solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability.

Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes may be used. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, *i.e.* as a carrier, diluent, or solubiliser. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

For administration to human patients, the total daily dose of the compounds of the invention is typically in the range 0.1mg to 500mg depending, of course, on the mode of administration. For example, oral administration may require a total daily dose of from 0.1mg to 500mg, while an intravenous dose may only require from 0.01mg to 50mg. The total daily dose may be administered in single or divided doses.

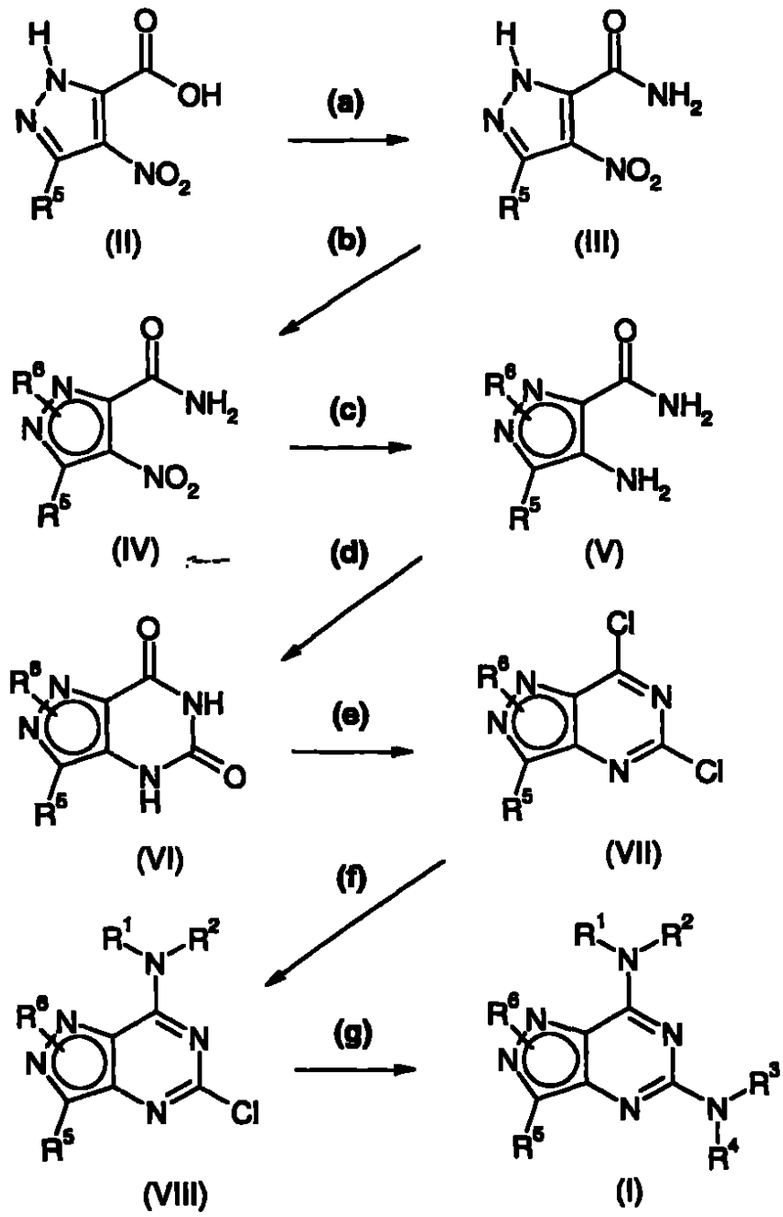
These dosages are based on an average human subject having a weight of about 65 to 70kg. The physician will readily be able to determine doses for subjects whose weight falls outside this range, such as infants and the elderly.

Compounds of the invention may be prepared, in known manner in a variety of ways. In the following reaction schemes and hereafter, unless otherwise stated R^1

to R^6 are as defined in the first aspect. These processes form further aspects of the invention.

1. Scheme 1 summarises a synthetic route that is applicable to the synthesis of compounds of formula (I), and particularly for those compounds of formula (I) wherein R^5 is hydrogen or unsubstituted alkyl or cycloalkyl. The starting materials are pyrazolecarboxylic acids of formula (II). Some compounds of formula (II) are items of commerce, and others are known in the literature. Where they are not known they may be prepared according to one or more of the methods that are available in the art, such as those discussed in part 2 below.

Scheme 1



Step (a)

The carboxylic acid of formula (II) is converted to the corresponding amide of formula (III) either directly or, preferably, via an acid chloride intermediate. Direct conversion may be achieved by treating a solution of the acid with excess ammonia in the presence of a coupling agent such as a carbodiimide (e.g dicyclohexylcarbodiimide or 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide) and optionally a hydroxytriazole such as HOBT or HOAT. Suitable solvents include dichloromethane and ethyl acetate. Indirect conversion may be achieved by forming an acid chloride by treatment with oxalyl chloride and *N,N*-

dimethylformamide in a suitable solvent such as dichloromethane, or with thionyl chloride. A solution of the acid chloride in a suitable solvent such as dichloromethane, tetrahydrofuran or dioxan is then treated with gaseous ammonia or aqueous ammonia to provide the amide of formula (III).

Preferably, a solution of the acid of formula (II) in dichloromethane is treated at room temperature with oxalyl chloride and a catalytic quantity of *N,N*-dimethylformamide for 2 hours. The mixture is then cooled to -20°C, excess ammonia is added, and the mixture is stirred for 2 hours at a temperature of between -20°C and room temperature.

Step (b)

When R^6 is R^{6A}, this group may be introduced in an *N*-alkylation step. The compound of formula (III) may be treated with a base such as an alkaline metal carbonate or bicarbonate, for example potassium carbonate or caesium carbonate, or a tertiary amine, for example triethylamine, *N*-ethyl-diisopropylamine or pyridine, and the appropriate chloride (R^{6A}-Cl), bromide (R^{6A}-Br), iodide (R^{6A}-I), mesylate (R^{6A}-OSO_2CH_3) or tosylate (R^{6A}-OSO_2Tol) in a suitable solvent at a temperature of between -20°C and 100°C. Suitable solvents include ethers such as tetrahydrofuran and dioxan, lower alcohols such as methanol, ethanol and butanol, ketones such as acetone and 2-butanone, *N*-methylpyrrolidinone, *N,N*-dimethylformamide and acetonitrile.

Alternatively, an alkali metal hydroxide such as sodium hydroxide or potassium hydroxide may be used as the base. Suitable solvents then include water and mixtures of water and water-miscible organic solvents.

Alternatively, an alkali metal (C_1-C_4)alkoxide such as sodium methoxide or potassium *tert*-butoxide may be used as the base. Suitable solvents then include the corresponding lower alcohols (i.e. methanol for sodium methoxide), ethers such as tetrahydrofuran and dioxan, *N*-methylpyrrolidinone, *N,N*-dimethylformamide and acetonitrile.

Stronger bases such as sodium hydride and sodium or potassium hexamethyldisilazide may also be used. Suitable solvents then include ethers such as tetrahydrofuran and dioxan, *N*-methylpyrrolidinone, and *N,N*-dimethylformamide.

The reaction may also be carried out under phase transfer conditions using aqueous sodium or potassium hydroxide as base, dichloromethane or chloroform as organic solvent, and a tetraalkylammonium chloride or hydroxide as phase transfer catalyst.

Alternatively, the transformation may be achieved using the Mitsunobu reaction (Organic Reactions 1992, 42), in which a solution of the compound of formula (III) and the appropriate alcohol R^{6A}-OH in a suitable solvent is treated with triphenylphosphine and a dialkyl azodicarboxylate such as diethyl azodicarboxylate or diisopropyl azodicarboxylate. Suitable solvents include tetrahydrofuran and dioxan. The reaction is preferably performed at a temperature of between -10°C and ambient temperature.

Preferably, the compounds of formula (III) is treated with either 1 equivalent of R^{6A}-Br and 1 equivalent of potassium carbonate in *N,N*-dimethylformamide at room temperature for 18 hours, or with 1.2 equivalents of R^{6A}-OH, 1.4 equivalents of diisopropyl azodicarboxylate and 1.4 equivalents of triphenylphosphine in tetrahydrofuran at a temperature of between 0°C and 25°C for 2 hours.

Depending on the precise choice of reagents and conditions chosen, the reaction may give the N^1- or N^2-alkylated product, or a mixture of the two. Where a mixture is produced then the individual components may be separated using conventional methods such as chromatography or fractional crystallisation.

Step (c)

Reduction of the nitro group of compounds of formula (IV) to provide the amines of formula (V) can be achieved by, for example, transfer or catalytic hydrogenation, or by a dissolving metal reduction.

For transfer hydrogenation, the nitro compound is reacted with a suitable hydrogen donor, such as ammonium formate or cyclohexene, in a polar solvent, such as tetrahydrofuran, methanol or ethanol, in the presence of a transition metal or transition metal salt catalyst, such as palladium or palladium(II) hydroxide, optionally at elevated temperature and pressure.

For catalytic hydrogenation, a solution of the nitro compound in a polar solvent, such as tetrahydrofuran, methanol or ethanol, is stirred under a hydrogen atmosphere in the presence of a transition metal or transition metal salt catalyst, such as palladium or Raney® nickel, optionally at elevated pressure. The catalyst may be in solution (homogeneous catalysis) or in suspension (heterogeneous catalysis).

For dissolving metal reduction, the nitro compound in ethanol is treated with a suitable reactive metal, such as zinc or tin, in the presence of an acid such as acetic acid or hydrochloric acid. Other reducing agents, such as tin(II) chloride, may also be used.

Preferably, a solution of the compound of formula (IV) in methanol or ethanol is treated with 10% (by weight) of 10% $Pd(OH)_2$-on-carbon and 5 equivalents of ammonium formate, and the mixture is heated at reflux for between 2 and 18 hours.

Step (d)

A solution of the pyrazolecarboxamide (V) and phosgene or an equivalent thereof, such as 1,1'-carbonyldiimidazole, trichloromethyl chloroformate or bis(trichloromethyl) carbonate, in a suitable solvent is stirred at a temperature of between ambient temperature and the boiling point of the solvent, optionally at

elevated pressure, for between 2 and 18 hours to provide the corresponding pyrazolopyrimidinedione of formula (VI). Suitable solvents include acetonitrile, dichloromethane and *N,N*-dimethylformamide. Preferably, a solution of the dione and 1 to 2 equivalents of carbonyl diimidazole in acetonitrile, *N,N*-dimethylformamide or dichloromethane is heated at a temperature of between 50°C and 80°C for 18 hours.

Step (e)

The dione of formula (VI) is treated with a large excess of a suitable chlorinating reagent such as phosphorus oxychloride ($POCl_3$) or phenylphosphonyl dichloride ($PhP(O)Cl_2$) in the presence of a tertiary amine such as *N*-ethyldiisopropylamine, *N*-methylmorpholine, triethylamine or *N,N*-dimethylaniline at elevated temperature for 8-48 hours to provide the corresponding dichloropyrazolopyrimidine of formula (VII). *N,N*-dimethylformamide can optionally be added as a catalyst. Alternatively, the dione is treated with $POCl_3$ or $PhP(O)Cl_2$ in a suitable solvent in the presence of a tetraalkylammonium chloride, such as tetraethylammonium chloride, at elevated temperature. Suitable solvents include acetonitrile and propionitrile.

Preferably, the dione is treated with 10-30 equivalents of $POCl_3$ and 3-5 equivalents of tetraethylammonium chloride in propionitrile at reflux for 4-18 hours.

Step (f)

A solution of the dichloride of formula (VII), the amine HNR^1R^2 and an excess of a tertiary amine such as *N*-ethyldiisopropylamine, *N*-methylmorpholine or triethylamine in a suitable solvent are stirred at ambient or elevated temperature for between 1 and 24 hours to provide the corresponding compound of formula (VIII). Suitable solvents include dichloromethane, dimethylsulfoxide, *N,N*-dimethylformamide, tetrahydrofuran and *N*-methylpyrrolidinone.

Alternatively, a solution of the amine HNR^1R^2 in a suitable solvent is treated with butyllithium or sodium hexamethyldisilazide at low temperature, and the

dichloride is added to the resulting solution. Suitable solvents include tetrahydrofuran, dioxan and *N*-methylpyrrolidinone.

Preferably, either the dichloride is treated with 3-5 equivalents of the amine HNR^1R^2 and optionally 3-5 equivalents of *N*-ethyldiisopropylamine in dichloromethane, dimethylsulfoxide or a mixture of dimethylsulfoxide and *N*-methylpyrrolidinone at 20-90°C for 1-18 hours, or a solution of 2-4 equivalents of HNR^1R^2 in tetrahydrofuran is treated with an equimolar amount of butyllithium or sodium hexamethyldisilazide, 1 equivalent of the dichloride is added, and the mixture is stirred at a temperature of between 0°C and room temperature for between 2 and 3 hours.

It will be appreciated that any functional groups that are substituents on R^1, and particularly any primary or secondary amine groups, may need to be protected in order to allow this reaction to proceed successfully. Suitable protecting groups are well known in the art, and are described in, for example, "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene, T. W. and Wutts, P. G. M., 3rd edition, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 1999. Examples of protecting groups for primary and secondary amines include *tert*-butyloxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBZ or Z) and 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc) groups. Carboxylic acids may be protected as their methyl, ethyl, benzyl or *tert*-butyl esters. Alcohols may be protected as ester or ether derivatives.

Step (g)

A solution of the monochloride (VIII) and the amine HNR^3R^4 in a suitable dipolar aprotic solvent are stirred at elevated temperature for between 1 and 24 hours to provide the corresponding compound of formula (I). Suitable solvents include dimethylsulfoxide, *N,N*-dimethylformamide and *N*-methylpyrrolidinone. An excess of a tertiary amine such as *N*-ethyldiisopropylamine, *N*-methylmorpholine or triethylamine and/or a fluoride source such as caesium fluoride or tetraethylammonium fluoride may optionally be included. It is sometimes necessary to perform the reaction at elevated pressure in a closed vessel, particularly when the amine HNR^3R^4 or the solvent is volatile.

Alternatively, the reaction may be carried out under microwave irradiation.

Preferred conditions are:

the monochloride is treated with 3-5 equivalents of the amine HNR^3R^4 and optionally with 3-5 equivalents of *N*-ethyldiisopropylamine in dimethylsulfoxide or *N*-methylpyrrolidinone, optionally in a sealed vessel, at 80-125°C for 12-18 hours; or

the monochloride is treated with 3-5 equivalents of the amine HNR^3R^4 and 1 equivalent of caesium fluoride in dimethylsulfoxide or *N*-methylpyrrolidinone, optionally in a sealed vessel, at 100-120°C; or

the monochloride is treated with 3-5 equivalents of the amine HNR^3R^4 and optionally with 3-5 equivalents of *N*-ethyldiisopropylamine and/or optionally in the presence of caesium fluoride or tetraethylammonium fluoride in *N*-methyl-pyrrolidinone under microwave irradiation for 40 minutes.

It will be appreciated that, as for step (f) above, any functional groups in $-NR^3R^4$, and particularly any primary or secondary amine groups, may need to be protected in order to allow this reaction to proceed successfully.

In some cases, it is possible to perform the transformations of steps (f) and (g) as a "one-pot" operation, i.e. without isolating the monochloride of formula (VIII). The compound of formula (VII) is treated with the amine HNR^1R^2, as described in step (f), then the amine HNR^3R^4 is added to the mixture and the reaction is carried forward as described in step (g).

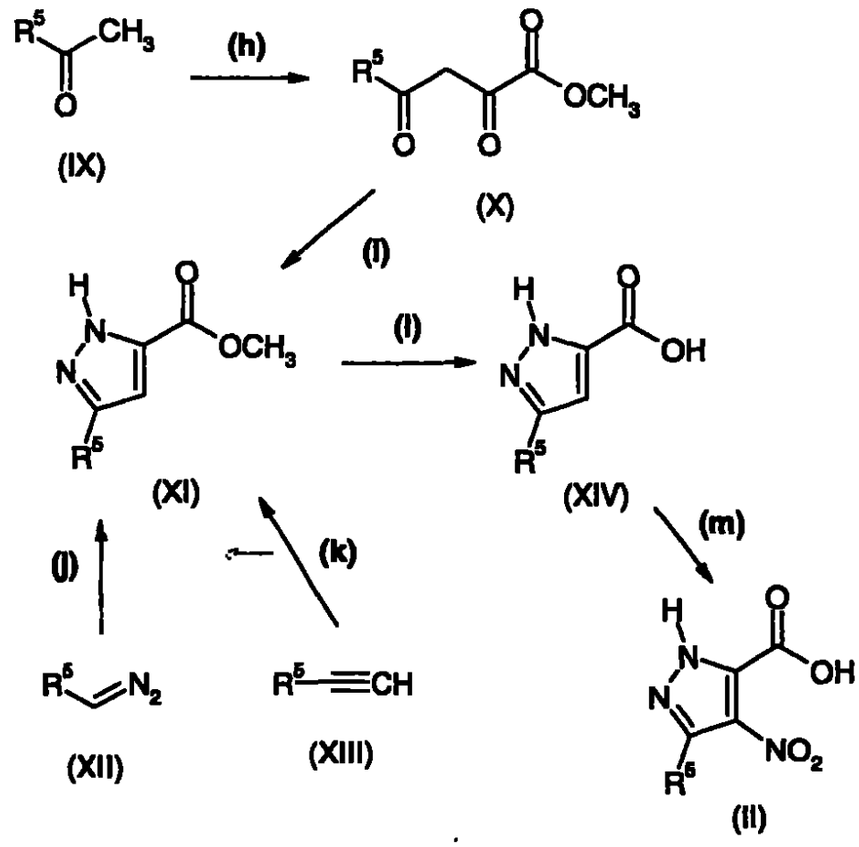
When one or more protecting groups have been used in the course of the synthesis, there will be a final deprotection protocol to unmask the functional groups of the target compound. This protocol may be a single operation or may proceed in several steps. It may also be combined with the preceding synthetic manipulation.

Deprotection is well known in the art, as described in "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene, T. W. and Wutts, P. G. M., 3rd edition, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 1999. For example, *tert*-butyloxycarbonyl-protected amines and *tert*-butyl esters of carboxylic acids may be deprotected by treatment with acids such as trifluoroacetic acid or anhydrous hydrogen chloride in a suitable solvent, benzyloxycarbonyl-protected amines and benzyl esters of carboxylic acids may be deprotected by catalytic hydrogenolysis, 9-fluorenylmethyloxycarbonyl-protected amines may be deprotected by treatment with piperidine, and methyl and ethyl esters of carboxylic acids may be deprotected by treatment with an alkali metal hydroxide.

Preferably, *tert*-butyloxycarbonyl and *tert*-butyl protecting groups are removed by treatment with trifluoroacetic acid in dichloromethane at room temperature for between 1 and 18 hours, or, for *tert*-butyloxycarbonyl protecting groups, by treatment with excess hydrogen chloride in dioxan at room temperature for 18 hours. Benzyl protecting groups are preferably removed by hydrogenation at 60psi in the presence of $Pd(OH)_2$ in ethanolic hydrogen chloride at room temperature for 18 hours.

2. Scheme 2 summarises two methods, the Knorr and the Pechmann syntheses, available for the synthesis pyrazolecarboxylic acids of formula (II). Other methods known in the art may also be used.

Scheme 2



Step (h)

The 1,3-diketones of formula (X) that are the starting materials for the Knorr pyrazole synthesis can be prepared from the corresponding methyl ketones of formula (IX) using a crossed Claisen condensation. The methyl ketone of formula (IX) is reacted with dimethyl oxalate in a suitable solvent in the presence of a suitable base. Suitable solvents include ethers, such as tetrahydrofuran. Suitable bases include sodium hydride, potassium *tert*-butoxide and lithium diisopropylamide. Alternatively, sodium methoxide may be used as the base and methanol as the solvent.

Step (I)

The 1,3-diketone of formula (X) may be reacted with hydrazine to give a pyrazole of formula (XI) following the well known methodology of the Knorr pyrazole synthesis.

It will be appreciated that substituted hydrazines $R^{6A}NHNH_2$ may also be used in the Knorr pyrazole synthesis to provide analogues of the compounds of formula (XI) which are *N*-alkylated. A mixture of N^1- and N^2-alkylated product is normally produced and the individual components may be separated using conventional methods such as chromatography or fractional crystallisation. Hydrolysis and nitration according to the methods described for steps (l) and (m) below, followed by amide formation according to the method described in part 1, step (a), above, then provides the compounds of formula (IV) without the need for the alkylation reaction of part 1, step (b).

Step (j)

In this variant of the Pechmann pyrazole synthesis, a diazo compound of formula (XII) is reacted with methyl propiolate to provide a pyrazole of formula (XI). The diazo compounds of formula (XII) can be prepared by known methods, such as from the corresponding primary amine $R^5CH_2NH_2$ via an *N*-arylsulfonyl-*N*-nitroso derivative.

Step (k)

In this alternative variant of the Pechmann pyrazole synthesis, an acetylene of formula (XIII) is reacted with methyl diazoacetate to provide a pyrazole of formula (XI).

Step (l)

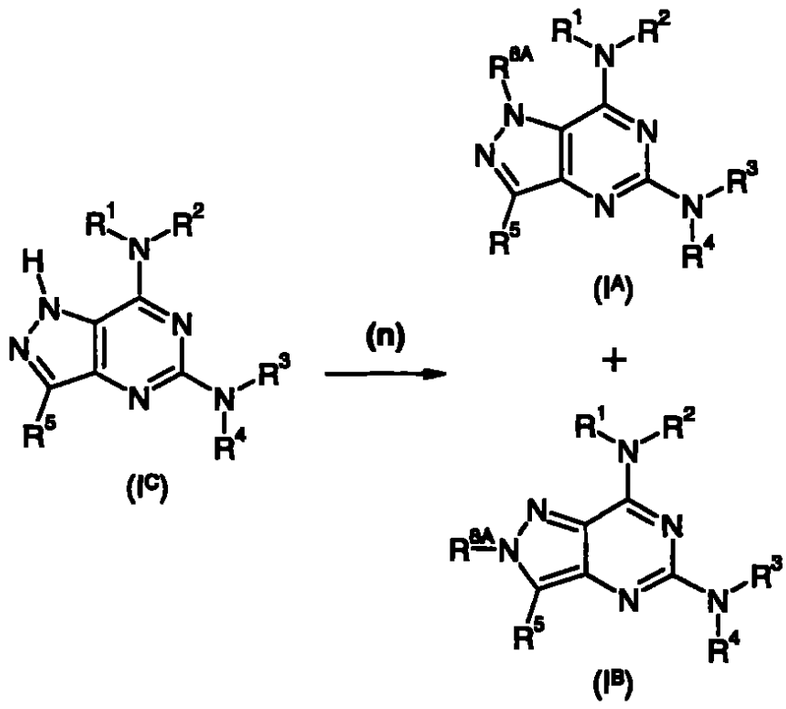
Hydrolysis of the ester of the compounds of formula (XI) then provides the compounds of formula (XIV). The conversion may conveniently be accomplished by treating the compound of formula (XI) with an alkaline metal hydroxide such as lithium hydroxide, sodium hydroxide or potassium hydroxide in a suitable solvent at a temperature of between about 10°C and the boiling point of the solvent. Suitable solvents include water, methanol, ethanol and mixtures of water with methanol, ethanol, tetrahydrofuran and dioxan.

Step (m)

The nitration of pyrazoles is well known. The compounds of formula (XIV) are treated with a nitrating agent such as nitric acid or a mixture of nitric acid and sulphuric acid to provide the compounds of formula (II).

3. Scheme 3 provides a variation to the synthetic route of Scheme 1 that is applicable to the synthesis of compounds of formula (I) wherein R^6 is R^{6A}, in which this group is introduced in the final step.

Scheme 3



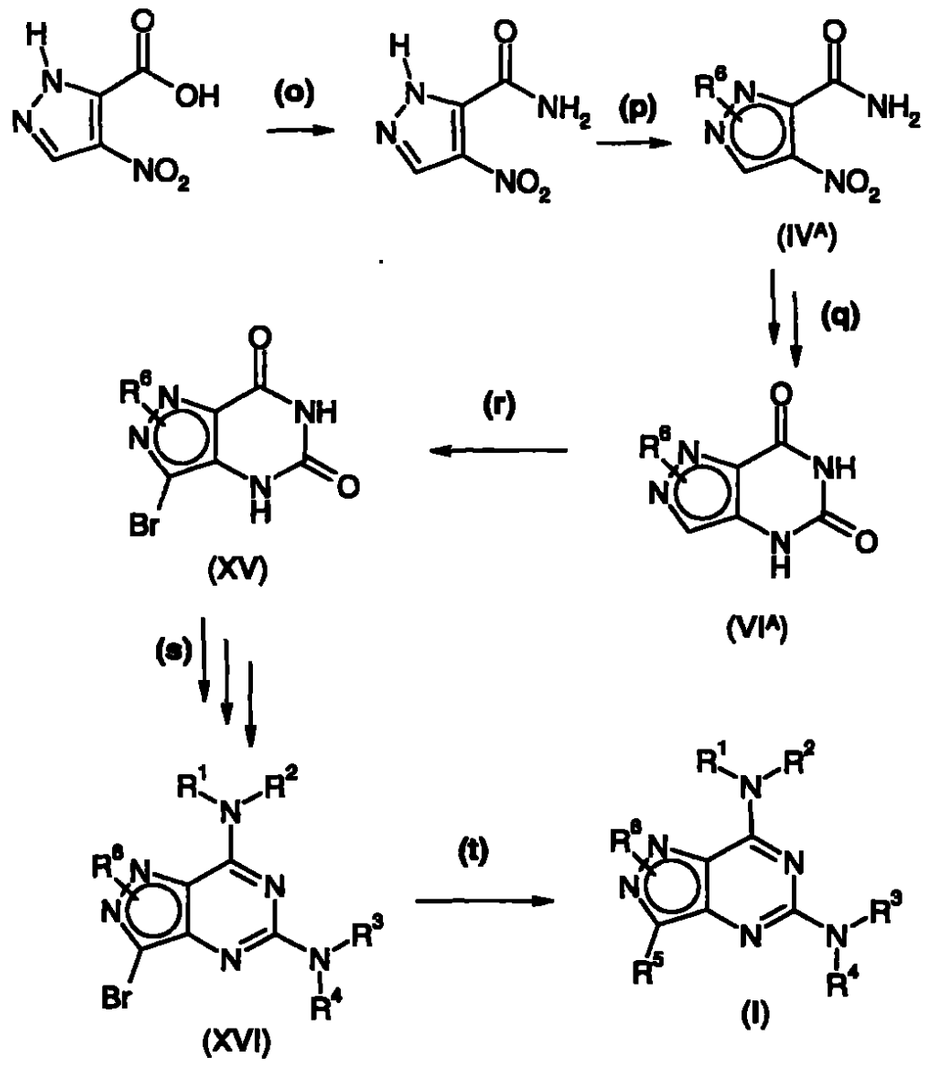
Step (n)

Compounds of formula (I^C), i.e. compounds of formula (I) wherein R^6 is hydrogen, can be converted to the N-alkylated compounds of formulae (I^A) and (I^B) following the methods described in part 1, step (b), above. When the reaction gives a mixture of the two products (I^A) and (I^B), these can be separated using standard techniques. The use of more reactive alkylating agents tends to promote the formation of the N^2-substulituted compounds of formula (I^B).

4. The methodology of Schemes 1 and 2 is generally applicable to the synthesis of compounds of formula (I) wherein R^5 is hydrogen or unsubstituted alkyl or cycloalkyl. It may also be applied to the synthesis of other compounds of formula (I) provided that any functional groups in R^5 are compatible with the chemical manipulations involved. For example, polyfluoroalkyl and perfluoroalkyl groups are likely to be compatible, as are ether functional groups, particularly if remote from the pyrazolopyrimidine nucleus. In some cases, however, it may be desirable or necessary to introduce or elaborate R^5 at an intermediate stage in the overall synthesis. Representative methods are described below in Schemes 4 to 11. It will be appreciated that many of the transformations could be performed at points in the overall synthesis other than those illustrated.

Scheme 4 summarises a synthetic route for the synthesis of compounds of formula (I) in which the group R^5 is introduced in the final step by a cross-coupling reaction. The method is particularly suited to instances of R^5 that are branched or unsaturated at the point of attachment to the pyrazolopyrimidine nucleus. Saturated alkyl and cycloalkyl groups may also be obtained following this method by introducing them as their alkenyl and cycloalkenyl analogues and then reducing the unwanted double bond in a subsequent catalytic hydrogenation step.

Scheme 4



Step (o)

Commercially available 4-nitro-(2*H*)-pyrazole-3-carboxylic acid is converted to 4-nitro-(2*H*)-pyrazole-3-carboxamide following the methods described in part 1, step (a), above.

Step (p)

The compounds of formula (IV^A), i.e. compounds of formula (IV) wherein R^5 is hydrogen, are obtained following the methods described in part 1, step (b), above.

Step (q)

The compounds of formula (VI^A), i.e. compounds of formula (VI) wherein R^5 is hydrogen, are obtained in two steps following the methods described in part 1, steps (c) and (d), above

Step (r)

The compounds of formula (VI^A) may be brominated to provide the corresponding compounds of formula (XV) by treatment with N-bromosuccinimide in *N,N*-dimethylformamide at elevated temperature, or with bromine and excess sodium acetate in acetic acid at reflux. Preferably the compound of formula (VI^A) is treated with N-bromosuccinimide in *N,N*-dimethylformamide at 50°C for 18 hours.

Step (s)

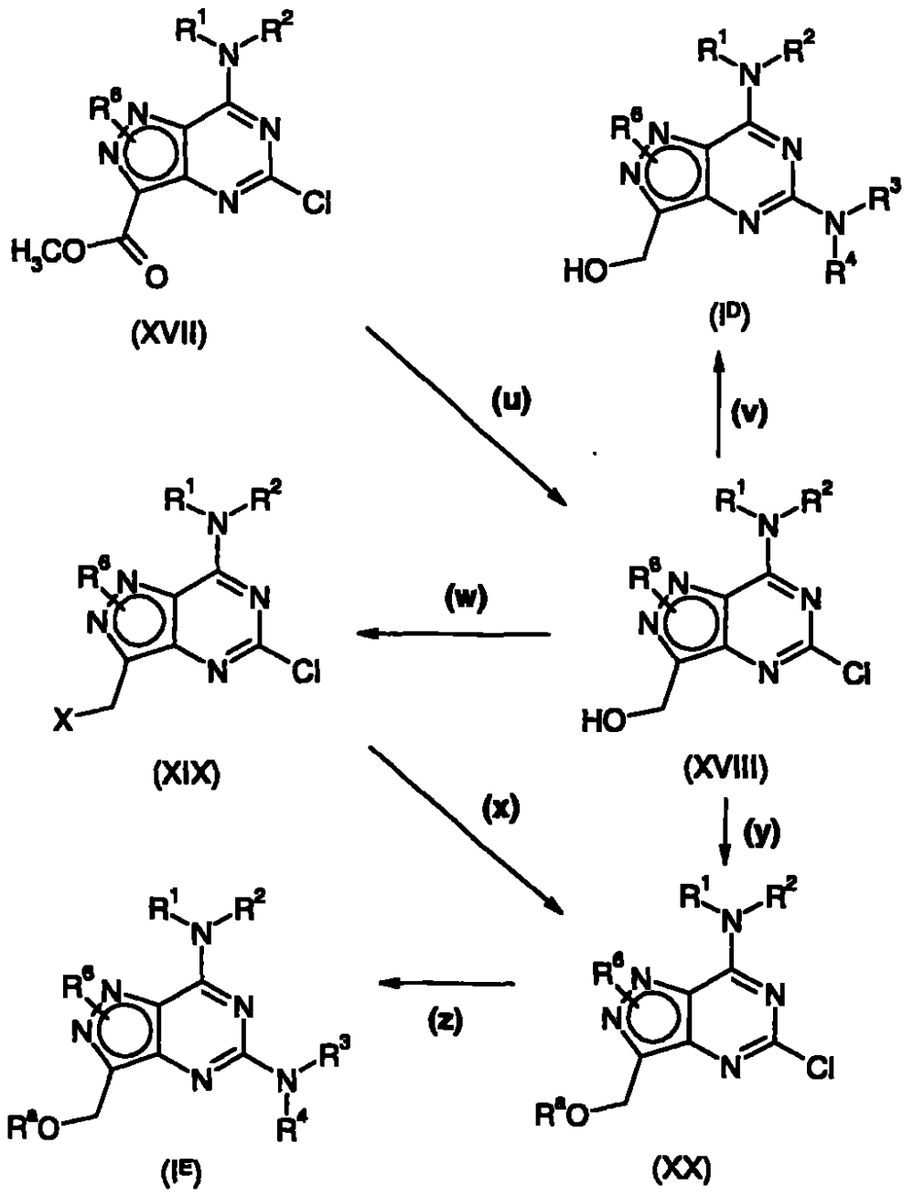
The compounds of formula (XVI) are obtained following the methods described in part 1, steps (e), (f) and (g), above.

Step (t)

The compounds of formula (XVI) may be coupled to a suitable reagent R^5-M, where M is a metal, a metal derivative or a boron derivative such as: lithium (M = Li); halomagnesium, particularly chloromagnesium, bromomagnesium and iodomagnesium (M = ClMg, BrMg and IMg); halozinc, particularly chlorozinc, bromozinc and iodozinc (M = ClZn, BrZn and IZn); trialkyltin, for example tri-*n*-butyltin (M = *n*-Bu_3Sn); dialkylboron, for example diethylboron (M = Et_2B); and dialkoxyboron, for example dimethoxyboron (M = $(H_3CO)_2B$). The reaction is generally carried out in the presence of a transition metal catalyst such as a palladium or nickel, or derivatives thereof, and may additionally call for the use of a base such as potassium carbonate, caesium fluoride or triethylamine. Representative coupling methods include the "Suzuki" and "Stille" protocols, which are described in detail in "Metal-Catalysed Cross-Coupling Reactions", F. Diederich (ed.), Wiley-VCH, 1998 (and references cited therein).

5. Scheme 5 summarises synthetic routes that are particularly useful for the preparation of compounds of formula (I) wherein R^5 is hydroxymethyl, alkoxymethyl, haloalkoxymethyl or cycloalkoxymethyl. In Scheme 5, X represents a leaving group such as a chlorine, bromine or iodine atom or an alkyl, aryl or perfluoroalkylsulfonate group (for example a methanesulfonate, toluenesulfonate or trifluoromethanesulfonate group), and R^8 represents an alkyl, cycloalkyl or haloalkyl group.

Scheme 5



Step (u)

The reduction of the esters of formula (XVII) to provide the primary alcohols of formula (XVIII) can be achieved using a metal hydride reagent such as lithium aluminiumhydride, lithium borohydride, lithium triethylborohydride or diisobutylaluminium hydride (DIBAL) in a suitable solvent at a temperature of less than 0°C. Suitable solvents include hydrocarbons such as pentane, hexane and toluene, ethers such as tetrahydrofuran, and mixtures thereof. Alternatively, the ester can be reduced by hydrogenation over a copper chromite catalyst at elevated temperature and pressure. Preferably, the ester is treated with 8-10 equivalents of DIBAL in tetrahydrofuran at a temperature of between -78°C and -5°C for 15 minutes to 1 hour.

The esters of formula (XVII) can be prepared according to the methods described in part 6, below.

Step (v)

Compounds of formula (I^D), i.e. compounds of formula (I) wherein R^5 is hydroxymethyl, may be obtained from the alcohols of formula (XVIII) following the methods of part 1, step (g).

Step (w)

Compounds of formula (XIX) wherein X is Br may be prepared from the alcohols of formula (XVIII) by treatment with hydrogen bromide or a mixture of triphenylphosphine and bromine, tetrabromomethane or *N*-bromosuccinimide, optionally in the presence of pyridine, in a suitable solvent such as diethyl ether, dichloromethane or propionitrile. Preferably the alcohol is treated with triphenylphosphine and tetrabromomethane in dichloromethane at room temperature for 1 hour.

Compounds of formula (XIX) wherein X is Cl may be prepared from the alcohols of formula (XVIII) by treatment with thionyl chloride, phosphorus trichloride or a mixture of triphenylphosphine and *N*-chlorosuccinimide in a suitable solvent such

as dichloromethane. Preferably the alcohol is treated with excess thionyl chloride in dichloromethane for 2-18 hours.

Compounds of formula (XIX) wherein X is I may be prepared from the corresponding bromide or chloride by treatment with sodium iodide.

Compounds of formula (XIX) wherein X is an alkylsulfonate, arylsulfonate or perfluoroalkylsulfonate may be prepared from the alcohols of formula (XVIII) by treatment with a sulfonyl chloride or anhydride, such as methanesulfonyl chloride (mesyl chloride), toluenesulfonyl chloride (tosyl chloride) or trifluoromethanesulfonic anhydride (triflic anhydride), in the presence of a tertiary amine such as triethylamine, *N*-ethyldiisopropylamine or *N*-methylmorpholine, in a suitable solvent, for example dichloromethane. Alternatively, pyridine may be used as solvent, in which case there is no need for the use of a tertiary amine.

Step (x)

Compounds of formula (XX) may be obtained by treating the corresponding compounds of formula (XIX) with a sodium or potassium alkoxide, $NaOR^a$ or KOR^a. Alternatively, the compounds of formula (XIX) may be treated with an excess of the alcohol R^aOH and a catalyst such as silver tetrafluoroborate ($AgBF_4$). Suitable solvents include acetonitrile, *N*-methylpyrrolidinone and *N,N*-dimethylformamide. Alternatively, the alcohol R^aOH may be used as solvent provided that it can be removed easily after the reaction, for example by evaporation.

Preferably, a compound of formula (XIX) wherein X is Cl or Br is treated with an excess of $NaOR^a$ in *N,N*-dimethylformamide or R^aOH at room temperature for between 30 minutes and 72 hours.

Step (y)

Compounds of formula (XX) may also be obtained from the primary alcohols of formula (XVIII) by reaction with an alkylating agent R^a-X, using methods analogous to those discussed in part (y) above. Thus a solution of the alcohol

of formula (XVIII) in a suitable solvent, for example *N,N*-dimethylformamide or acetonitrile, may be treated with a strong base such as sodium hydride to form the sodium alkoxide, and then with the alkylating agent R^a-X.

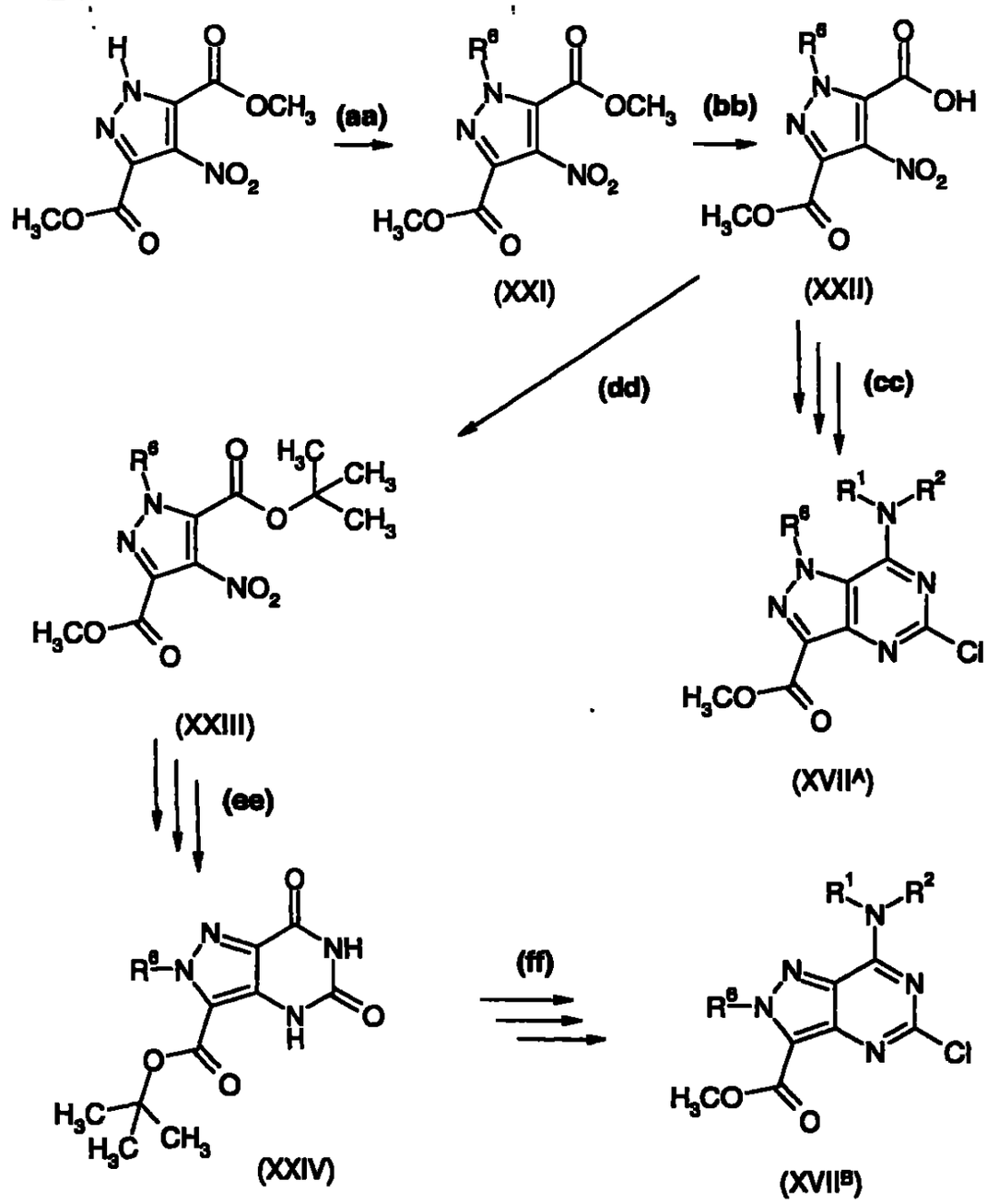
It will be appreciated that this transformation may also be carried out using the primary alcohols of formula (I^D) as starting materials, which transformation leads to the production of compounds of formula (I^E).

Step (z)

Compounds of formula (I^E), i.e. compounds of formula (I) wherein R^5 is R^aOCH_2-, may be obtained from the alcohols of formula (XX) following the methods of part 1, step (g).

6. The esters of formula (XVII^A), i.e. compounds of formula (XVII) wherein R^6 is attached at the N^1-position, and of formula (XVII^B), i.e. compounds of formula (XVII) wherein R^6 is attached at the N^2-position, can be prepared according to the methods summarised in Scheme 6.

Scheme 6



Step (aa)

Dimethyl 4-nitropyrazole-3,5-dicarboxylate, which is readily prepared according to the method described in published international patent application WO00/24745 (see preparation 2, page 48), can be N-alkylated according to the methods described in part 1, step (b), above. It will be appreciated that the sensitivity of the ester groups to hydrolysis and trans-esterification means that alkali metal hydroxides and alkoxides (other than methoxides) cannot be used

as bases, and water and alcohols (other than methanol) cannot be used as a solvents or cosolvents.

Because the two nitrogen atoms of the pyrazole are equivalent, a single alkylation product is obtained.

Step (bb)

Selective hydrolysis of the diesters of formula (XXI) with one equivalent of alkali metal hydroxide according to the method of Chambers *et al.* (J. Org. Chem. 50, 4736-4738, 1985) cleaves the ester adjacent to the substituted nitrogen to provide the monoacids of formula (XXII).

Preferably, the diester is treated with 1 equivalent of potassium hydroxide in methanol at room temperature for 18 hours.

Step (cc)

Compounds of formula (XVII^A), i.e. compounds of formula (XVII) wherein R^6 is attached at the N^1-position of the pyrazolopyrimidine, may be obtained from the compounds of formula (XXII) following the methods of part 1, steps (b) to (f).

The introduction of the $-NR^1R^2$ group is preferably achieved by treating the corresponding dichloride with 3-5 equivalents of HNR^1R^2 in dimethylsulfoxide at 30°C for 1 hour.

Step (dd)

The compounds of formula (XXIII) may be prepared by treating the monoacids of formula (XXII) with *tert*-butyl acetate or isobutene in the presence of a mineral acid.

Step (ee)

Hydrolysis of the methyl ester of the compounds of formula (XXIII) according to the methods described in part 2, step (l), above, followed by elaboration of the

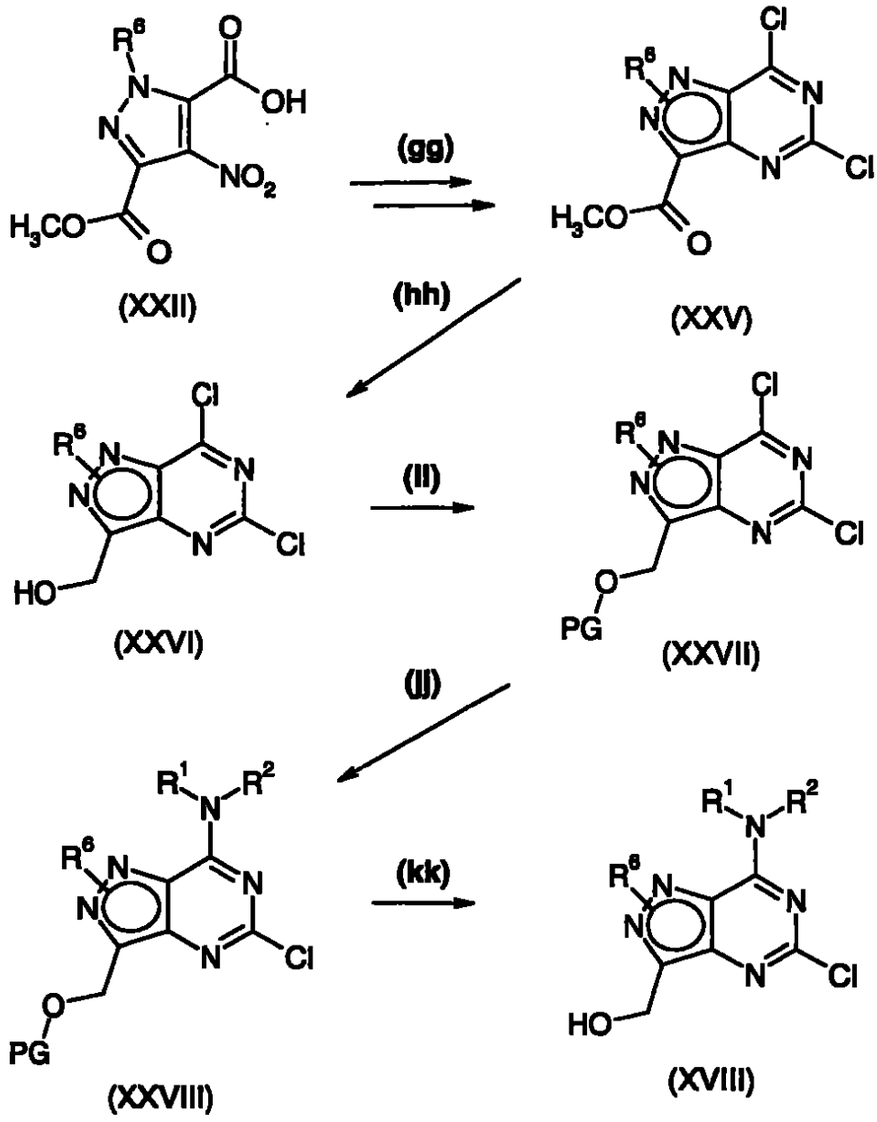
resulting monoacid following the methods of part 1, steps (a) to (d), above, provides the N^2-substituted pyrazolopyrimidine-5,7-diones of formula (XXIV).

Step (ff)

The *tert*-butyl ester of the compounds of formula (XXIV) is cleaved by treatment with acid such as trifluoroacetic acid or a solution of hydrogen chloride in a suitable solvent such as dioxan. The resulting carboxylic acid is converted to the methyl ester using any of the methods well known in the art, such as by formation of the acid chloride using oxalyl chloride or thionyl chloride followed by treatment with methanol, or by treatment with methanol and a carbodiimide. The methyl ester is then carried forward as described in part 1, steps ((e) and (f) above, to provide the compounds of formula (XVII^B).

7. The synthetic route illustrated in Scheme 6 can be low-yielding in cases where the amine HNR^1R^2 is only weakly nucleophilic, such as when R^1 is a pyrimidine or pyrazine ring. In these cases, it is necessary to reduce the ester group prior to the introduction of the $-NR^1R^2$ group, as illustrated in Scheme 7.

Scheme 7



Step (gg)

Compounds of formula (XXV) may be obtained from the compounds of formula (XXII) following the methods of part 1, steps (b) to (e), above.

Step (hh)

Compounds of formula (XXVI) may be obtained from the compounds of formula (XXV) following the methods of part 5, step (v), above.

Step (ll)

The primary alcohol is then protected to give compounds of formula (XXVII), wherein PG is an alcohol protecting group. A preferred protecting group is a trialkylsilyl group, particularly a *tert*-butyldimethylsilyl group. Preferably, the alcohol is treated with 1.1 equivalents of *tert*-butyldimethylsilyl chloride and 1.1 equivalents of imidazole in dichloromethane at room temperature for 18 hours.

Step (ll)

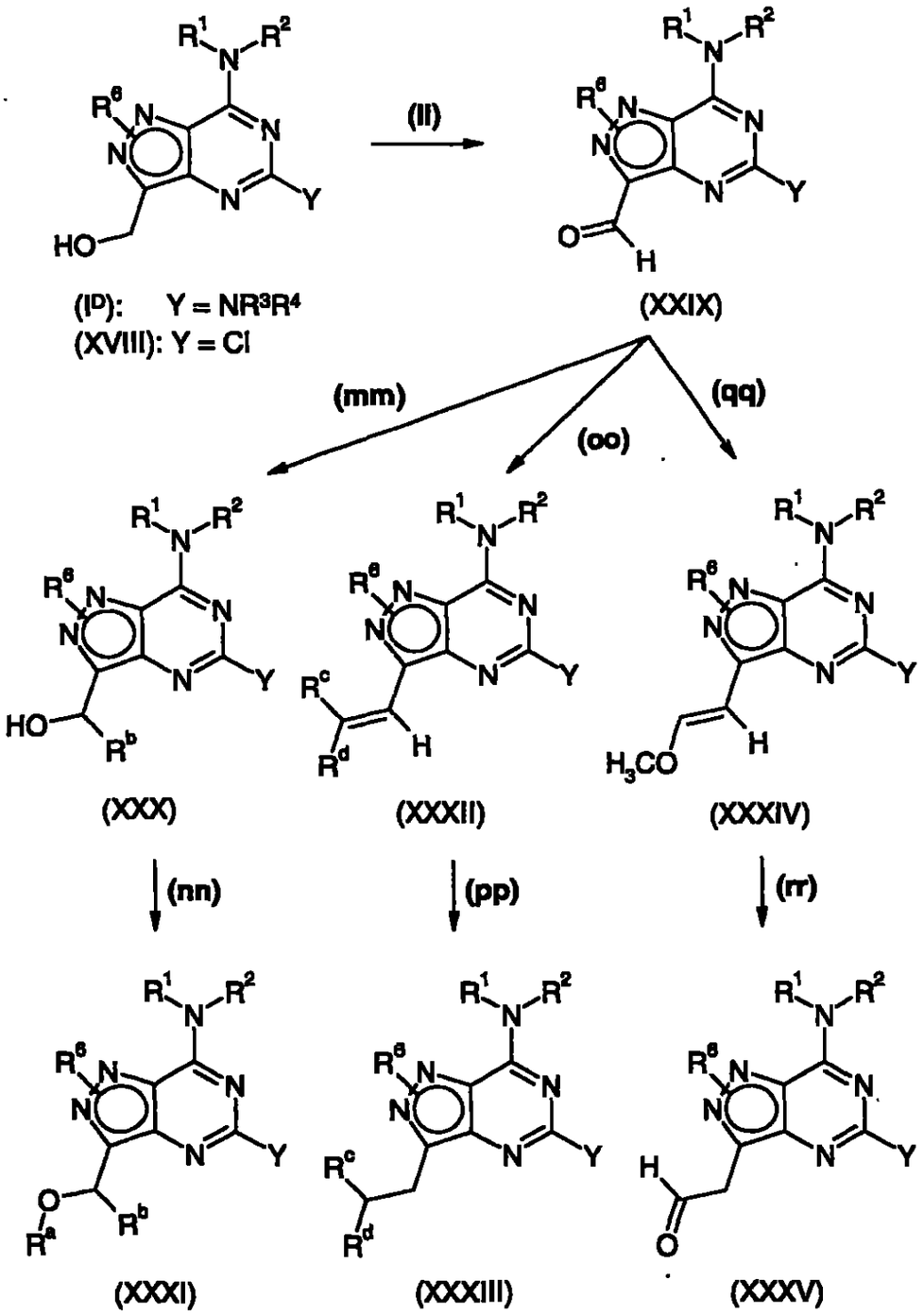
Compounds of formula (XXVIII) may be obtained from the compounds of formula (XXVII) following the methods of part 1, step (f), above.

Step (kk)

The compounds of formula (XXVIII) are deprotected to provide the primary alcohols of formula (XVIII) using appropriate conditions. When PG is a trialkylsilyl group it may be removed by treatment with a fluoride salt, such as tetrabutylammonium fluoride, or with hydrogen chloride in methanol. Preferably, when PG is a *tert*-butyldimethylsilyl group it is removed by treatment with 2 equivalents of tetrabutylammonium fluorie in tetrahydrofuran at room temperature for 18 hours, or with hydrogen chloride in methanol at room temperature for 18 hours.

8. The alcohols of formula (XVIII) and (I^D) can be oxidised to the corresponding aldehydes of formula (XXIX), which are particularly versatile intermediates in the preparation of compounds of formula (I). Some representative transformations are shown in Scheme 8. Unless otherwise indicated, in schemes 8 to 11 Y is either Cl or $-NR^3R^4$, and may preferably be Cl.

Scheme 8



Step (II)

The oxidation of the alcohols of formula (XIX) can be achieved using a chromium(VI) reagent such as pyridinium chlorochromate, an activated dimethylsulfoxide reagent as in the Swern oxidation protocol, a hypervalent iodine reagent such as the Dess-Martin periodinane, or a combination of tetra-n-

propylammonium perruthenate and *N*-methylmorpholine-*N*-oxide in a suitable solvent at a temperature of between 0°C and ambient temperature. Suitable solvents include dichloromethane.

A preferred reagent is the Dess-Martin periodinane.

In principle, the aldehydes of formula (XXIX) may also be prepared from the corresponding esters by reduction with DIBAL at low temperature, but in practice it is very difficult to stop the reduction at the aldehyde stage, and the primary alcohol is generally the major product.

Step (mm)

Reaction of the aldehydes of formula (XXIX) with a Grignard reagent R^bMgHal, where R^b is an alkyl or cycloalkyl group and Hal is Cl, Br or I, or with an organolithium reagent R^bLi, provides the secondary alcohols of formula (XXX).

The compounds of formula (XXX) wherein Y is NR^3R^4 are themselves compounds of formula (I) wherein R^5 is alkyl substituted with a hydroxyl group.

Step (nn)

The compounds of formula (XXX) may be carried forward as discussed in part 5 above for the primary alcohol analogues. For example, they may be alkylated to provide the compounds of formula (XXXI) following the methods described in part 5, steps (x) and (y), or part 5, step (z), above.

Another possibility, not illustrated in Scheme 8, is to oxidise the secondary alcohol using the methods of step (ll) to obtain a ketone, which may be further elaborated in a manner analogous to the aldehydes of formula (XXIX).

Step (oo)

Using the Wittig reaction methodology, the aldehydes of formula (XXIX) may be treated with a phosphorane reagent $Ph_3P{:}C(R^c)R^d$, where R^c and R^d are

hydrogen, alkyl or cycloalkyl, to provide compounds of formula (XXXII), in which there is a double bond adjacent to the pyrazolopyrimidine nucleus.

Analogous compounds may also be prepared from the alcohols of formula (XXX) when R^a is $CH(R^c)R^d$ by acid-catalysed dehydration, or by base-catalysed elimination from the corresponding chloride or mesylate.

Step (pp)

If not required in the final product, the double bond in compounds of formula (XXXII) may be reduced by catalytic hydrogenation.

Step (qq)

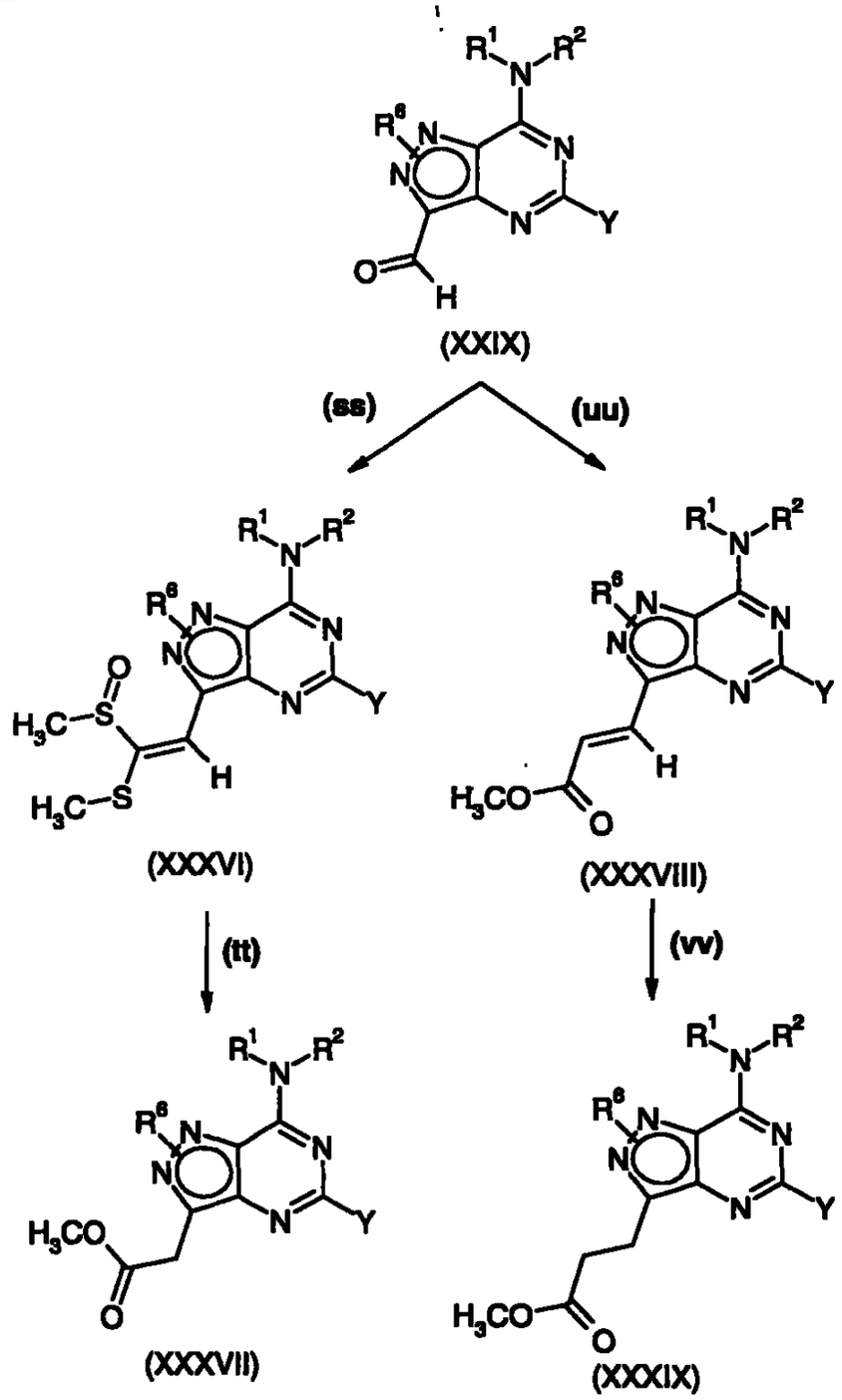
The use of (methoxymethylene)triphenylphosphorane in the Wittig reaction of step (oo) provides the enol ethers of formula (XXXIV).

Step (rr)

The enol ethers of formula (XXXIV) may be hydrolysed in acid solution to provide the aldehydes of formula (XXXV). These may then be elaborated in the same ways as discussed above for the aldehydes of formula (XXIX).

9. The aldehydes of formula (XXIX) can also be homologated to provide esters, as illustrated in Scheme 9. The esters so obtained can then be elaborated to provide compounds of formula (I) following the methods outlined in parts 5 and 8 above.

Scheme 9



Step (ss)

The aldehydes of formula (XXIX) are treated with methyl methylmercaptomethyl sulfoxide ($CH_3SCH_2S(O)CH_3$) and triton B in tetrahydrofuran to give intermediates of formula (XXXVI).

Step (tt)

The intermediates of formula (XXXVI) are treated with methanol and acetyl chloride to provide the ester of formula (XXXVII).

Step (uu)

The aldehydes of formula (XXIX) can be converted to the acrylate ester of formula (XXXVIII) by reaction with a phosphorus reagent following the protocols of the Wittig, Horner or Wadsworth-Horner-Emmons reactions. The reagent is prepared by treating a triphenylphosphonium salt $Ph_3P^+CH_2CO_2CH_3.X^-$ (Wittig), a phosphine oxide $Ph_2P(O)CH_2CO_2CH_3$ (Horner), or a phosphonate $(EtO)_2P(O)CH_2CO_2CH_3$ (Wadsworth-Horner-Emmons), with a base such as butyllithium, a lithium dialkylamide or an alkaline metal alkoxide, in a suitable solvent such as tetrahydrofuran.

The method is not limited to the preparation of α-unsubstituted acrylate esters. The use of an alkyl-substituted phosphorus reagent such as $Ph_3P^+CH(R)CO_2CH_3.X^-$ or the equivalent phosphine oxide or phosphonate, wherein R is alkyl, gives access to the corresponding α-alkyl acrylate derivative.

The conversion of the aldehydes of formula (XXIX) to acrylate esters of formula (XXXVIII) can also be achieved by reaction with a malonate derivative following the method of the Knoevenagel condensation.

Step (vv)

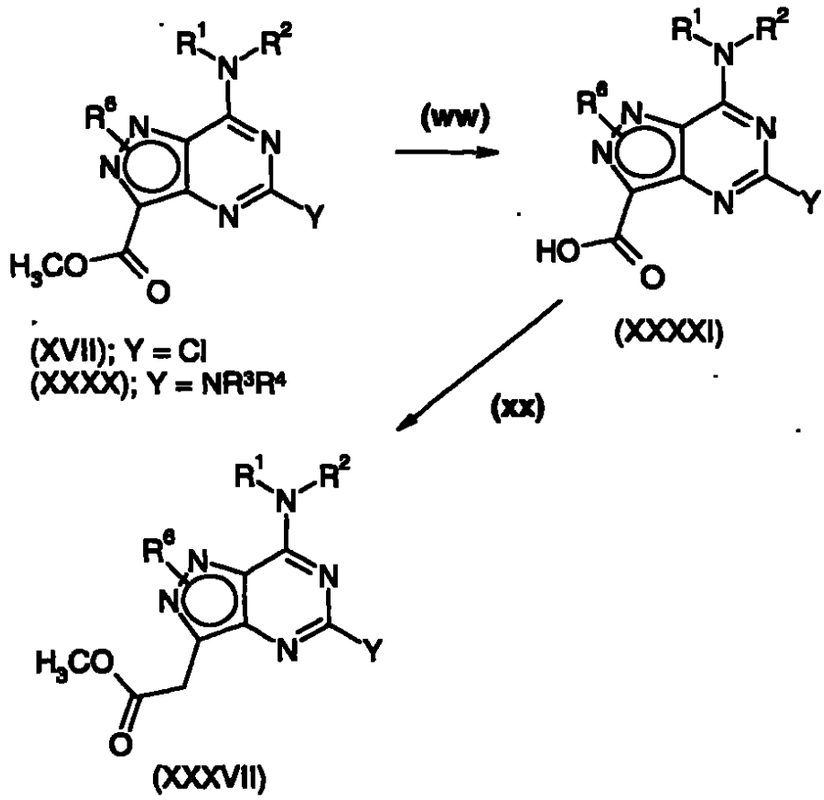
The reduction of the carbon-carbon double bond of (XXXVIII) to give the compounds of formula (XXXIX) can be accomplished by catalytic hydrogenation using molecular hydrogen in the presence of a transition metal catalyst such as palladium, platinum or nickel.

The acrylates of formula (XXXVIII) can also be treated with alkylcopper reagents to give analogues of the compounds of formula (XXXIX) in which an alkyl substituent is introduced on the carbon atom adjacent to the pyrazolopyrimidine

ring system, or with a sulphonium ylid or a carbene equivalent to give a 2-(pyrazolopyrimidinyl)-cyclopropane-1-carboxylate derivative.

10. The homologated esters of formula (XXXVII) can also be prepared by the method illustrated in Scheme 10.

Scheme 10



Step (ww)

The methyl esters of formulae (XVII) and (XXXX) may be hydrolysed to provide the acids of formula (XXXXI) following the methods of part 2, step (n), above. (The esters of formula (XXXX) may be obtained from the esters of formula (XVII) following the methods of part 1, step (g) above.)

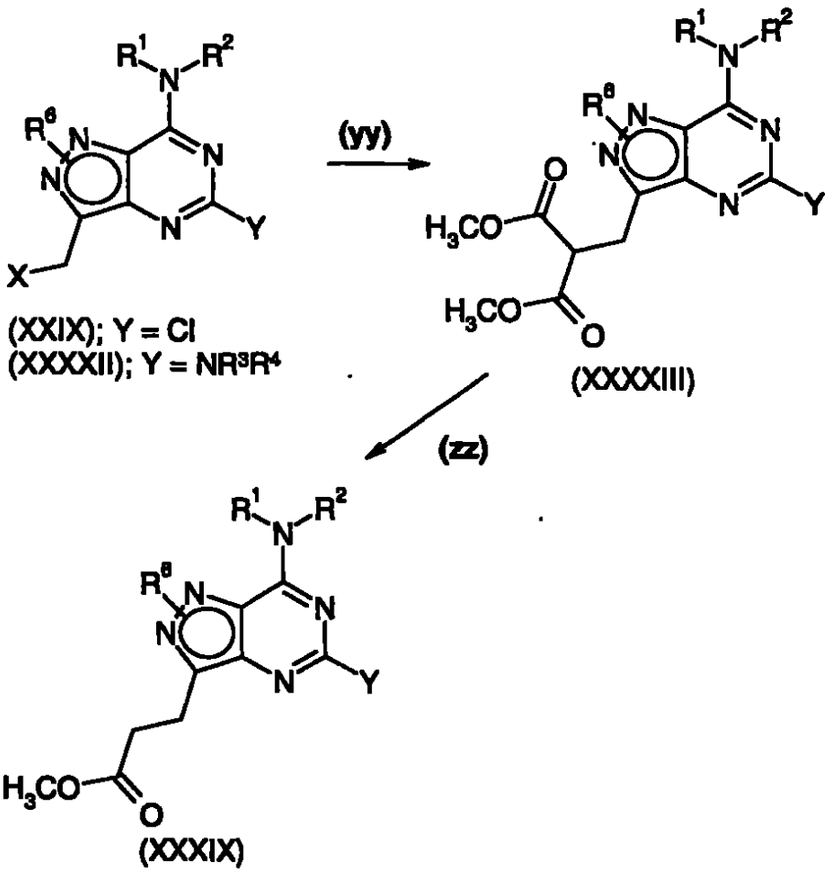
Step (xx)

The acids of formula (XXXXI) may be homologated following the methods of the Arndt-Eistert reaction. The carboxylic acid is converted to a reactive intermediate such as the acid chloride (by reaction with oxalyl chloride) or a

mixed anhydride (by reaction with isobutyl chloroformate). The intermediate is reacted with diazomethane to provide an α-diazoketone. This is treated with silver oxide in the presence of methanol to give the homologated ester of formula (XXXVII).

11. The homologated esters of formula (XXXIX) can also be prepared by the method illustrated in Scheme 11.

Scheme 11



Step (yy)

The chlorides of formulae (XXIX) and (XXXXII) are reacted with a dialkyl malonate $(CH_3O_2C)_2CH_2$ and a base in a suitable solvent. Typically, the base is an alkaline metal alkoxide such as sodium ethoxide or potassium *tert*-butoxide, and the solvent is an alcohol such as methanol or ethanol, or an ether such as tetrahydrofuran. Preferably the base and the solvent are chosen such as to

minimise transesterification with the malonate reagent and the intermediate (XXXXIII).

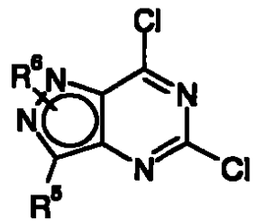
The method can be extended to substituted malonates $(CH_3O_2C)_2CHR$, where R is an alkyl group. This gives access to compounds analogous to (XXXIX) in which the group R is a substituent on the carbon atom adjacent to the R^AO_2C group. These compounds can also be prepared by alkylating the intermediate (XXXXIII) with R-Br or R-I in the presence of an alkaline metal alkoxide base.

Step (zz)

The intermediate (XXXXIII) is then decarboxylated to give the product (XXXIX). This can be achieved by selective hydrolysis using one equivalent of an alkaline metal hydroxide, such as sodium hydroxide, followed by acidification, or by any other method known in the art.

The following compounds form further aspects of the present invention:

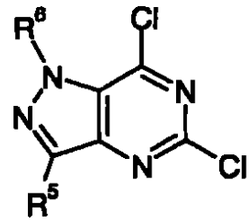
A compound of formula (VII)



(VII)

wherein R^5 and R^6 are as defined above.

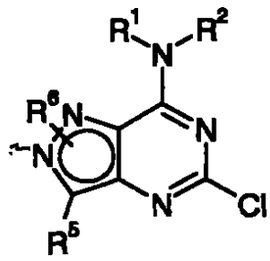
Preferred is a compound of formula (VII^A)



(VII^A)

wherein R^5 and R^6 are as defined above.

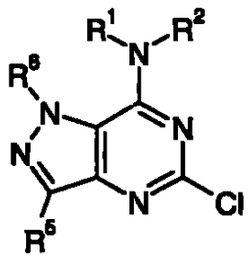
A compound of formula (VIII)



(VIII)

wherein R^1, R^2, R^5 and R^6 are as defined above.

Preferred is a compound of formula (VIII^A)



(VIII^A)

wherein R^1, R^2, R^5 and R^6 are as defined above.

The invention is further illustrated by the following, non-limiting examples. Melting points were determined on a Gallenkamp melting point apparatus using glass capillary tubes and are uncorrected. Unless otherwise indicated all reactions were carried out under a nitrogen atmosphere, using commercially available anhydrous solvents. Reactions performed under microwave irradiation were carried out using an Emrys Creator machine (Personal Chemistry Ltd.) with a power output of 15 to 300W at 2.45GHz. '0.88 Ammonia' refers to

commercially-available aqueous ammonia solution of about 0.88 specific gravity. Thin-layer chromatography was performed on glass-backed pre-coated Merck silica gel (60 F254) plates, and silica gel column chromatography was carried out using 40-63μm silica gel (Merck silica gel 60). Ion exchange chromatography was performed using with the specified ion exchange resin which had been pre-washed with deionised water. Proton NMR spectra were measured on a Varian Inova 300, Varian Inova 400, or Varian Mercury 400 spectrometer in the solvents specified. In the NMR spectra, only non-exchangeable protons which appeared distinct from the solvent peaks are reported. Low resolution mass spectra were recorded on either a Fisons Trio 1000, using thermospray positive ionisation, or a Finnigan Navigator, using electrospray positive or negative ionisation. High resolution mass spectra were recorded on a Bruker Apex II FT-MS using electrospray positive ionisation. Combustion analyses were conducted by Exeter Analytical UK. Ltd., Uxbridge, Middlesex. Optical rotations were determined at 25°C using a Perkin Elmer 341 polarimeter using the solvents and concentrations specified. Example compounds designated as (+) or (-) optical isomers are assigned based on the sign of optical rotation when determined in a suitable solvent.

Abbreviations and Definitions

Arbocel™	Filtration agent, from J. Rettenmaier & Sohne, Germany
Amberlyst® 15	Ion exchange resin, available from Aldrich Chemical Company
APCI	Atmospheric Pressure Chemical Ionisation
atm	Pressure in atmospheres (1 atm = 760 Torr = 101.3 kPa)
Biotage™	Chromatography performed using Flash 75 silica gel cartridge, from Biotage, UK
BOC	*tert*-Butyloxycarbonyl group
br	Broad
c	Concentration used for optical rotation measurements in g per 100 ml (1 mg/ml is *c* 0.10)
cat	Catalytic
d	Doublet

dd	Doublet of doublets
Degussa® 101	10 wt% palladium on activated carbon, Degussa type E101 available from Aldrich Chemical Company
Develosil Combi-RP C_{30} hplc column	Supplied by Phenomenex - manufactured by Nomura Chemical Co. Composed of spherical silica particles (size 3 µm or 5 µm) which have a chemically bonded surface of C30 chains. These particles are packed into stainless steel columns of dimensions 2 cm internal diameter and 25 cm long.
Dowex®	Ion exchange resin, from Aldrich Chemical Company
ee	Enantiomeric excess
HRMS	High Resolution Mass Spectrocopy (electrospray ionisation positive scan)
Hyflo™	Hyflo supercel®, from Aldrich Chemical Company
liq	Liquid
LRMS	Low Resolution Mass Spectroscopy (electrospray or thermospray ionisation positive scan)
LRMS (ES^-)	Low Resolution Mass Spectroscopy (electrospray ionisation negative scan)
m	Multiplet
m/z	Mass spectrum peak
MCI™ gel	High porous polymer, CHP20P 75-150µm, from Mitsubishi Chemical Corporation
Phenomenex Luna C18 hplc column	Supplied by Phenomenex. Composed of spherical silica particles (size 5 µm or 10 µm) which have a chemically bonded surface of C18 chains. These particles are packed into a stainless steel column of dimensions 2.1cm internal diameter and 25 cm long.
psi	Pounds per square inch (1 psi = 6.9 kPa)
q	Quartet
R_f	Retention factor on TLC
s	Singlet
Sep-Pak®	Reverse phase C_{18} silica gel cartridge, Waters Corporation
t	Triplet
TLC	Thin Layer Chromatography

δ Chemical shift

Unless otherwise provided herein:

PyBOP® means Benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate;

PyBrOP® means bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate;

CDI means N,N'-carbonyldiimidazole;

WSCDI means 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride;

Mukaiyama's reagent means 2-chloro-1-methylpyridinium iodide;

DCC means N,N'-dicyclohexylcarbodiimide;

HOAT means 1-hydroxy-7-azabenzotriazole;

HOBT means 1-hydroxybenzotriazole hydrate;

Hünig's base means *N*-ethyldiisopropylamine;

Et_3N means triethylamine;

NMM means *N*-methylmorpholine;

NMP means 1-methyl-2-pyrrolidinone;

DMAP means 4-dimethylaminopyridine;

NMO means 4-methylmorpholine *N*-oxide;

KHMDS means potassium bis(trimethylsilyl)amide;

NaHMDS means sodium bis(trimethylsilyl)amide;

DIAD means diisopropyl azodicarboxylate;

DEAD means diethyl azodicarboxylate;

DIBAL means diisobutylaluminium hydride;

Dess-Martin periodinane means 1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-one;

TBDMS-Cl means *tert*-butyldimethylchlorosilane;

TMS-Cl means chlorotrimethylsilane;

BOC means *tert*-butoxycarbonyl;

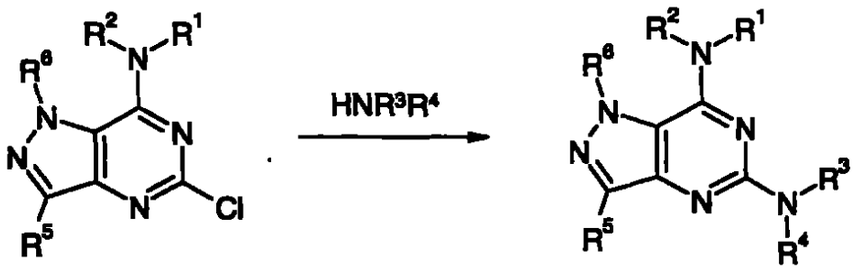
CBz means benzyloxycarbonyl;

MeOH means methanol, EtOH means ethanol, and EtOAc means ethyl acetate;

THF means tetrahydrofuran, DMSO means dimethylsulfoxide, and DCM means dichloromethane; DMF means *N,N*-dimethylformamide; AcOH means acetic acid, TFA means trifluoroacetic acid.

The following Examples illustrate the preparation of the compounds of the formula (I):-

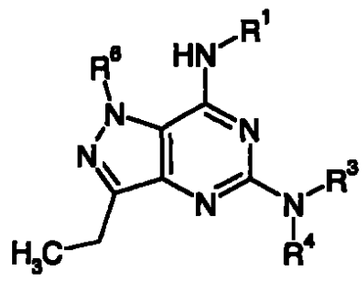
Examples 1-28

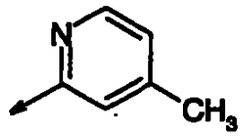


A solution of the required monochloride (see preparations 68, 70-82, 85, 86 and 90) (1eq), the required HNR^3R^4 amine (5eq) and *N*-ethyldiisopropylamine (5eq) in dimethylsulfoxide (3-4 mL.mmol^{-1}) was heated in a sealed vessel at 120°C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with water and the product extracted with ethyl acetate (x3). The organics were combined, washed with water dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified using column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:ethyl acetate, dichloromethane:methanol or pentane:ethyl acetate as solvents.

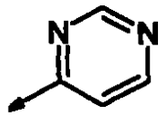
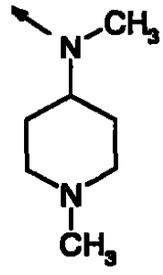
The following compounds were made by the method described above:

Ex

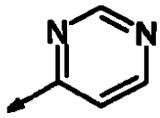
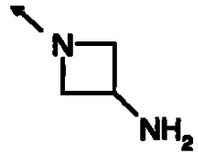


1 R^1 =  ; $-NR^3R^4 = -NHCH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.33 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.84 (t, 2H), 4.65 (br s, 2H), 6.92 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.39 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 342, $[MH]^+$

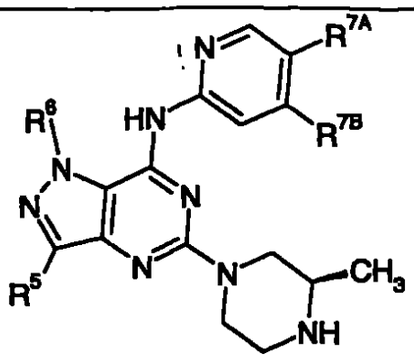
2 R^1 =  ; $-NR^3R^4$ =  ; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.25 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.92 (q, 2H), 3.07 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.62 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 10.08 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 440, $[MH]^+$

3 R^1 =  ; $-NR^3R^4$ =  ; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$

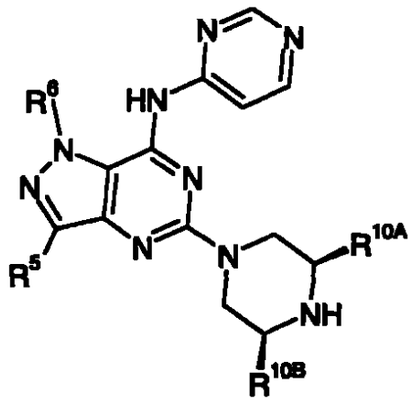
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.22 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 2.92 (q, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.92 (m, 3H), 4.42 (m, 2H), 4.63 (t, 2H), 8.43 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.85 (s, 1H)

LRMS APCI m/z 384 $[MH]^+$



4	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.75 (t, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.61 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.07-3.41 (m, 5H), 3.52 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 4.64 (t, 2H), 4.74 (d, 2H), 6.81 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 9.68 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 425, $[MH]^+$
5	R^5 = -$CH(CH_3)_2$; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.02 (d, 3H), 1.33 (d, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.35 (s, 3H) 3.74 (t, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.57 (br s, 2H) 6.91 (d, 1H), 8.03 (br s, 1H), 8.17 (d, 1H), 9.79 (br 1H). LRMS:m/z APCI+ 425, $[MH]^+$
6	R^5 = -CH_3; R^6 = H; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR (DMSO-d_6 , 400MHz) δ: 1.05 (d, 3H), 2.34 (d, 6H), 2.56 (m, 1H) 2.70 (m, 2H), 2.78-2.95 (m, 2H), 4.45 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.94 (br s, 1H), 12.23 (br s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 339, $[MH]^+$
7	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.75 (t, 3H), 1.21 (d, 3H), 1.62 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.97 (m, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.63 (m, 4H), 7.50 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 9.57 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 425, $[MH]^+$

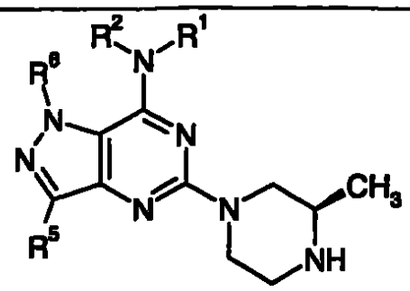
8	R^5 = -$CH(CH_3)_2$; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.00 (d, 3H), 1.32 (d, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.75 (t, 2H), 4.33 (br d, 2H), 4.57 (br s, 2H), 7.62 (d, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.15 (s,1H) 9.67 (br s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 425, $[MH]^+$
9	R^5 = -CH_3; R^6 =-$CH(CH_3)_2$; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H ^{1}H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ: 1.25 (d, 3H), 1.52 (d, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 4.59 (br s, 2H), 5.03 (br s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.95 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 381, $[MH]^+$
10	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_3OCH_3$; R^{10A} = -CH_3; R^{10B} = H ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.01 (d, 3H), 1.94 (t, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.46 (br d, 1H), 2.66 (br m, 2H), 2.80 (br m, 1H), 2.92 (br d, 1H), 3.17 (m, 5H), 4.37 (br d, 2H), 4.43 (t, 2H), 7.85 (br d, 1H), 8.59 (d , 1H), 8.81 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+398, $[MH]^+$
11	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$; R^{10A} = -CH_3; R^{10B} = H ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.25 (t, 3H), 1.34 (d, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.66 (q, 2H), 3.91 (t, 2H), 4.63 (m, 4H), 8.13 (d, 1H), 8.56 (d,1H), 8.87 (s, 1H), 10.13 (br s, 1H). LRMS:m/z ES+ : 398, $[MH]^+$

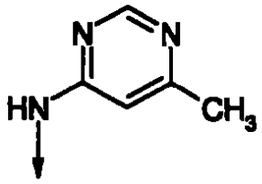
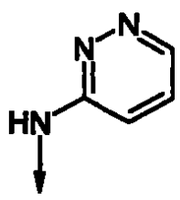
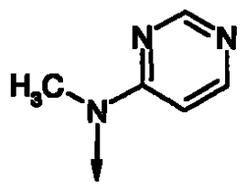


12	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$; R^{10A} = H; R^{10B} = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.25 (t, 3H), 1.40 (d, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.01 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.66 (q, 2H), 3.91 (t, 2H), 4.63 (m, 4H), 8.13 (d, 1H), 8.56 (d,1H), 8.87 (s, 1H), 10.15 (br s, 1H). LRMS:m/z ES+ : 398, $[MH]^+$
13	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$; R^{10A} = -$CH(CH_3)_2$; R^{10B} = H ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.12 (m, 1H), 1.18 (m, 6H), 1.26 (t, 3H), 2.10 (br m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.91 (t, 2H), 4.64 (t, 2H), 4.70-4.86 (br m, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.54 (d,1H), 8.88 (s, 1H), 10.17 (br s, 1H). LRMS:m/z ES+ : 426, $[MH]^+$
14	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$; R^{10A} = H; R^{10B} = -$CH(CH_3)_2$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ:1.08 (m, 1H), 1.18 (m, 6H), 1.26 (t, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.91 (t, 2H), 4.64 (t, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.54 (d,1H), 8.88 (s, 1H), 10.20 (br s, 1H). LRMS:m/z ES+ : 426, $[MH]^+$
15	R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$; R^{10A} = -CH_3; R^{10B} = H ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.26 (t, 3H), 1.30 (d, 3H), 1.39 (t, 3H), 2.78-3.02 (br m, 7H), 3.66 (q, 2H), 3.91 (t, 2H), 4.62 (m, 4H), 8.15 (d, 1H), 8.55 (d,1H), 8.86 (s, 1H), 10.13 (br s, 1H). LRMS:m/z ES+ : 412, $[MH]^+$
16	R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$; R^{10A} = H; R^{10B} = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.26 (t, 3H), 1.30 (d, 3H), 1.39 (t, 3H), 2.78-3.02 (br m, 7H), 3.66 (q, 2H), 3.91 (t, 2H), 4.62 (m, 4H), 8.15 (d, 1H), 8.55 (d,1H), 8.86 (s, 1H), 10.13 (br s, 1H). LRMS:m/z ES+ : 412, $[MH]^+$

17	R^5 = $-CH_2CH_3$; R^6 = $-(CH_2)_2OCH_2CH_3$; R^{10A} = $-CH(CH_3)_2$; R^{10B} = H ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.21 (d, 6H), 1.27 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.69 (m,4H), 3.93 (t, 2H), 4.66 (t, 2H), 4.84 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.46 (br s, 1H). LRMS:m/z ES+ : 440, $[MH]^+$
18	R^5 = $-CH_2CH_3$; R^6 = $-(CH_2)_2OCH_2CH_3$; R^{10A} = H; R^{10B} = $-CH(CH_3)_2$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.08 (d, 6H), 1.21 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 2.90 (m, 4H), 3.11 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.63 (m, 2H) 3.90 (t, 2H), 4.61 (m, 3H), 4.78 (br d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 10.12 (br s, 1H). LRMS:m/z ES+ : 440, $[MH]^+$
19	R^5 = $-CH_2CH_3$; R^6 = $-(CH_2)_2OCH_2CH_3$; R^{10A} = $-CH_2CH_3$; R^{10B} = H ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.16 (t, 3H), 1.25 (m, 5H), 1.39 (t, 3H), 2.91 (q, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.65 (t, 2H),4.77 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.55 (d,1H), 8.88 (s, 1H), 10.23 (br s, 1H). LRMS:m/z ES+ : 426, $[MH]^+$
20[A]	R^5 = $-CH_3$; R^6 = $-(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$; R^{10A} = $-CH_3$; R^{10B} = H ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.04 (d, 6H), 1.33 (d, 3H), 2.38 (s,3H), 3.08-3.11 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.75 (t, 2H), 4.55 (d, 2H), 4.61 (m, 2H), 8.08 (d, 1H),8.70 (d,1H),9.01 (s,1H), 9.30 (br 1H), 9.54 (br, 1H). LRMS:m/z APCI+ 412, $[MH]^+$
21[A]	R^5 = H; R^6 = $-(CH_2)_2OCH_2CH_3$; R^{10A} = $-CH_3$; R^{10B} = H ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.05 (t, 3H), 1.32 (d, 3H), 3.03 (m,1H), 3.14 (m, 1H), 3.35 (m, 3H), 3.47 (q, 2H), 3.79 (t, 2H), 4.50 (m, 2H), 4.73 (t, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.40 (br s, 1H), 9.52 (br s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 384, $[MH]^+$

22	R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$; R^{10A} = -CH_3; R^{10B} = -CH_3 ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.18 (d, 6H), 1.22 (t, 3H), 1.36 (t, 3H), 2.53 (t, 2H), 2.89 (m, 4H), 3.65 (q, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.63 (m, 4H), 8.20 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.79 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 426, $[MH]^+$
23	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$; R^{10A} = -CH_3; R^{10B} = H ^{1}H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ: 0.76 (t, 3H), 1.19 (d, 3H), 1.63 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.59 (m, 2H), 4.65 (t, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.79 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 412, $[MH]^+$
24	R^5 = -CH_3; R^6 = -$CH(CH_3)_2$; R^{10A} = -CH_3; R^{10B} = H ^{1}H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ:1.18 (d, 3H), 1.47 (dd, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 4.50 (br s, 2H), 5.00 (br, 1H), 7.88 (br s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.79 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 368, $[MH]^+$
25[A]	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_3OCH_2CH_3$; R^{10A} = -CH_3; R^{10B} = H ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.96 (t, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.88 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.94-3.20 (br m, 3H), 3.23-3.42 (br m, 6H), 4.44-4.59 (br m, 4H), 7.81 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.95 (s, 1H). LRMS APCI m/z 412 $[MH]^+$



26	-NR^1R^2 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.20 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.64 (q, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.58 (d, 2H), 4.64 (t, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.67 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 412, $[MH]^+$.
27	-NR^1R^2 =  ; R^5 = -$(CH_2)_2CH_3$; R^6 = -CH_3 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.92 (t, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.72 (q, 2H), 2.38 (bt, 1H), 2.63 (br d, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.88 (br d, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.24 (br d, 2H), 7.66 (m, 1H), 8.01 (br d, 1H), 8.82 (br s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 368, $[MH]^+$
28	-NR^1R^2 =  ; R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.97 (t, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.41 (t, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.91 (m, 4H), 3.10 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.48 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.97 (t, 2H), 4.59 (t, 2H), 6.39 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.77 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 426, $[MH]^+$

A= the products were dissolved in dichloromethane, and treated with ethereal HCl, then evaporated *in vacuo* to provide the HCl salts

Notes for Examples 1-28

Example 3: *tert*-Butyl azetidin-3-ylcarbamate used as HNR^3R^4.amine. The product was treated with 9eq of trifluoroacetic acid in sufficient dichloromethane to achieve solution, and stirred for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to yield the trifluoroacetate salt of the compound shown.

Examples 13 and 17: (2*R*)-2-Isopropylpiperazine (WO 01/32646, pg. 19, description 54) used as HNR^3R^4 amine.

Examples 14 and 18: (2*S*)-2-Isopropylpiperazine (US 6432957, pg. 29, preparation 65) used as HNR^3R^4 amine.

Example 19: (2*R*)-2-Ethylpiperazine (Preparation 124) used as HNR^3R^4 amine.

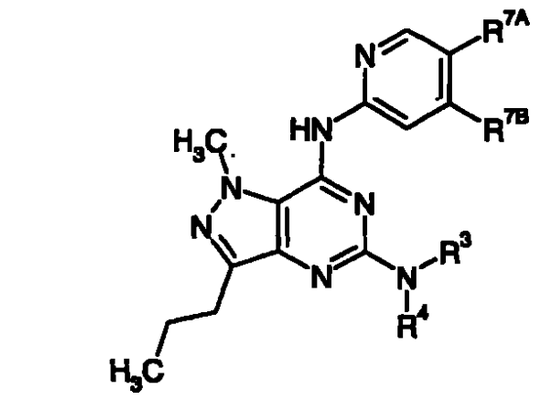
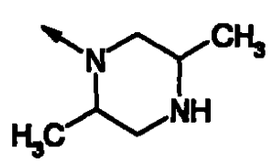
Examples 29-90

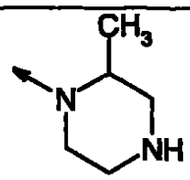
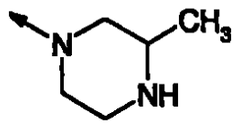
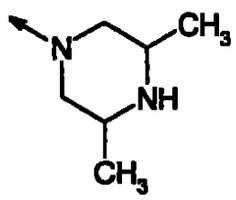
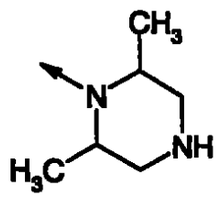


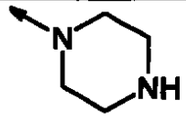
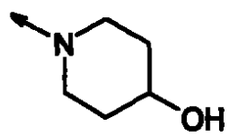
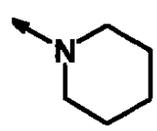
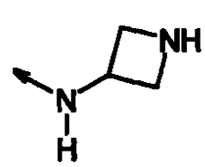
A solution of the required monochloride (see preparations 60, 66, 67, 69, 83, 84, 86-89) (1eq.), and *N*-ethyldiisopropylamine (5eq) in dimethylsulfoxide (3.5-4mL.mmol^{-1}) was added to a solution of the appropriate amine (HNR^3R^4) or BOC-protected amine (2-4eq), washing in with dimethylsulfoxide as required. The reaction vessel was sealed and heated to 120°C for 18 hours and the cooled mixture concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:acetonitrile:methanol, or by HPLC using a Develosil Combi-RP

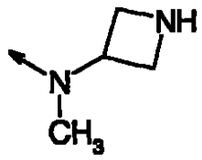
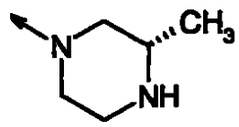
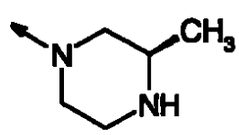
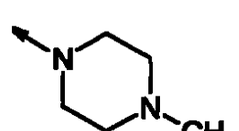
C_{30} column, and methanol:water:diethylamine as eluant, to afford the title compound.

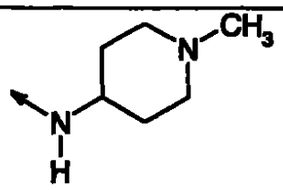
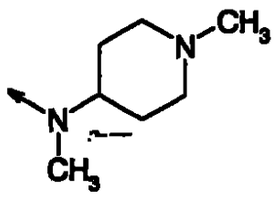
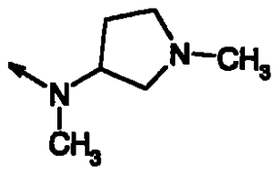
When deprotection of the amine was required the crude products were either treated with a solution of trifluoroacetic acid:dichloromethane (20:80 to 50:50 by volume) and the reaction stirred for 6 hours or dissolved in dichloromethane and treated with a solution of HCl in ether, at room temperature for 18 hours. The solutions were then evaporated *in vacuo* and purified either by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia as eluant, or by HPLC using a Phenomenex Luna C18 2 x 15cm 5µm column using an elution gradient of 0.1% aqueous trifluoroacetic acid: acetonitrile to give the trifluoroacetate salt of the title compound (B).

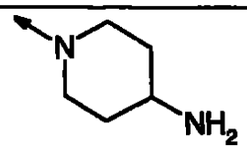
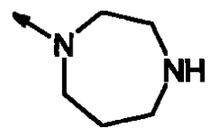
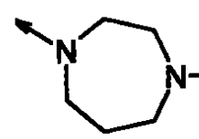
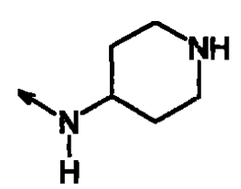
Ex	
29[A]	  ; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H ^{1}H NMR (D_2O, 400MHz) δ: 0.77 (t, 3H), 1.21 (d, 6H), 1.57 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.70 (t, 2H), 3.06 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 7.59 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.09 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 395, $[MH]^+$

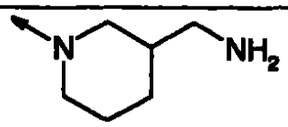
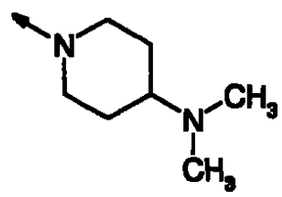
30[A]	$-NR^3R^4$ =  ; R^{7A} = $-CH_3$; R^{7B} = H ^1H NMR (D_2O, 400MHz) δ: 0.77 (t, 3H), 1.21 (d, 3H), 1.57 (q, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.35 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.29 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.06 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 381, $[MH]^+$
31[A]	$-NR^3R^4$ =  ; R^{7A} = $-CH_3$; R^{7B} = H ^1H NMR (D_2O, 400MHz) δ: 0.77 (t, 3H), 1.22 (d, 3H), 1.58 (q, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.35 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.29 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.05 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 381, $[MH]^+$
32[A]	$-NR^3R^4$ =  ; R^{7A} = $-CH_3$; R^{7B} = H ^1H NMR (D_2O, 400MHz) δ: 0.78 (t, 3H), 1.21 (d, 6H), 1.56 (q, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 3.28 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.39 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.05 (m, 1H). LRMS APCI+ m/z 395 $[MH]^+$
33[A]	$-NR^3R^4$ =  ; R^{7A} = $-CH_3$; R^{7B} = H ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.89 (t, 3H), 1.28 (d, 6H), 1.71 (q, 2H), 2.27 (s, 3H) 2.76 (t, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 4.14 (m, 3H), 4.60 (m, 2H), 8.08 (m, 1H). MS ES+ 395 m/z $[MH]^+$

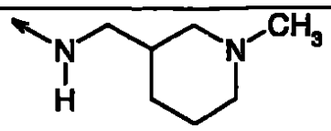
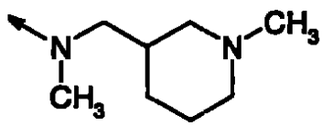
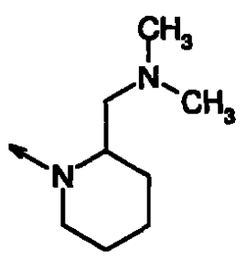
34[A]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) δ: 1.94 (t, 3H), 1.72 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.95 (m, 4H), 4.25 (s, 3H), 7.95 (m, 2H), 8.21 (s, 1H). MS ES+ m/z 367 $[MH]^+$
35	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.97 (t, 3H), 1.52 (m, 2H), 1.77 (q, 2H), 1.89 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.42 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 8.16 (m, 2H). MS ES+ m/z 382 $[MH]^+$
36	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.96 (t, 3H), 1.64 (m, 6H), 1.78 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 3.75 (m, 4H), 4.19 (s, 3H), 7.63 (m, 1H), 8.15 (m, 2H). MS ES+ m/z 366 $[MH]^+$
37	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H ^{1}H NMR (D_2O, 400MHz) δ: 0.85 (t, 3H), 1.61 (q, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.69 (t, 2H), 3.08 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.40 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.99 (s, 1H). MS ES+ m/z 353 $[MH]^+$

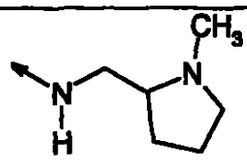
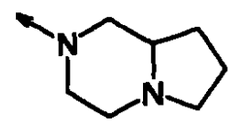
38	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.93 (t, 3H), 1.66 (q, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.38 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 8.20 (m, 2H), 8.80 (m, 1H). MS ES+ m/z 367 $[MH]^+$
39	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.83 (q, 2H), 2.40 (s,3H), 2.84 (m, 3H), 3.01 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 4.27 (s, 3H), 4.67 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.24 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ : 381, $[MH]^+$
40	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.83 (q, 2H), 2.40 (s,3H), 2.84 (m, 3H), 3.01 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 4.27 (s, 3H), 4.67 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.24 (br s, 1H). LRMS:m/z ES+ : 381, $[MH]^+$
41	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 1.82 (q, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.62 (m, 4H), 2.83 (t, 2H), 3.95 (br m, 4H), 4.27 (br s, 3H), 6.85 (br s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.24 (br s, 1H). LRMS:m/z ES+ : 381, $[MH]^+$

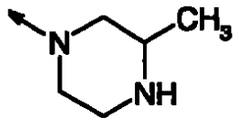
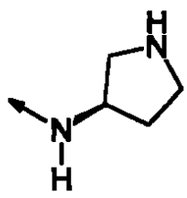
42[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.91 (t, 3H), 1.64 (m, 4H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.69 (t, 2H), 2.78 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 3.20-3.60 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 7.10 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.18 (d, 1H). LRMS:m/z ES+ 395, $[MH]^+$
43[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.93 (t, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.71 (q, 2H), 1.92 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.45 (m, 5H), 4.19 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.18 (d, 1H). LRMS:m/z ES+ 409, $[MH]^+$
44[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) δ: 0.94 (t, 3H), 1.72 (q, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.75 (t, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.20-3.95 (complex, 5H), 4.15 (s, 3H), 5.33 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.19 (d, 1H). LRMS:m/z ES+ 395, $[MH]^+$

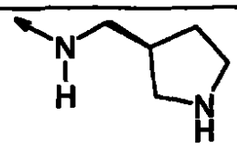
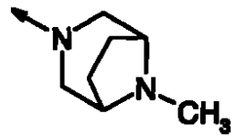
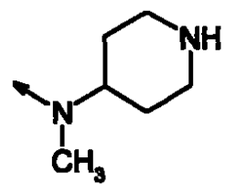
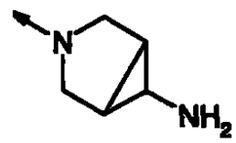
45[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.92 (t, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 4.31 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 7.16 (br s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 8.13 (br s, 1H). LRMS:m/z ES+ 381, $[MH]^+$
46[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.95 (t, 3H), 1.72 (q, 2H), 2.06 (br m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 3.31 (br m, 2H), 3.48 (br m, 2H), 3.92 (br m, 2H), 4.15 (br m, 2H), 4.27 (s, 3H), 7.07 (br s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.04 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 381, $[MH]^+$
47[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.92, (t, 3H), 1.70 (q, 2H), 2.17 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.75 (t, 2H), 2.82 (s, 3H), 3.24-3.75 (complex, 8H), 4.17 (s, 3H), 7.01 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.18 (d, 1H). LRMS:m/z ES+ 395, $[MH]^+$
48[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.95 (t, 3H), 1.65 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.45-2.5 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 8.20 (m, 1H). HRMS: 381, $[MH]^+$

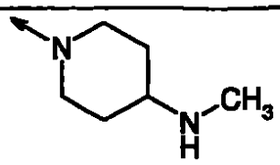
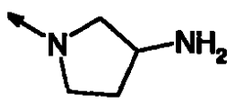
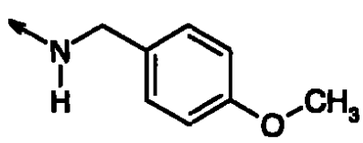
49[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) δ: 0.93 (t, 3H), 1.30-1.95 (m, 7H), 2.40 (s, 3H), 2.74 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.83 (br s, 1H), 8.19 (d, 1H). HRMS: 395, $[MH]^+$
50[B]	R^3 = -$(CH_2)_2NHCH_3$; R^4 = H; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) δ: 0.92 (t, 3H), 1.65 (q, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.70 (t, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 7.10 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.19 (d, 1H). HRMS: 355, MH^+
51[B]	R^3 = -$(CH_2)_3NH_2$; R^4 = H; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.91 (t, 3H), 1.64 (q, 2H), 1.86 (t,. 2H), 2.43 (s, 3H), 2.69 (t, 2H), 2.85 (br m, 2H), 3.43 (br m, 2H), 4.21 (s, 3H), 7.09 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.18 (s, 1H). HRMS: 355, MH^+
52[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.93 (t, 3H), 1.59 (q, 2H), 1.72 (q, 2H), 2.05 (m, 2H) 2.36 (s, 3H), 2.75 (m, 8H), 2.92 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.68 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.18 (d, 1H). HRMS: 409, MH^+

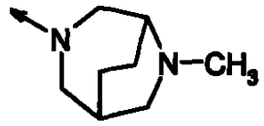
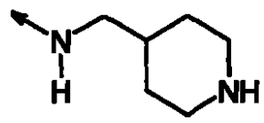
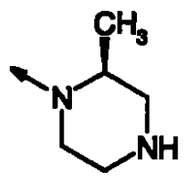
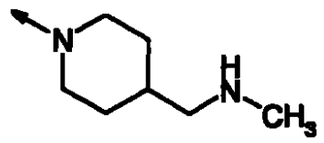
53[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.92 (t, 3H), 1.09 (m, 1H), 1.55-1.90 (m, 5H), 2.10 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.20-3.60 (complex, 4H), 4.22 (s, 3H), 7.12 (d, 1H), 7.88 (br s, 1H), 8.18 (d, 1H). LRMS ES+ m/z 409 $[MH]^+$
54[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.93 (t, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.60-1.90 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.26-3.77 (m, 6H), 4.19 (s, 3H), 7.04 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.21 (d, 1H). LRMS ES+ m/z 423 $[MH]^+$
55[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.90 (t, 3H), 1.57-1.78 (m, 8H), 2.34 (s, 3H), 2.72 (t, 2H), 2.78 (s, 6H), 3.06-3.22 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.46 (br s, 1H), 5.19 (br s, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.18 (m, 1H). LRMS ES+ m/z 423 $[MH]^+$

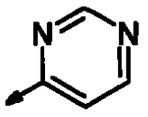
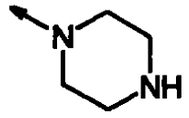
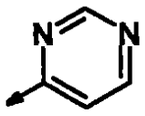
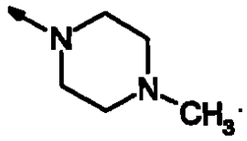
56[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.93 (t, 3H), 1.66 (q, 2H), 1.74-2.40 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.71 (t, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.10-3.80 (m, 4H), 4.20 (s, 3H), 7.07 (m, 1H), 7.78 (br s, 1H), 8.18 (d, 1H). LRMS ES+ m/z 395 $[MH]^+$
57[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.93 (t, 3H), 1.74 (q, 2H), 1.82-2.25 (br m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.74 (t, 2H), 2.97-3.91 (complex, 9H) 4.15 (s, 3H), 6.97 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.18 (d, 1H). LRMS ES+ m/z 407 $[MH]^+$
58[B]	R^3 = -$(CH_2)_2N(CH_3)_2$; R^4 = H; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.91 (t, 3H), 1.65 (q, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.67 (t, 2H), 2.80 (s, 6H), 3.28 (m, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.19 (s, 3H), 7.09 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.18 (d, 1H). LRMS ES+ m/z 369 $[MH]^+$
59[B]	R^3 = -$(CH_2)_2N(CH_3)_2$; R^4 = -CH_3; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.93 (t, 3H), 1.72 (q, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.74 (t, 2H), 2.82 (s, 6H), 3.14 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 3.91 (t, 2H), 4.14 (s, 3H), 6.96 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.18 (d, 1H). LRMS ES+ m/z 383 $[MH]^+$
60[B]	R^3 = -$(CH_2)_3N(CH_3)_2$; R^4 = H; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.93 (t, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 3.08 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 7.09 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.17 (d, 1H). LRMS ES+ m/z 383 $[MH]^+$

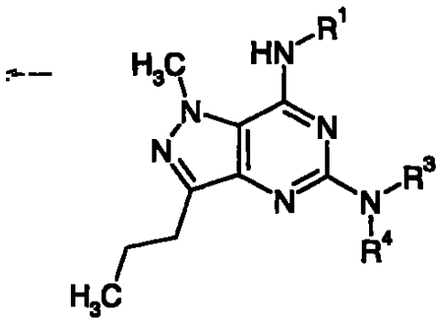
61[B]	R^3 = -$(CH_2)_3N(CH_3)_2$; R^4 = -CH_3; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.92 (t, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.73 (s, 6H), 2.75 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 4.18 (m, 3H), 7.02 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.18 (d, 1H). LRMS ES+ m/z 397 $[MH]^+$
62[B]	R^3 = -$(CH_2)_2NH(CH_3)$; R^4 = -CH_3; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.97 (t, 3H), 1.72 (q, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.76 (t, 3H), 2.90 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 4.28 (t, 2H), 4.31 (s, 3H), 7.04 (d, 1H), 7.54, (s, 1H), 8.02 (d, 1H). LRMS:m/z ES+ 369, $[MH]^+$
63[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.92 (t, 3H), 1.43 (m, 3H), 1.77 (m, 2H), 2.58 (m, 3H), 2.85 (t, 2H), 3.18-3.75 (m, 5H), 4.30 (s, 3H), 4.58 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.18 (m, 1H). LRMS APCI m/z 381 $[MH]^+$
64[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.97 (t, 3H), 1.06 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.37-3.88 (complex 3H), 4.38 (s, 3H), 7.03 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 8.28 (br s, 1H). LRMS APCI m/z 367 $[MH]^+$

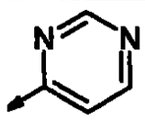
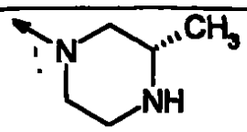
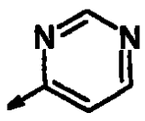
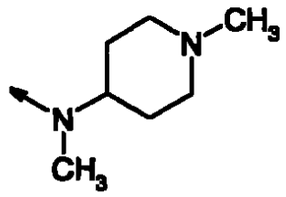
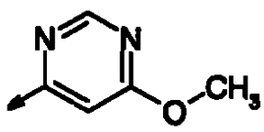
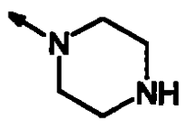
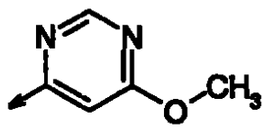
65[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.96 (t, 3H), 1.68 (q, 2H), 1.93 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.76 (t, 2H), 2.92 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 4H), 4.32 (s, 3H), 7.05 (s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 8.05 (d, 1H). LRMS APCI m/z: 381, $[MH]^+$
66[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.98 (t, 3H), 1.78 (q, 2H), 2.18 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.85 (m, 5H), 3.78 (d, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.29 (s, 3H), 4.56 (d, 2H) 7.07 (d, 1H), 7.93 (s, 1H) 8.05 (d, 1H). LRMS APCI m/z 407 $[MH]^+$
67[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 LRMS:m/z ES+ 395, $[MH]^+$
68[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.8 (t, 3H), 1.62 (q, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.52 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 3.03 (m, 1H), 3.85 (d, 2H), 4.15 (d, 2H), 4.27 (s, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 8.13 (d, 1H). LRMS:m/z ES+379, $[MH]^+$

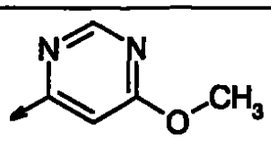
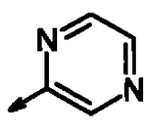
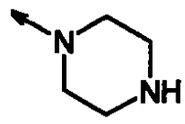
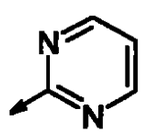
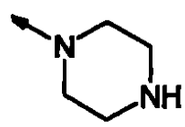
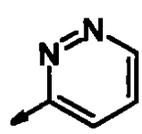
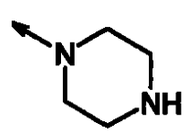
69[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.94 (t, 3H), 1.68 (q, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 3.26 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.68 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.11 (d, 1H). LRMS:m/z ES+395, $[MH]^+$
70[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.87 (t, 3H), 1.62 (q, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.72 (t, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.00-4.24 (m, 3H), 4.29 (s, 3H), 7.00 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.14 (d, 1H). LRMS APCI m/z: 367 $[MH]^+$
71	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 1.82 (q, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.29 (s, 3H), 4.65 (d, 2H), 6.74 (br s, 1H), 6.89 (d, 2H), 7.34 (d, 2H). LRMS:m/z ES+ 418, $[MH]^+$
72[B]	R^3 = -$(CH_2)_2OCH_3$; R^4 = H; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 1.81 (q, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 3.41 (s, 3H) 3.66 (m, 4H), 4.29 (s, 3H), 6.82 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 8.12 (br s, 1H). LRMS:m/z ES+ 356, $[MH]^+$

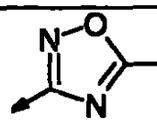
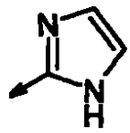
73[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.98 (m, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.81-2.16 (m, 5H), 2.53 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 4.05-4.58 (m, 4H), 4.29 (s, 3H), 7.08 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.11 (m, 1H). LRMS:m/z ES+ 421, $[MH]^+$
74[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) δ: 0.91 (t, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.63 (m,2H), 1.75-1.87 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.69 (t, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.25-3.55 (m, 4H), 4.22 (s, 3H), 7.10 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.53 (br d, 1H). LRMS:m/z ES+ 395, $[MH]^+$
75[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.99 (t, 3H), 1.45 (m, 3H), 1.74 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.87 (t, 2H) 3.17-3.70 (m, 4H), 4.32 (s, 3H), 4.50-5.10 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.15 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 381, $[MH]^+$
76[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 LRMS:m/z ES+ 409, $[MH]^+$ 407, $[MH]^-$

77	R^3 = H; R^4 = H; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.95 (t, 3H), 2.68 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 4.30 (s, 3H), 6.88 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 8.20 (d, 1H). LRMS:m/z ES+ 298, $[MH]^+$
78	R^3 = -CH_3; R^4 = H; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ:1.00 (t, 3H), 1.81 (q, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 4.30 (s, 3H), 6.84 (s, 1H), 8.06 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 312, $[MH]^+$
79[A]	R^1 =  ; -NR^3R^4 =  ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.98 (t, 3H), 1.82 (m, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.95 (t, 4H), 3.79 (m, 4H), 4.17 (s, 3H), 8.02 (br s,1H), 8.56 (d, 1H), 8.79 (s, 1H). LRMS:m/z (ES+) 354, $[MH]^+$
80	R^1 =  ; -NR^3R^4 =  ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.97 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.62 (m, 4H), 2.80 (t, 2H), 3.80 (m, 4H), 4.15 (s, 3H), 8.01 (br s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.79 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ : 368, $[MH]^+$



81	R^1 =  ; $-NR^3R^4$ =  ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.97 (t, 3H), 1.17 (d, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.75-2.90 (m, 4H), 2.95-3.10 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.51 (m, 2H), 7.99 (br s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.79 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ : 368, $[MH]^+$
82[A]	R^1 =  ; $-NR^3R^4$ =  ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.95 (br m, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 396, $[MH]^+$
83	R^1 =  ; $-NR^3R^4$ =  ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.91 (t, 3H), 1.73 (q, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.75 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 7.30 (s, 1H), 8.50 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 384, $[MH]^+$
84	R^1 =  ; R^3 = $-CH_3$; R^4 = H ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.91 (t, 3H), 1.72 (q, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.81 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 6.70 (br s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.36 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 329, $[MH]^+$

85	R^1 =  ; R^3 = $-CH_3$; R^4 = $-CH_3$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.91 (t, 3H), 1.73 (q, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.12 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 7.50 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.52 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 365,$[MNa]^+$
86	R^1 =  ; $-NR^3R^4$ =  ^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.98 (t, 3H), 1.81 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.91 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 4.21 (s, 3H), 8.23 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.36 (br s, 1H). LRMS:m/z ES- 352, $[M-H]^-$
87[A]	R^1 =  ; $-NR^3R^4$ =  ^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.98 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.78 (m, 6H), 3.76 (m, 4H), 4.07 (s, 3H), 7.04 (br s, 1H), 8.57 (br s, 2H). LRMS ES+ m/z 354 $[MH]^+$
88	R^1 =  ; $-NR^3R^4$ =  ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.91 (t, 3H), 1.71 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.78 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 4.16 (s, 3H), 7.61 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.79 (d, 1H). LRMS APCI+ m/z 354 $[MH]^+$

89	R^1 =  ; R^3 = -CH_3; R^4 = -CH_3 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.92 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 3.21 (s, 6H), 4.16 (s, 3H). LRMS ES+ m/z 339 $[MNa]^+$
90	R^1 =  ; R^3 = -CH_3; R^4 = H ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.97 (t, 3H), 1.74 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 4.26 (s, 3H), 6.89 (s, 2H). LRMS ES+ m/z 287 $[MH]^+$

A= The products were dissolved in dichloromethane, treated with ethereal HCl, and the solutions evaporated *in vacuo* to afford the hydrochloride salts.
B = Trifluoroacetate salt was isolated

Notes for Examples 29-90

Example 30: *tert*-Butyl 3-methylpiperazine-1-carboxylate used as HNR^3R^4 amine.

Example 33: *tert*-Butyl 3,5-dimethylpiperazine-1-carboxylate (WO 93/01181, pg. 30, prep. 76) used as HNR^3R^4 amine

Examples 34, 79, 83, 86, 87 and 88: *tert*-Butyl piperazine-1-carboxylate used as HNR^3R^4 amine.

Example 37: *tert*-Butyl 3-aminoazetidine-1-carboxylate (WO 01/47901, pg. 136, preparation 78) used as HNR^3R^4 amine.

Example 38: *tert*-Butyl 3-(methylamino)azetidine-1-carboxylate used as HNR^3R^4 amine, see preparation 6.

Example 39: (2*S*)-2-Methylpiperazine used as HNR^3R^4 amine.

Example 45: *tert*-Butyl (piperidin-4-yl)carbamate used as HNR^3R^4 amine.

Example 46: *tert*-Butyl [1,4]diazepane-1-carboxylate used as HNR^3R^4 amine.

Example 48: *tert*-Butyl 4-aminopiperidine-1-carboxylate used as HNR^3R^4 amine.

Example 49: *tert*-Butyl (piperidin-3-ylmethyl)carbamate used as HNR^3R^4 amine.

Example 50: *tert*-Butyl *N*-(2-aminoethyl)-*N*-methylcarbamate used as HNR^3R^4 amine.

Example 53: 3-(Aminomethyl)-1-methylpiperidine (J. Am. Chem. Soc., 94 (26), 1972, 9151-9158) used as HNR^3R^4 amine.

Example 54: 1-Methyl-3-(methylaminomethyl)piperidine used as HNR^3R^4 amine, see preparation 5.

Example 62

tert-Butyl *N*-methyl-*N*-(2-(methylamino)ethyl)carbamate (EP 0296811 ex. 1, step A) used as HNR^3R^4 amine.

Example 64: *tert*-Butyl (3*R*)-3-aminopyrrolidine-1-carboxylate used as HNR^3R^4 amine.

Example 65: *tert*-Butyl (3*S*)-3-(aminomethyl)pyrrolidine-1-carboxylate used as HNR^3R^4 amine.

Example 66: 8-Methyl-3,8-diazabicylo[3.2.1]octane (US 3951980, pg. 3, ex. 1) used as HNR^3R^4 amine.

Example 67: *tert*-Butyl 4-(methylamino)piperidine-1-carboxylate used as HNR^3R^4 amine.

Example 68: *tert*-Butyl (3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl)carbamate (J. Chem. Soc Perkin 1, 2000, 1615) used as HNR^3R^4 amine.

Example 70: *tert*-Butyl (pyrrolidin-3-yl)carbamate used as HNR^3R^4 amine.

Example 73: 6-Methyl-3,6-diazabicyclo[3.2.2]nonane (EP 0297858, pg. 8, ex. 4) used as HNR^3R^4 amine.

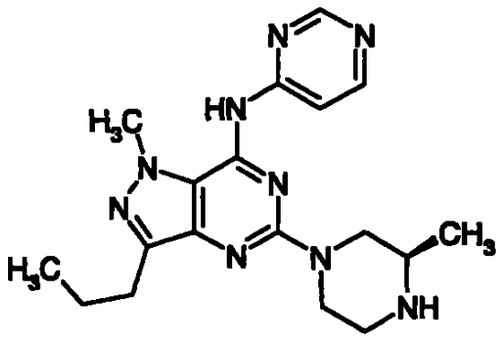
Example 74: *tert*-Butyl 4-(aminomethyl)piperidine-1-carboxylate used as HNR^3R^4 amine.

Example 75: *tert*-Butyl (3*S*)-3-methylpiperazine-1-carboxylate used as HNR^3R^4 amine.

Example 76: *tert*-Butyl *N*-methyl-*N*-(piperidin-4-ylmethyl)carbamate (US 5442044, pg. 37, ex. 108) used as HNR^3R^4 amine.

Example 91

N-[1-Methyl-5-((3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl)-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]pyrimidin-4-ylamine

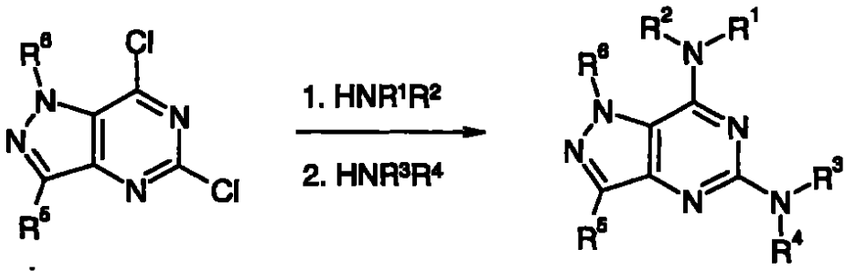


N-Ethyldiisopropylamine (625µL, 4.5mmol) and (2*R*)-2-methylpiperazine (450mg, 4.5mmol) were added to a solution of the monochloro compound of preparation 69 (270mg, 0.89mmol) in dimethylsulfoxide (8mL) and the reaction mixture heated to 120°C for 18 hours under nitrogen. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water (2x30mL) and then brine (30mL). The

organic solution was dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane :methanol:ammonia 100:0:0 to 95:5:0.5 to yield the title compound, 142mg.

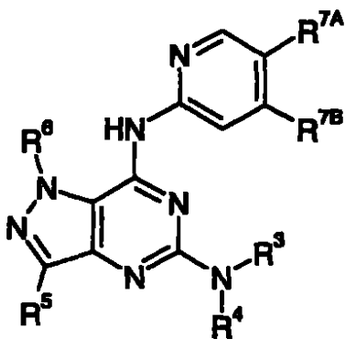
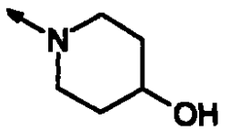
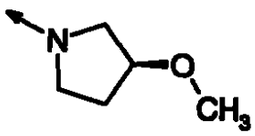
^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.97 (t, 3H), 1.17 (d, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.62- 3.20 (m, 7H), 4.15 (s, 3H), 4.51 (m, 2H), 7.99 (br s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.79 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 368, $[MH]^+$

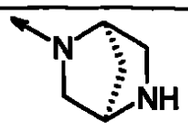
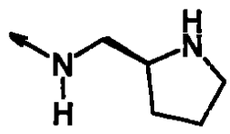
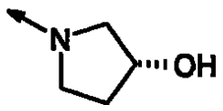
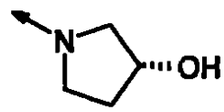
Examples 92-122

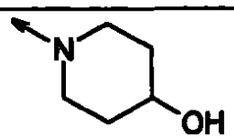
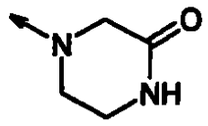
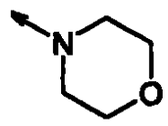


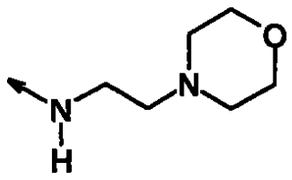
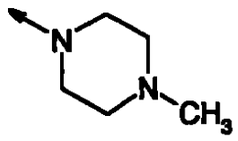
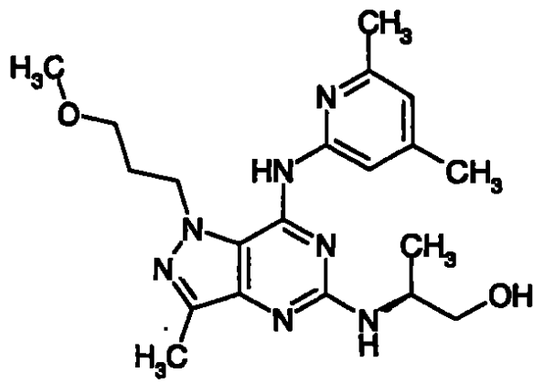
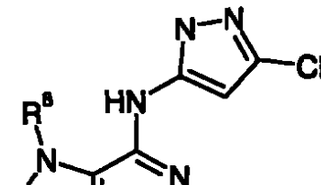
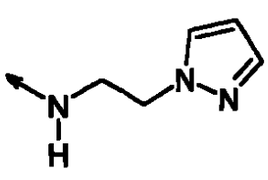
A solution of the appropriate HNR^1R^2 amine (50μmol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (100μL) was added to a solution of the appropriate dichloro compound (see preparations 52, 55, 56 and 59) (50μL) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (100μL) followed by *N*-ethyldiisopropylamine (50μL). The reaction mixture was heated under nitrogen for 36 hours at 90°C. The reaction mixture was cooled and a solution of the appropriate HNR^3R^4 amine (150μmol) in dimethylsulfoxide (125μL) added, followed by more *N*-ethyldiisopropylamine (50μL). The reaction mixture was heated at 120°C for 72 hours and then allowed to cool. The crude product was purified using HPLC on a Phenomenex Luna C18 column, 5μm, 30 x 4.6 mm id at 40°C, eluting with acetonitrile:0.05%ammonium acetate(aq.) with a gradient of 90:10 to 5:95 over 2.20 minutes with a flow rate of 3mL/min.

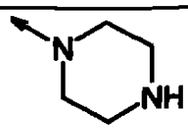
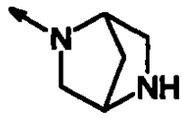
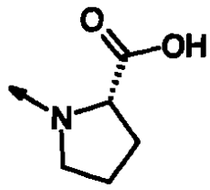
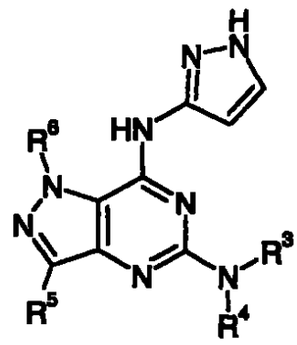
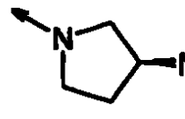
The following compounds were prepared by the method described above:

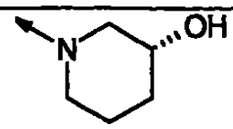
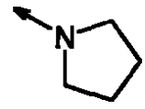
Ex	
	
92	R^3 = -$(CH_2)_2OH$; R^4 = -CH_3; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_3OCH_3$; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 Rt = 1.36 min. LRMS:m/z ES^+ : 386.2 $[MH]^+$
93	R^3 = -$(CH_2)_2OCH_3$; R^4 = H; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 Rt = 1.36 min. LRMS:m/z ES^+ : 372.4 $[MH]^+$
94	-NR^3R^4 =  ; R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 Rt = 1.18 min. LRMS:m/z ES^+ : 412.2 $[MH]^+$
95	-NR^3R^4 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 Rt = 1.52 min. LRMS:m/z ES^+ : 398.2 $[MH]^+$
96	R^3 = -$(CH_2)_2OH$; R^4 = H; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_3OCH_3$; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 Rt = 1.16 min. LRMS:m/z ES^+ : 372.5 $[MH]^+$

97	$-NR^3R^4$ =  ; R^5 = $-CH_3$; R^6 = $-(CH_2)_2OCH_3$; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$ Rt = 0.96 min. LRMS:m/z ES^+ : 395.2 $[MH]^+$
98	$-NR^3R^4$ =  ; R^5 = $-CH_2CH_3$; R^6 = $-(CH_2)_2OCH_3$; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$ Rt = 1.10 min. LRMS:m/z ES^+ : 411.3 $[MH]^+$
99	R^3 = $-CH_3$; R^4 = H; R^5 = $-CH_3$; R^6 = $-(CH_2)_3OCH_3$; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$ Rt = 1.36 min. LRMS:m/z ES^+ : 342.5 $[MH]^+$
100	$-NR^3R^4$ =  ; R^5 = $-CH_3$; R^6 = $-(CH_2)_3OCH_3$; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$ Rt = 1.27 min. LRMS:m/z ES^+ : 398.4 $[MH]^+$
101	R^3 = $-(CH_2)_2CO_2H$; R^4 = H; R^5 = $-CH_3$; R^6 = $-(CH_2)_2OCH_3$; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$ Rt = 0.78 min. LRMS:m/z ES^+ : 386.2 $[MH]^+$
102	$-NR^3R^4$ =  ; R^5 = $-CH_3$; R^6 = $-(CH_2)_2OCH_3$; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$ Rt = 1.20 min. LRMS:m/z ES^+ : 384.2 $[MH]^+$
103	R^3 = $-(CH_2)_3OH$; R^4 = H; R^5 = $-CH_2CH_3$; R^6 = $-(CH_2)_2OCH_3$; R^{7A} = $-CH_3$; R^{7B} = H Rt = 1.32 min. LRMS:m/z ES^+ : 386.3 $[MH]^+$
104	R^3 = H; R^4 = H; R^5 = $-CH_3$; R^6 = $-(CH_2)_3OCH_3$; R^{7A} = $-CH_3$; R^{7B} = H Rt = 1.19 min. LRMS:m/z ES^+ : 328.5 $[MH]^+$

105	$-NR^3R^4$ =  ; $R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$; $R^{7A} = -CH_3$; $R^{7B} = H$ Rt = 1.30 min. LRMS:m/z ES^+ : 398.3 $[MH]^+$
106	$-NR^3R^4$ =  ; $R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$; $R^{7A} = -CH_3$; $R^{7B} = H$ Rt = 1.13 min. LRMS:m/z ES^+ : 397.2 $[MH]^+$
107	$R^3 = -(CH_2)_2CONHCH_3$; $R^4 = H$; $R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$; $R^{7A} = -CH_3$; $R^{7B} = H$ Rt = 1.13 min. LRMS:m/z ES^+ : 413.3 $[MH]^+$
108	$-NR^3R^4$ =  ; $R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$; $R^{7A} = -CH_3$; $R^{7B} = H$ Rt = 1.45 min. LRMS:m/z ES^+ : 398.2 $[MH]^+$
109	$R^3 = -(CH_2)_2OH$; $R^4 = -CH_3$; $R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$; $R^{7A} = H$; $R^{7B} = H$ Rt = 1.39 min. LRMS:m/z ES^+ : 372.4 $[MH]^+$
110	$R^3 = -(CH_2)_2OCH_3$; $R^4 = H$; $R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$; $R^{7A} = F$; $R^{7B} = H$ Rt = 1.26 min. LRMS:m/z ES^+ : 390.2 $[MH]^+$
111	$R^3 = H$; $R^4 = H$; $R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$; $R^{7A} = -O(CH_2)_2CH_3$; $R^{7B} = H$ Rt = 1.17 min. LRMS:m/z ES^+ : 372.2 $[MH]^+$

112	-NR^3R^4 =  ; R^5 = -$(CH_2)_2CH_3$; R^6 = -CH_3; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H Rt: 1.23min. LRMS m/z ES+: 411.2 $[MH]^+$
113	-NR^3R^4 =  ; R^5 = -$(CH_2)_2CH_3$; R^6 = -CH_3; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H Rt: 1.34min. LRMS m/z ES+: 381.2 $[MH]^+$
114	 Rt = 1.35 min. LRMS:m/z ES^+ : 400.2 $[MH]^+$
115	 -NR^3R^4 =  ; R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ Rt = 0.92 min. LRMS:m/z ES^+ : 411.2 $[MH]^+$

116	-NR^3R^4 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_3OCH_3$ Rt = 0.82 min. LRMS:m/z ES^+ : 386.6 $[MH]^+$
117	-NR^3R^4 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_3OCH_3$ Rt = 0.83 min. LRMS:m/z ES^+ : 398.2 $[MH]^+$
118	-NR^3R^4 =  ; R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ Rt = 0.61 min. LRMS:m/z ES^+ : 415.2 $[MH]^+$
119	 R^3 = -$(CH_2)_2NH(CH_3)$; R^4 = H; R^5 = -$(CH_2)_2CH_3$; R^6 = -CH_3 Rt = 0.90 min. LRMS:m/z ES^+ : 330.1 $[MH]^+$
120	-NR^3R^4 =  ; R^5 = -$(CH_2)_2CH_3$; R^6 = -CH_3 Rt = 0.84 min. LRMS:m/z ES^+ : 342.4 $[MH]^+$

121	-NR^3R^4 =  ; $R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$ Rt = 1.12 min. LRMS:m/z ES^+ : 387.3 $[MH]^+$
122	-NR^3R^4 =  ; $R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_3OCH_3$ Rt = 1.22 min. LRMS:m/z ES^+ 357.2 $[MH]^+$

Notes for Examples 92-122

Example 95: (3*S*)-3-Methoxypyrrolidine used as HNR^3R^4 amine, see preparation 7.

Example 101: *tert*-Butyl 3-aminopropionate used as HNR^3R^4.

Example 107: 3-Amino-*N*-methylpropionamide used as HNR^3R^4 amine, see preparation 8.

Example 111: 2-Amino-5-propoxypyridine (J.Med.Chem., 1981, 24 (12), 1518-1521) used as the HNR^1R^2 amine.

Example 114: (*S*)-(+)-2-Amino-1-propanol was used as the HNR^3R^4 amine.

Example 115: 2-(Pyrazol-1-yl)ethylamine (WO 02/066481, pg. 60, method 44) used as HNR^3R^4 amine.

Example 116: *tert*-Butyl piperazine-1-carboxylate used as HNR^3R^4 amine.

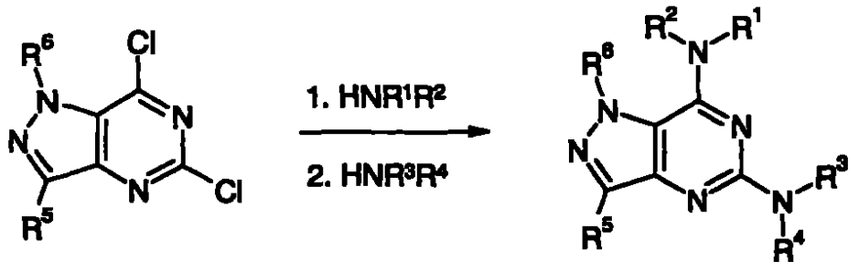
Example 117: *tert*-Butyl (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate used as HNR^3R^4 amine.

Example 118: L-Proline *tert*-butyl ester used as the HNR^3R^4 amine.

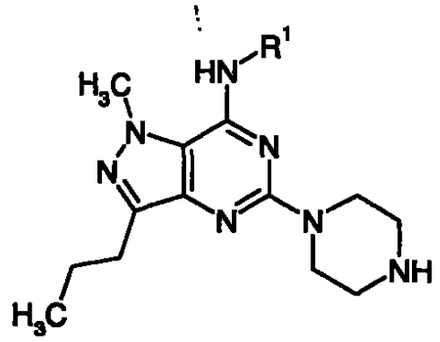
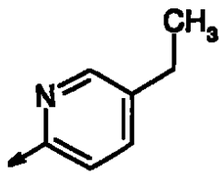
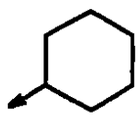
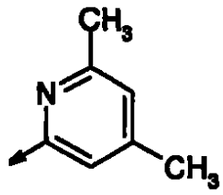
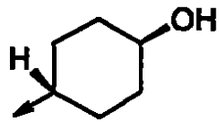
Example 119: *tert*-Butyl *N*-(2-aminoethyl)-*N*-methylcarbamate used as HNR^3R^4 amine.

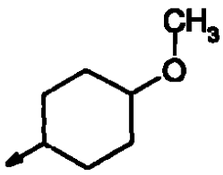
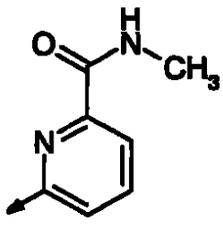
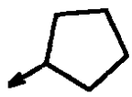
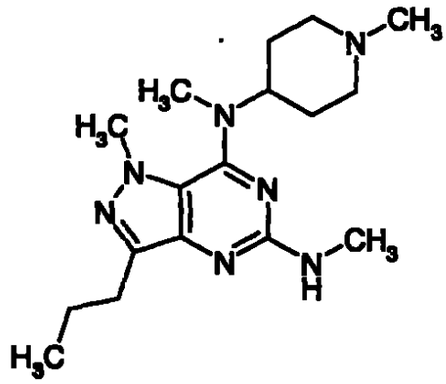
Example 120: (3*S*)-3-(*tert*-Butyloxycarbonylamino)pyrrolidine was used as HNR^3R^4 amine.

Examples 123-130



A solution of the dichloride of preparation 52 (1eq) in dimethylsulfoxide (1mL.mmol^{-1}) was added to a solution of the appropriate amine HNR^1R^2 (2eq) in dimethylsulfoxide (0.75mL.mmol^{-1}). *N*-Ethyldiisopropylamine (1eq) was added and the reaction vessel sealed and shaken at 140rpm at 80°C for 12 hours. The reaction mixture was then allowed to cool. A solution of *tert*-butyl piperazine carboxylate or 33% methylamine in ethanol (5eq) in dimethylsulfoxide (0.66mL.mmol^{-1}) followed by *N*-ethyldiisopropylamine (3eq) was then added to the reaction mixture and the reaction vessel sealed, heated to 120°C and left for 18 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness. When deprotection was required (ex 123 to 129), dichloromethane (2.5mL.mmol^{-1}) and trifluoroacetic acid (2.5mL.mmol^{-1}) were added and the reaction mixture sealed and stirred for 24 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residues were purified using a Phenomenex Luna C18 2x15cm 5µm column eluting with acetonitrile:diethylamine to afford the title compounds.

Ex		
		
123	R^1 = 	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.90 (t, 3H), 1.20 (m, 3H), 1.70 (m,2H), 2.56 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.75 (m, 4H), 3.56 (m,4H), 4.10 (s, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.90 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 381, $[MH]^+$
124	R^1 = 	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.90 (t, 3H), 1.1-1.5 (m, 6H), 1.6-1.8 (m,4H), 1.96 (d, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.75 (m, 4H), 3.56 (m,4H), 4.0 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 6.30 (d, 1H). LRMS:m/z (ES+) 358, $[MH]^+$
125	R^1 = 	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.93 (t, 3H), 1.72 (m,2H), 2.27 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.75 (t, 2H), 2.77 (m,4H), 3.56 (m, 4H), 4.13 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 7.59 (br s, 1H). LRMS:m/z (ES+) 381, $[MH]^+$
126	R^1 = 	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.96 (t, 3H), 1.44 (m, 4H), 1.76 (m, 4H), 2.08 (br s, 1H), 2.22 (br s, 1H), 2.76 (t, 2H), 2.85 (t, 4H), 3.68 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 4.07 (m, 1H), 4.13 (s, 3H). LRMS ES+ m/z 374 $[MH]^+$

127	R^1 = 	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ:0.96 (t, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.19 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.93 (m, 4H), 3.25 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.78 (m, 4H), 4.10 (s, 3H). LRMS ES+ m/z 388 $[MH]^+$
128	R^1 = 	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.98 (t, 3H), 1.77 (m, 2H), 2.77 (m, 6H), 2.82 (s, 3H), 3.57 (m, 4H), 4.18 (s, 3H), 7.64 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.44 (m, 1H). LRMS ES m/z: 410 $[MH]^+$
129	R^1 = 	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.97 (t, 3H), 1.65 (m, 6H), 1.78 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.90 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 4.09 (s, 3H), 4.49 (m, 1H). LRMS ES+ m/z 344 $[MH]^+$
130		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.99 (t, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.22 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.79 (t, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.01 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.02 (m, 1H)

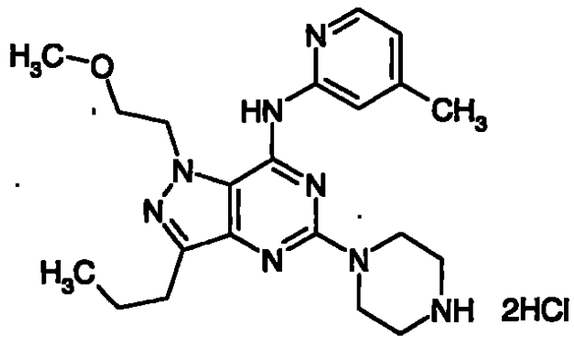
Notes for Examples 123-130

Example 123-129: *tert*-Butyl piperazine-1-carboxylate as HNR^3R^4 amine.

Example 123: 2-Amino-5-ethylpyridine used as HNR^1R^2 amine, see preparation 10.

Example 131

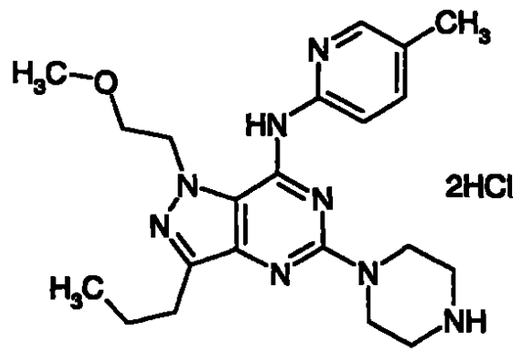
N-[1-(2-Methoxyethyl)-5-(piperazin-1-yl)-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine dihydrochloride



4-Methylpyridin-2-ylamine (112mg, 1.037mmol) was added to a solution of the dichloride of preparation 65 (100mg, 0.346mmol) in dimethylsulfoxide (1mL) and the reaction mixture stirred at 70°C for 18 hours. Piperazine-1-carboxylic acid *tert* butyl ester (322mg, 1.73mmol) and *N*-ethyldiisopropylamine (1mL) were added and the reaction mixture stirred at 120°C for 8 hours. The cooled reaction mixture was diluted with ethanol and ethyl acetate, the organic phase washed with water (2x15mL), dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane (1mL) and added trifluoroacetic acid (1mL) under nitrogen at room temperature. The reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved dichloromethane (15mL) and 2M sodium hydrogencarbonate added until the aqueous phase was basic. The organic phase was washed with water (10mL), dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:methanol:diethylamine 98:1:1 to yield a gum which was dissolved in dichloromethane (2mL). 2M Hydrogen chloride in ether (1mL) was added and the mixture blown dry and concentrated *in vacuo* to give a yellow solid, 50mg. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.87 (t, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.72 (t, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.89 (m, 4H), 4.65 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.13 (m, 1H). LRMS:m/z ES+ : 411, $[MH]^+$

Example 132

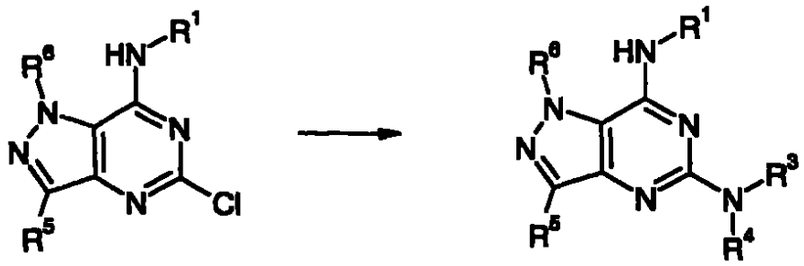
N-[1-(2-Methoxyethyl)-5-(piperazin-1-yl)-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-(5-methylpyridin-2-yl)amine dihydrochloride



Made by the method of example 131 using 2-amino-5-methylpyridine as a starting material.

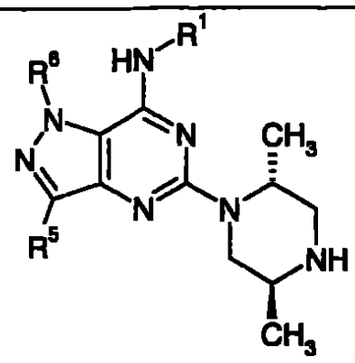
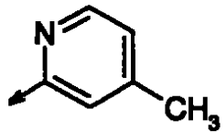
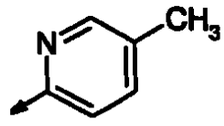
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.87 (t, 3H), 1.66 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 3.16 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.84 (m, 4H), 4.63 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.12 (s, 1H). LRMS ES m/z 411 $[MH]^+$

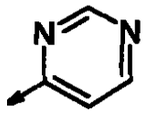
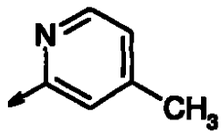
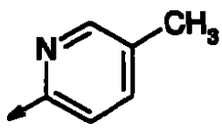
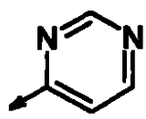
Examples 133-150

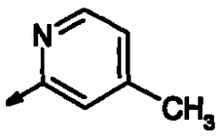
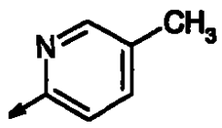
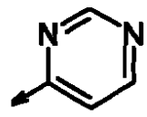


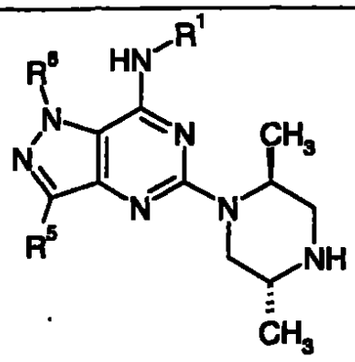
A solution of appropriate homochiral amine (0.5mmol) (*tert*-butyl (2*R*, 5*S*)-2,5-dimethylpiperazine-1-carboxylate (WO 02/42292 preparation 51) or the protected piperazine from preparation 3) (for resolution see WO 02/42292) in dimethylsulfoxide (0.75mL) was added to the appropriate monochloride (Preparations 72, 74, 117-123) (0.2mmol). *N*-Ethyldiisopropylamine (1mmol) was added, the reaction vessels sealed and heated at 130°C for 18 hours. The reaction mixtures were concentrated *in vacuo* and the residues treated with a solution of trifluoroacetic acid in dichloromethane (0.5mL/1.5mL), and the solutions stirred at room temperature for 18 hours. The mixtures were evaporated *in vacuo*. The residues were purified using a Phenomenex Luna C18

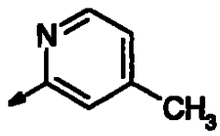
2x15cm 5µm column eluting with acetonitrile:diethylamine to afford the title compounds.

Ex	
	
133	R^1 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.09 (d, 3H), 1.19 (d, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 327-3.36 (m, 4H), 3.72 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 4.57 (m, 3H), 6.88 (d, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.18 (d, 1H). HRMS 411.26 $[MH]^+$
134	R^1 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.07 (d, 3H), 1.17 (d, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.27-3.38 (m, 4H), 3.72 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.58 (m, 3H), 7.63 (d, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.63 (br s, 1H). HRMS 411.26 $[MH]^+$

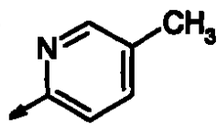
135	R^1 =  ; $R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.09 (d, 3H), 1.17 (d, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 4.01 (d, 1H), 4.58 (m, 3H), 8.01 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.83 (s, 1H). HRMS:m/z (ESI$^+$) 398.24, MH^+
136	R^1 =  ; $R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.08 (m, 6H), 1.19 (d, 3H), 2.28 (m, 6H), 3.16 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.02 (d, 1H), 4. 62 (m, 3H), 6.88 (d, 1H), 8.03 (br s, 1H), 8.17 (d, 1H), 9.58 (br s, 1H). HRMS 425.27 $[MH]^+$
137	R^1 =  ; $R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.08 (m, 6H), 1.17 (d, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 4.54 (m, 3H), 7.63 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.14 (s, 1H).9.53 (br s, 1H). HRMS 425.27 $[MH]^+$
138	R^1 =  ; $R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.08 (m, 6H), 1.17 (d, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.02 (d, 1H), 4.57 (m, 3H), 8.03 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.82 (s, 1H). HRMS 412.25 $[MH]^+$

139	R^1 =  ; $R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.09 (m, 6H), 1.21 (d, 3H), 1.29 (t, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.74 (q, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.02 (d, 1H) 4.56 (m, 3H), 6.89 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 9.60 (s, 1H). HRMS 439.29 $[MH]^+$
140	R^1 =  ; $R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ:1.10 (m, 6H), 1.18 (m, 3H), 1.31 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 4.55 (m, 3H), 7.63 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 9.52 (br s, 1H). HRMS 439.29 $[MH]^+$
141	R^1 =  ; $R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.09 (m, 6H), 1.21 (d, 3H), 1.29 (t, 3H), 2.77 (q, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.02 (d, 1H) 4.55 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.82 (s, 1H). HRMS 426.27 $[MH]^+$

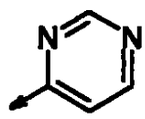


142 R^1 =  ; $R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$

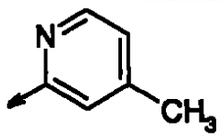
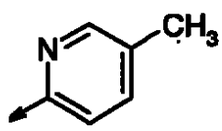
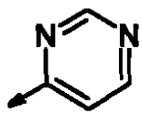
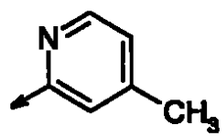
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.08 (d, 3H), 1.19 (d, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.58 (m, 3H), 6.92 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.17 (m, 1H). HRMS 411.26 $[MH]^+$

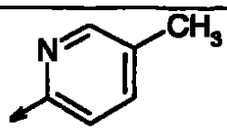
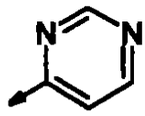
143 R^1 =  ; $R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.06 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.56 (m, 3H), 7.62 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 9.62 (s, 1H). HRMS 411.26 $[MH]^+$

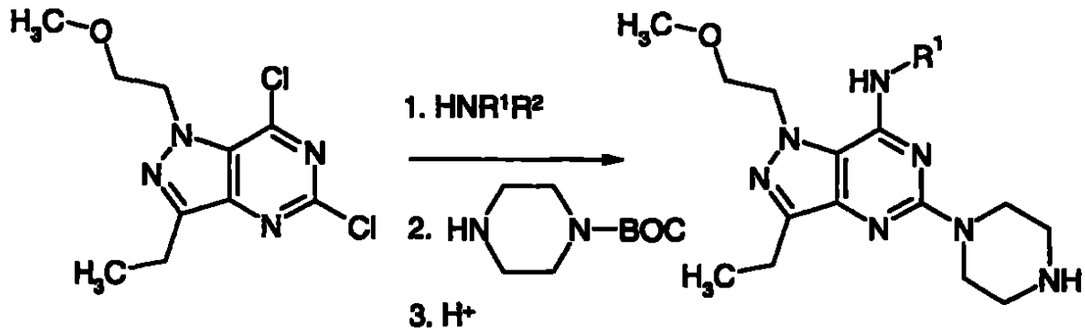
144 R^1 =  ; $R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.05 (d, 3H), 1.18 (d, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 4.60 (m, 3H), 8.01 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.84 (s, 1H). HRMS 398.24 $[MH]^+$

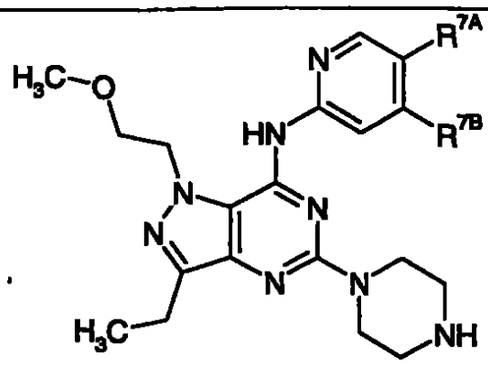
145	R^1 =  ; $R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.08 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 2.29 (m, 6H), 3.17 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.56 (m, 3H), 6.86 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.17 (m, 1H). HRMS 425.27 $[MH]^+$
146	R^1 =  ; $R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.07 (m, 6H), 1.18 (d, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.56 (m, 3H), 7.64 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.16 (m, 1H). HRMS 425.27 $[MH]^+$
147	R^1 =  ; $R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.08 (m, 6H), 1.17 (d, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.02 (d, 1H), 4.57 (m, 3H), 8.03 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.82 (s, 1H). HRMS 412.26 $[MH]^+$
148	R^1 =  ; $R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.03 (m, 6H), 1.20 (m, 3H), 1.26 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.57 (m, 3H), 6.90 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 9.58 (m, 1H). HRMS 439.29 $[MH]^+$

149	R^1 =  ; $R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.07 (m, 6H), 1.17 (m, 3H), 1.29 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.55 (m, 3H), 7.81 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 9.54 (br s, 1H). HRMS 439.29 $[MH]^+$
150	R^1 =  ; $R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.09 (m, 6H), 1.21 (d, 3H), 1.27 (t, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.77 (q, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.02 (d, 1H) 4.57 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.82 (s, 1H). HRMS 426.27 $[MH]^+$

Examples 151 and 152

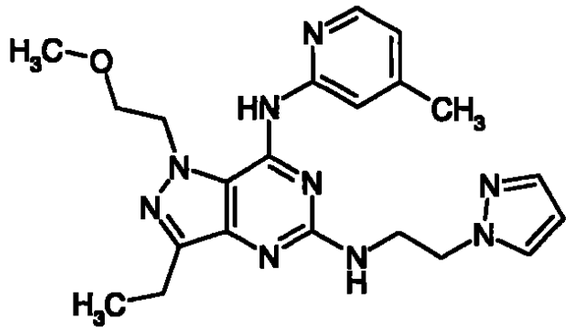


The following compounds were prepared by the method of example 131 using the dichloride of preparation 56, *tert*-butyl piperazine-1-carboxylate and the appropriate HNR^1R^2 amine as starting materials, except, the products were isolated as the free base.

Ex	
	
151	R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.38 (t, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.90 (q,2H), 3.04 (m, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.86 (t, 2H), 3.92 (m, 4H), 4.64 (m,2H), 7.51 (d, 1H), 8.14 (m, 2H), 9.78 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ : 397, $[MH]^+$
152	R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.39 (t, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.90 (q,2H), 3.08 (m, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.88 (t, 2H), 3.92 (m, 4H), 4.64 (m,2H), 6.79 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 9.80 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ : 397, $[MH]^+$

Example 153

3-Ethyl-1-(2-methoxyethyl)-*N*^{7}-(4-methylpyridin-2-yl)-*N*^{5}-(2-(pyrazol-1-yl)ethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-5,7-diamine



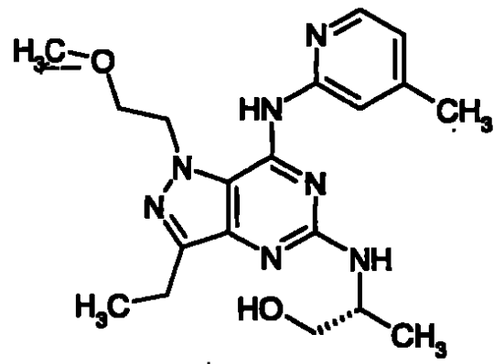
2-Amino-4-methylpyridine (118mg, 1.09mmol) was added to a solution of the dichloride of preparation 56 (10mg, 0.36mmol) in dimethylsulfoxide (1mL) and the reaction mixture stirred at 70°C for 18 hours. 2-(Pyrazol-1-yl)ethylamine (WO 02/066481, pg. 60, method 44) (202mg, 1.82mmol) and *N*-ethyldiisopropylamine (632µL, 3.64mmol) were added and the reaction mixture stirred at 120°C for 18

hours. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water, the organics were separated, washed with water and brine, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to yield the title product.

^{1}H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ: 1.34 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.85 (q, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.84 (m, 4H), 4.40 (t, 2H), 4.63 (br s, 2H), 6.23 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.23 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 422, $[MH]^+$

Example 154

(2*S*)-2-[3-Ethyl-1-(2-methoxyethyl)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-ylamino]propan-1-ol

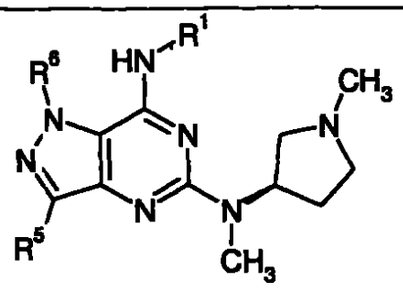
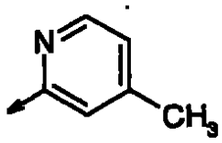
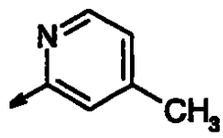
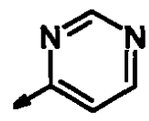


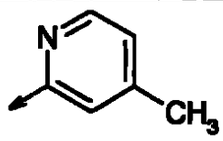
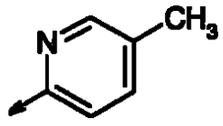
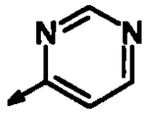
Made by the method of example 153 using (*S*)-2-aminopropanol as a starting material.

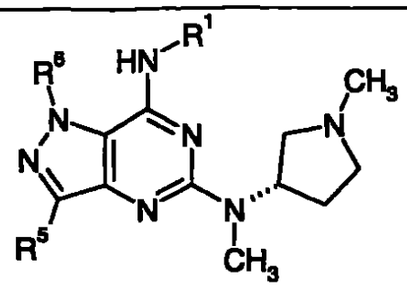
^{1}H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ: 1.32 (m, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.82 (q, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.87 (t, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.86 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.75 (br s, 1H), 8.12 (d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 386, $[MH]^+$

Examples 155 to 162

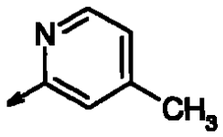
The following compounds of general formula shown below were prepared by the method of examples 1-28 using the appropriate monochloride starting materials (Preparation 72, 74, 117, 120, 122 and 123) and HNR^3R^4 amines (preparations 114 and 115), but were purified initially using a Phenomenex C_{18} 5μm column, and acetonitrile:water:trifluoroacetic acid (5:95:0.95 to 95:5:0.05) as eluant, followed by a Phenomenex C_{18} 5μm column and an elution gradient of acetonitrile:50mM ammonium acetate (5:95 to 95:5) to give the title compounds.

Ex	
	
155	R^1 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 2.30 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.0-3.5 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 4.60 (m, 2H), 5.40 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 8.17 (m, 2H). LRMS ES+ m/z 411 $[MH]^+$
156	R^1 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.16 (t, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.1-2.4 (m, 2H), 2.36 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.68-3.14 (m, 4H), 3.59 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 4.60 (m, 2H), 5.53 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.27 (br s, 1H), 9.64 (br s, 1H). LRMS ES+ m/z 425 $[MH]^+$
157	R^1 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.23 (t, 3H), 2.10-2.40 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.80-3.60 (m, 4H), 3.64 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.62 (m, 2H), 5.43 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.85 (m, 1H). LRMS ES+ m/z 412 $[MH]^+$

158	R^1 =  ; $R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ LRMS ES+ m/z 439 $[MH]^+$
159	R^1 =  ; $R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.23 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.86 (q, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.34 (d, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.61 (q, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.28 (d, 1H). LRMS ES+ m/z 439 $[MH]^+$
160	R^1 =  ; $R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.24 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 2.1-2.2 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.90 (q, 2H), 3.07-3.42 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 5.44 (m, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.86 (s, 1H). LRMS ES+ m/z 426 $[MH]^+$

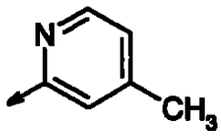


161

R^1 =  ; R^5 = $-CH_3$; R^6 = $-(CH_2)_2OCH_2CH_3$

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.18 (t, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.80-3.10 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.62 (m, 2H), 5.55 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.63 (br s 1H). LRMS ES+ m/z 425 $[MH]^+$

162

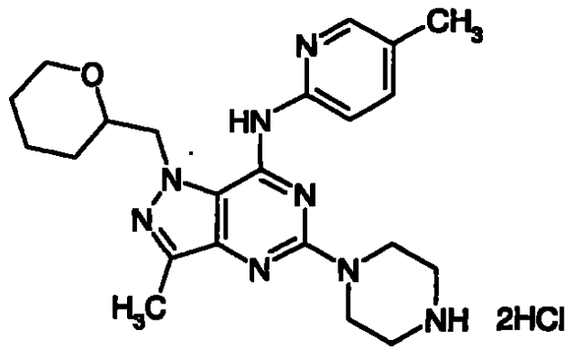
R^1 =  ; R^5 = $-CH_2CH_3$; R^6 = $-(CH_2)_2OCH_2CH_3$

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.19 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 2.1-2.3 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.80-3.10 (m, 4H), 2.89 (q, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 3.89 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 5.50 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.68 (br s 1H). LRMS ES+ m/z 439 $[MH]^+$

Examples 155 to 160 prepared using the pyrrolidine of preparation 114 as the HNR^3R^4 amine. Examples 161 and 162 were prepared using the pyrrolidine of preparation 115 as the HNR^3R^4 amine

Example 163

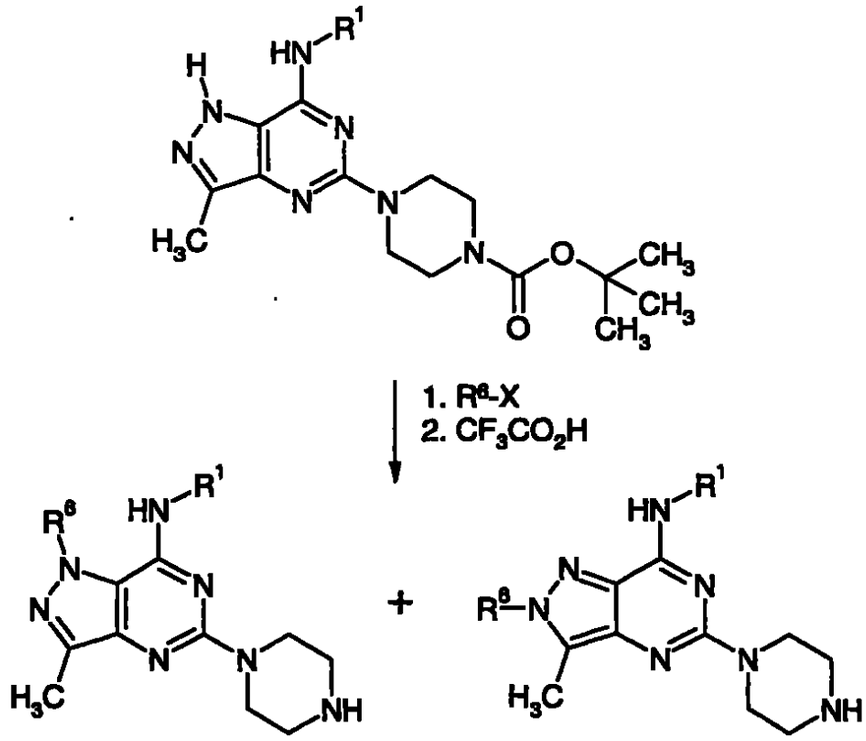
N-[3-Methyl-5-(piperazin-1-yl)-1-(tetrahydropyran-2-ylmethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-5-methylpyridin-2-ylamine dihydrochloride



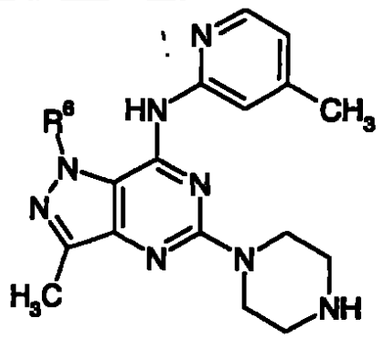
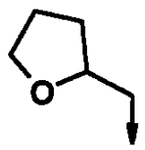
Potassium carbonate (57mg, 0.33mmol) and 2-(bromomethyl)tetrahydro-2*H*-pyran (50µL, 0.39mmol) were added to a solution of the protected piperazine of preparation 94 (150mg, 0.35mmol) in *N,N*-dimethylformamide (10mL) and the reaction mixture stirred at 90°C for 18 hours. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (50mL) and water (50mL), the organics were separated, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using pentane:ethyl acetate 100:0 to 40:60. The product was dissolved in dichloromethane (10mL), and hydrogen chloride bubbled through until saturated, and the reaction stirred at room temperature for 3 hours. The solution was concentrated *in vacuo*, the product triturated with ether, the ether decanted off, and the product dried *in vacuo*.

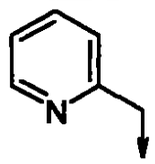
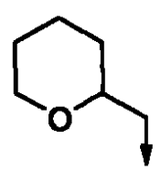
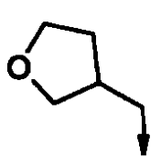
^{1}H NMR (D_2O, 400MHz) δ: 1.20-1.90 (m, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.49 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.00 (m, 4H), 4.18 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.13 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 423, $[MH]^+$

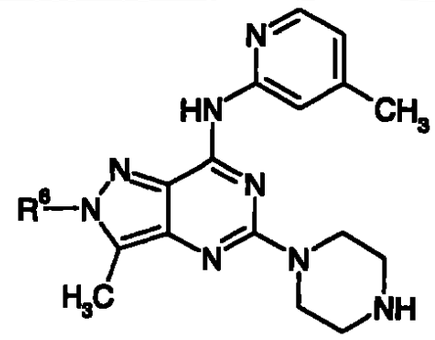
Examples 164-177

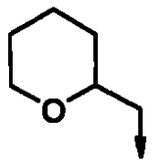


Potassium carbonate (59mg, 0.42mmol) and the appropriate R^6 bromide (0.35mmol) were added to a solution of the protected piperazine of preparation 97 (150mg, 0.35mmol) in *N,N*-dimethylformamide (3mL) and the reaction mixture shaken at 550rpm at 100°C for 36 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The product was taken up in dichloromethane (2mL) and trifluoroacetic acid (2mL) added. The reaction mixture was shaken for 2 hours and concentrated *in vacuo*. The residues were purified using a Phenomenex Luna C18 2x15 cm 5 µm column eluting with acetonitrile:diethylamine to afford the title compounds.

Ex	
	
164	R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.07 (t, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.76 (t, 4H), 3.51 (q, 2H), 3.62 (t, 4H), 3.77 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 6.89 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.16 (d, 1H). LRMS:m/z ES+ 397, $[MH]^+$
165	R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 2.30 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.75 (t, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.60 (t, 4H), 3.74 (t, 2H), 4.58 (t, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.17 (d, 1H). LRMS:m/z ES+ 383, $[MH]^+$
166	R^6 =  ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.68 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.75 (t, 4H), 3.61 (t, 4H), 3.69 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.17 (d, 1H). LRMS:m/z ES+ 409, $[MH]^+$

167	R^6 =  ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 2.28 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.76 (m, 4H), 3.26 (s, 2H), 3.61 (t, 4H), 6.90 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.61 (d 1H). LRMS:m/z ES+ 416, $[MH]^+$
168	R^6 =  LRMS:m/z ES+ 423, $[MH]^+$
169	R^6 =  ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.64 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.40 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.80-2.90 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.20 (m,1H), 4.35 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.28 (m, 1H) 8.80 (br, 1H). LRMS ES+ m/z 409 $[MH]^+$
170	R^6 = -CH_2CF_3 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 2.38 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.24 (m, 4H), 3.90 (m, 4H), 5.41 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.23 (m, 1H). LRMS ES+ m/z 407 $[MH]^+$



171 R^6 = 

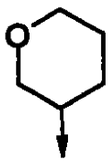
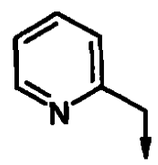
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.28 (m, 1H), 1.43 (m, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.77 (t, 4H), 3.64 (t, 4H), 3.80 (m, 2H), 4.29 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.25 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 423, $[MH]^+$

172 R^6 = $-(CH_2)_2OCH_2CH_3$

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.02 (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.78 (t, 4H), 3.39 (q, 2H), 3.64 (t, 4H), 3.80 (t, 2H), 4.43 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.25 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 397, $[MH]^+$

173 R^6 = 

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.48 (q, 2H), 0.63 (q, 2H), 1.37 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.13 (t, 4H), 3.95 (t, 4H), 4.23 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.32 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 379, $[MH]^+$

174	$R^6 = -(CH_2)_2CH(CH_3)_2$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.91 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.72 (q, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.76 (t, 4H), 3.64 (t, 4H), 4.29 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.25 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 395, $[MH]^+$
175	R^6 =  ^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.99 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.27 (t, 4H), 3.66 (t, 2H), 4.06 (t, 4H), 4.14 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.25 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 409, $[MH]^+$
176	R^6 =  ^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 2.43 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.33 (t, 4H), 4.08 (t, 4H), 4.87 (s, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.81 (t, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.54 (d 1H). LRMS:m/z ES+ 416, $[MH]^+$
177	R^6 =  ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.82 (q, 4H), 1.98 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.77 (t, 4H), 2.87 (m, 1H), 3.64 (t, 4H), 4.30 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.25 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 393, $[MH]^+$

Notes for Examples 164 to 177

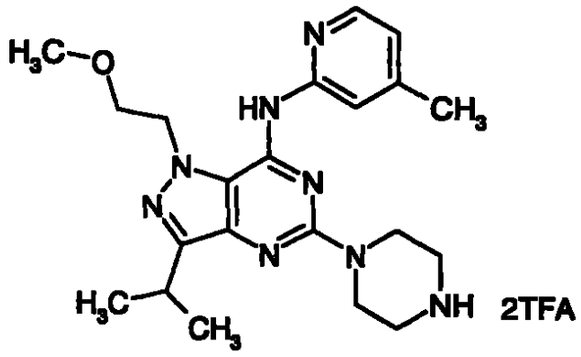
Example 167 and 176: 2-(Bromomethyl)pyridine (US 6465486, pg. 12, ex. 5) used as the R^6 bromide.

Example 169: 3-(Bromomethyl)tetrahydrofuran (WO 99/45006, pg. 117, preparation 9) used as the R^6 bromide.

Example 175: 3-Bromotetrahydropyran (Preparation 125) used as the R^6 bromide.

Example 178

N-[3-Isopropyl-1-(2-methoxyethyl)-5-(piperazin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine bis(trifluoroacetate)

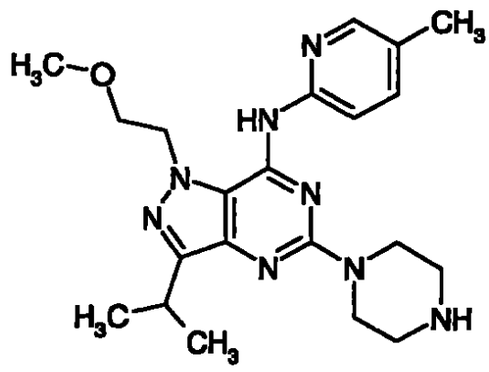


A solution of the BOC protected compound from preparation 92 (150mg, 0.3mmol) in dichloromethane (5mL) and trifluoroacetic acid (5mL) was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was concetrated *in vacuo* and the residue azeotroped with toluene. The product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (100:0 to 95:5) to afford the title compound as a gum, 30mg.

^{1}H NMR (DMSO-d_6 , 400MHz) δ:1.34 (d, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.86 (m, 4H), 3.18 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.62 (m, 4H), 3.74 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.17 (d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 411, $[MH]^+$

Example 179

N-[3-Isopropyl-1-(2-methoxyethyl)-5-(piperazin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-5-methylpyridin-2-ylamine

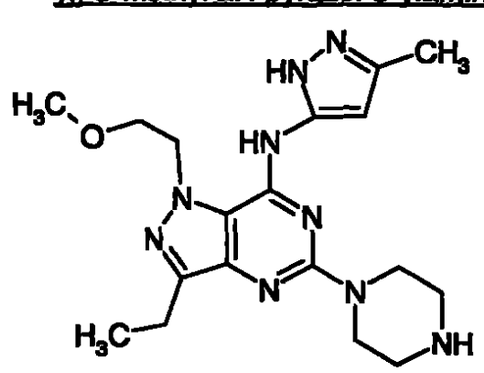


A solution of the BOC protected compound from preparation 93 (150mg, 0.3mmol) in dichloromethane (5mL) and trifluoroacetic acid (5mL) was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue azeotroped with toluene. The product was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:methanol:diethylamine (100:0:0 to 96:2:2) to afford the title compound, 14.5mg.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ:1.34 (d, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.95 (s, 4H), 3.18 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.71 (m, 4H), 3.76 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.16 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 411, $[MH]^+$

Example 180

N-[3-Ethyl-1-(2-methoxyethyl)-5-(piperazin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-5-methyl-2*H*-pyrazol-3-ylamine



The BOC protected compound of preparation 95 was triturated with hydrogen chloride in ether (8mL, 2M) for 30 minutes. The resulting gum was washed with ether, dissolved in sodium hydroxide (1M) and extracted with ethyl acetate

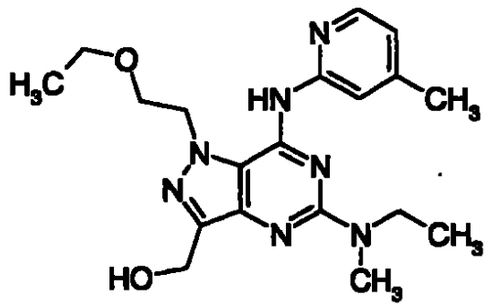
(2x10mL). The organics were combined, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to give the product.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.25 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.72 (m, 6H), 3.30 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.72 (t, 2H), 4.56 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 9.42 (s, 1H).

LRMS:m/z ES+ : 386, $[MH]^+$,

Example 181

[1-(2-Ethoxyethyl)-5-(*N*-ethyl-*N*-methylamino)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-3-yl]methanol

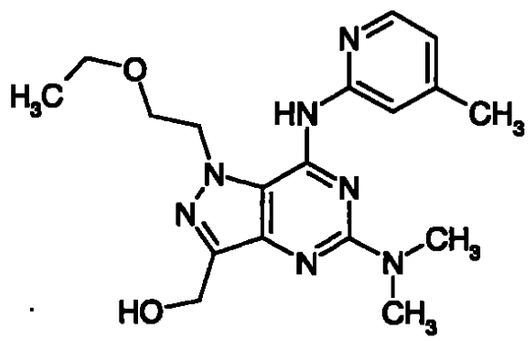


N-Ethyldiisopropylamine (1.3mL, 7.5mmol) and *N*-ethylmethylamine (642μL, 7.5mmol) were added to a solution of the monochloride of preparation 106 (544mg, 1.5mmol) in dimethylsulfoxide (4mL) and the reaction mixture stirred at 120°C for 18 hours. The reaction mixture was cooled and partitioned between dichloromethane (200mL) and water (50mL). The organic layer was washed with water (2x50mL), dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol 100:0 to 94:6 to yield the title product, 525mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.78 (q, 2H), 3.89 (m, 2H), 4.76 (t, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.92 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.19 (s, 1H). LRMS APCI+ m/z 386 $[MH]^+$

Example 182

[5-Dimethylamino-1-(2-ethoxyethyl)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-3-yl]methanol

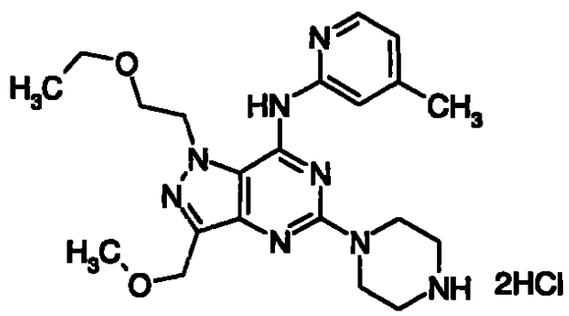


The title compound was prepared by the method of example 181 using dimethylamine as a starting material.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.23 (s, 6H), 3.58 (q, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.66 (m, 2H), 4.81 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.41 (s, 1H)

Example 183

N-[1-(2-Ethoxyethyl)-3-methoxymethyl-5-(piperazin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine dihydrochloride



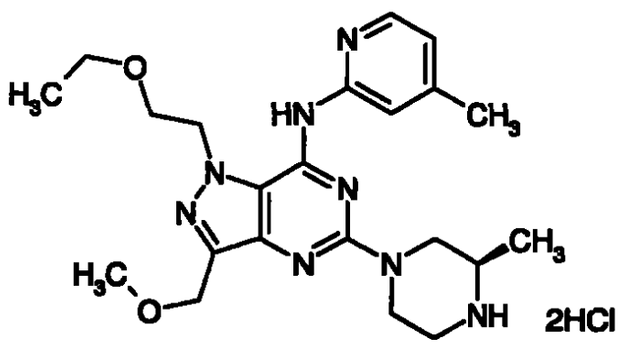
The compound of preparation 111 (150mg, 0.35mmol) was added to a solution of 25% sodium methoxide solution in methanol (350µL, 1.4mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (3.5mL) and the reaction mixture left at room temperature for 15 minutes. The reaction mixture was quenched with acetic acid (60µL), treated with *N*-ethyldiisopropylamine (174µL) and the solution diluted to a volume of 9mL with 1-methyl-2-pyrrolidinone. This solution (3mL) was treated with *tert*-butyl piperazine-1-carboxylate (93mg, 0.5mmol) and the reaction mixture sealed and heated to 110°C for 12 hours. The reaction mixture was concentrated *in*

vacuo and the crude product partitioned between dichloromethane (10mL) and water (10mL). The layers were separated and the organic phase dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The product was dissolved in a mixture of dichloromethane (2mL) and trifluoroacetic acid (2mL) and left for 1 hour. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and partitioned between dichloromethane and sodium hydrogencarbonate solution. The organic layer was separated and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:methanol:dichloromethane 96:2:2. The product was dissolved in ether, treated with 2M ethereal HCl, and the solution evaporated *in vacuo* to yield the title product, 53mg.

^{1}H NMR (D_2O, 400MHz) δ: 0.95 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.30 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.48 (q, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.95 (m, 4H), 4.72 (s, 2H), 4.75 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.10 (d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 427, $[MH]^+$

Example 184

N-[1-(2-Ethoxyethyl)-3-methoxymethyl-5-((3*R*)-(3-methylpiperazin-1-yl))-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine dihydrochloride

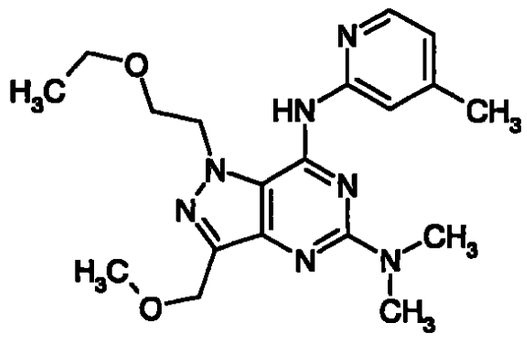


This compound was made by the method of example 183 using (*R*)-2-methyl-piperazine.

^{1}H NMR (D_2O, 400MHz) δ: 0.92 (t, 3H), 1.32 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.40-3.50 (m, 5H), 3.87 (m, 2H), 4.46 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.73 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.10 (d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 441, $[MH]^+$

Example 185

1-(2-Ethoxyethyl)-3-methoxymethyl-N^5,N^5-dimethyl-N^7-(4-methylpyridin-2-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-5,7-diamine

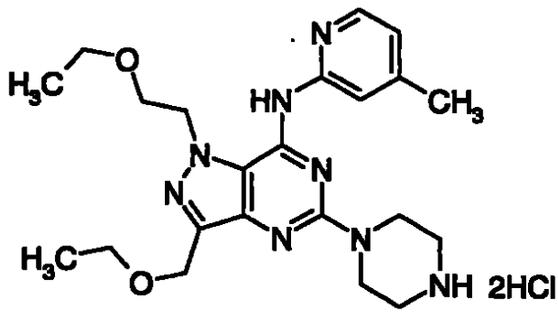


This compound was made by the method of example 183 using N,N-dimethylamine. After heating the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the crude product purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol 98:2 to yield the title product.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.24 (s, 6H), 3.44 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.70 (m, 4H), 6.93 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.41 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 386, $[MH]^+$

Example 186

N-[1-(2-Ethoxyethyl)-3-ethoxymethyl-5-(piperazin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine dihydrochloride

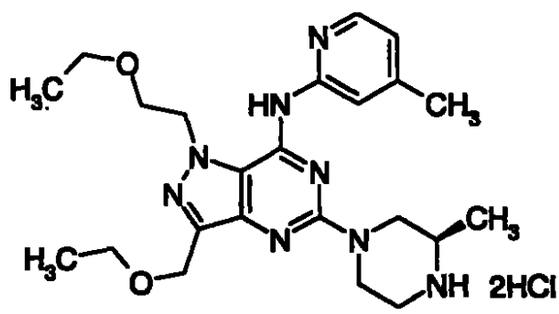


This compound was made by the method of example 183 using 21% sodium ethoxide in ethanol. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol 100:0 to 94:6. Appropriate combined fractions were concentrated *in vacuo*, dissolved in ether and treated with 2M hydrogen chloride in ether. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to yield the title product.

^{1}H NMR (D_2O, 400MHz) δ: 0.88 (t, 3H), 1.08 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.26 (m, 4H), 3.42 (q, 2H), 3.58 (q, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.90 (m, 4H), 4.70 (m, 4H), 7.14 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.04 (d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 441, $[MH]^+$

Example 187

N-[1-(2-Ethoxyethyl)-3-ethoxymethyl-5-((3*R*)-(3-methylpiperazin-1-yl))-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine dihydrochloride

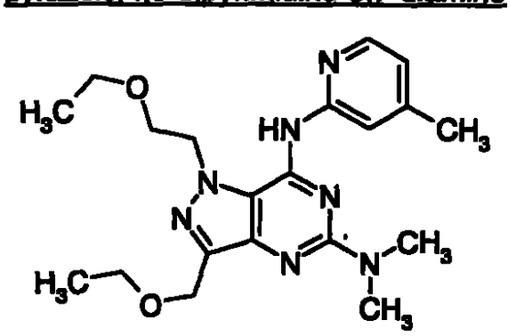


This compound was made by the method of example 183 using 21% sodium ethoxide in ethanol and (*R*)-2-methylpiperazine.

^{1}H NMR (D_2O, 400MHz) δ: 0.88 (t, 3H), 1.06 (t, 3H), 1.28 (d, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 5H), 3.55 (q, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.73 (m, 4H), 7.14 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.05 (d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 455, $[MH]^+$

Example 188

1-(2-Ethoxyethyl)-3-ethoxymethyl-N^6,N^6-dimethyl-N^7-(4-methylpyridin-2-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-5,7-diamine

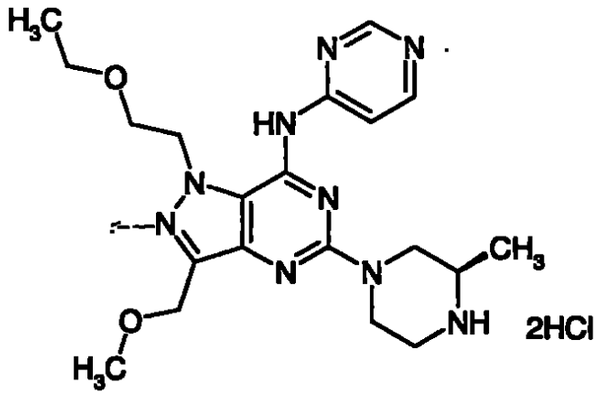


This compound was made by the method of example 183 using 21% sodium ethoxide in ethanol and dimethylamine.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.09 (t, 3H), 1.22 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.22 (s, 6H), 3.57 (q, 2H), 3.64 (q, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.68 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.41 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 400, $[MH]^+$

Example 189

N-[1-(2-Ethoxyethyl)-3-methoxymethyl-5-((3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]pyrimidin-4-ylamine dihydrochloride

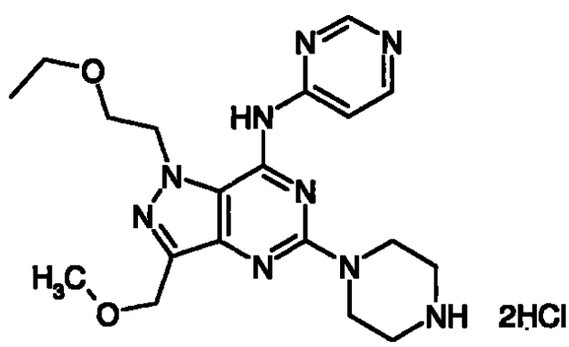


This compound was made by the method of example 183 using (*R*)-2-methylpiperazine and the monochloro compound of preparation 112 as starting materials.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.22 (m, 6H), 2.64-3.17 (br m, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.67 (q, 2H), 3.78, 4.35 (2d, 1H), 3.91 (t, 2H), 4.60 (d, 2H), 4.78 (m, 4H), 8.21 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.83 (s, 1H). LRMS APCI+ m/z 428 $[MH]^+$

Example 190

N-[1-(2-Ethoxyethyl)-3-methoxymethyl-5-(piperazin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]pyrimidin-4-ylamine dihydrochloride

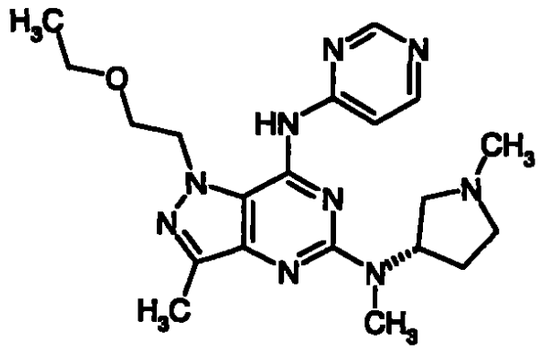


This compound was made by the method of example 183 using *tert*-butyl piperazine-1-carboxylate and the monochloro compound of preparation 112 as starting materials.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.21 (t, 3H), 2.97 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.94 (t, 2H), 4.83 (m, 4H), 8.20 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.80 (s, 1H). LRMS APCI+ m/z 414 $[MH]^+$

Example 191

1-(2-Ethoxyethyl)-N^5,3-dimethyl-N^5-[(3*S*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]-N^7-pyrimidin-4-yl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-5,7-diamine

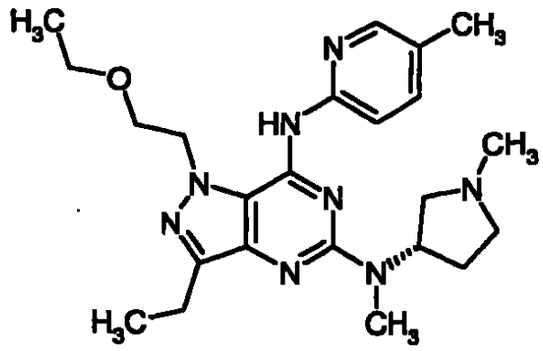


The monochloride of preparation 72 (115mg, 0.35mmol) was combined with the amine from preparation 115 (197mg, 1.73mmol) and *N*-ethyldiisopropylamine (0.3mL, 1.73mmol) in dimethylsulfoxide (4mL) and the reaction mixture stirred at 120°C for 16 hours. The cooled reaction mixture was diluted with ethyl acetate (10mL) and water (10mL). The organic phase was separated and the aqueous was further extracted with ethyl acetate (3x10mL). The combined organic solutions were washed with water (3x15mL), dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol 99:1 to 85:15 to yield a gum, 21mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 2.01-2.28 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.63 (t, 2H), 5.32 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.79 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ : 412, $[MH]^+$

Example 192

1-(2-Ethoxyethyl)-3-ethyl-N^5-methyl-N^7-(5-methylpyridin-2-yl)- N^5-[(3*S*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-5,7-diamine

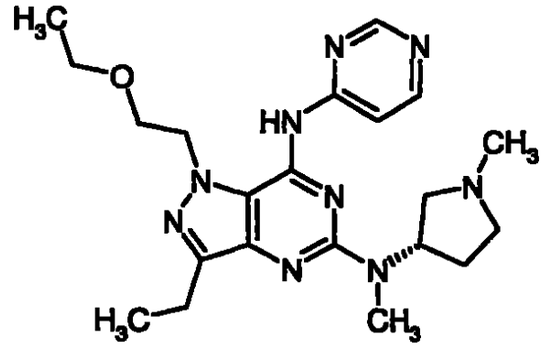


The title compound was made from the dichloro compound from preparation 54, the amine from preparation 115, and 2-amino-5-methylpyridine, following the method of example 131.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 2.1-2.3 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.91 (m, 2H), 2.80-3.25 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 5.50 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.28 (d, 1H) 9.65 (br s, 1H). HRMS:m/z ES+ : 439.29, $[MH]^+$

Example 193

1-(2-Ethoxyethyl)-3-ethyl-N^5-methyl-N^5-[(3*S*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]-N^7-pyrimidin-4-yl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-5,7-diamine



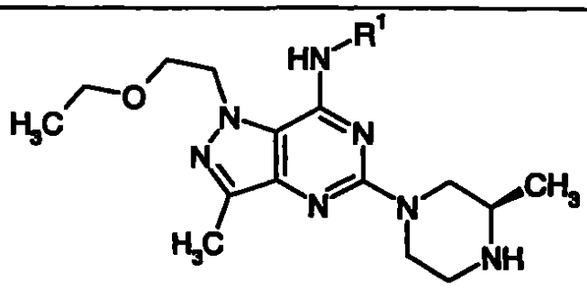
The title compound was made from the dichloro compound from preparation 54, the amine from preparation 115 and 4-aminopyrimidine, following the method of example 131.

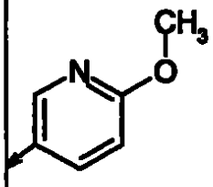
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.26 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.90 (q, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.05-3.40 (m, 4H), 3.67 (q, 2H), 3.92 (m, 2H),

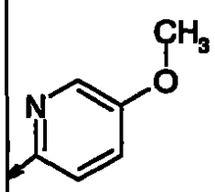
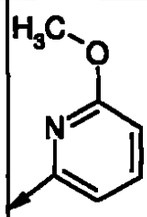
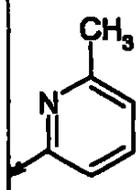
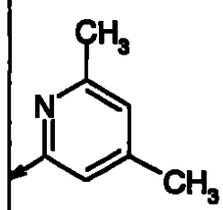
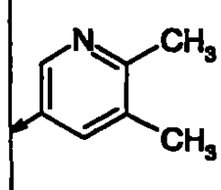
4.64 (m, 2H), 5.46 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.88 (s, 1H). HRMS:m/z ES+ : 426.27, $[MH]^+$

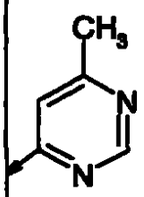
Examples 194 - 215

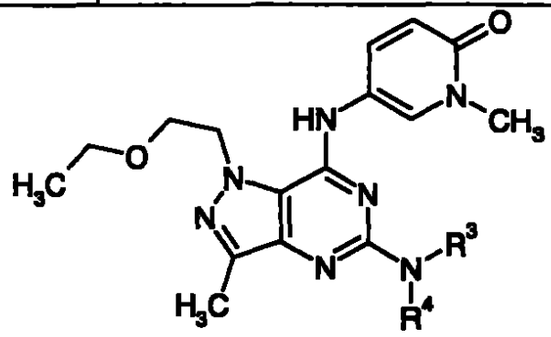
The appropriate chloro compound (preparations 72, 120, 134, 137, 139, 142, 143, 144, 159 and 161) (1eq), the appropriate HNR^3R^4 amine (3-5eq) and *N*-ethyldiisopropylamine (3-5eq) were dissolved in dimethylsulfoxide (3.5-6.9mL.mmol^{-1}) and the reaction mixture stirred at 120°C for 18 hours in a sealed vessel. The reaction mixture was partitioned between water and dichloromethane, the organic phase was separated and the aqueous washed with dichloromethane (x2). The organics were combined, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:0.880 ammonia 98:2:0 to 90:10:1 to yield the title product.

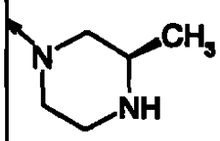
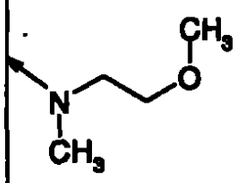
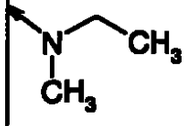


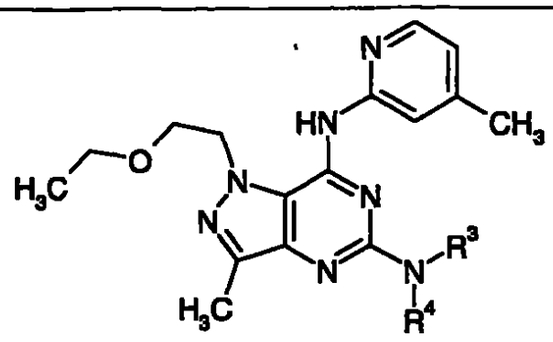
No.	R^1	Data
194[A]		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.12 (t, 3H), 1.16 (d, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.58 (q, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.51 (m, 2H), 4.65 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.42 (m, 1H) LRMS:m/z APCI+ 427 $[MH]^+$

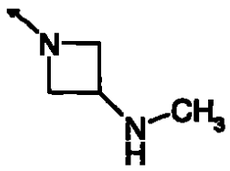
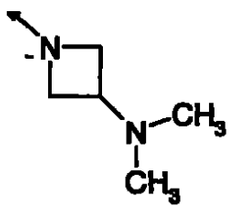
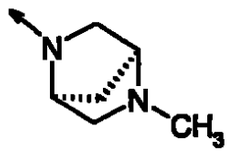
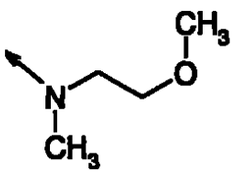
195[B]		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.13 (m, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.60 (q, 2H), 3.87 (m, 5H), 4.53 (m, 2H), 4.63 (t, 2H), 7.44 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.18 (m, 1H). LRMS:m/z APCI+ 427 $[MH]^+$
196[B]		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.14 (d, 3H), 1.20 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.66 (q, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.54 (m, 2H), 4.60 (t, 2H), 6.44 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.76 (m, 1H) LRMS:m/z APCI+ 427 $[MH]^+$
197[E]		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.20 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.61 (q, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.65 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H). LRMS:m/z ES+ 411 $[MNa]^+$
198[E]		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.14 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.58 (q, 2H), 3.83 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 8.01 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 425 $[MH]^+$
199		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.10-1.17 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.79-3.07 (m, 4H), 3.59 (q, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.52 (m, 2H), 4.65 (t, 2H), 7.97 (d, 1H), 8.61 (d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 425 $[MH]^+$

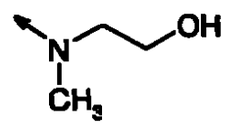
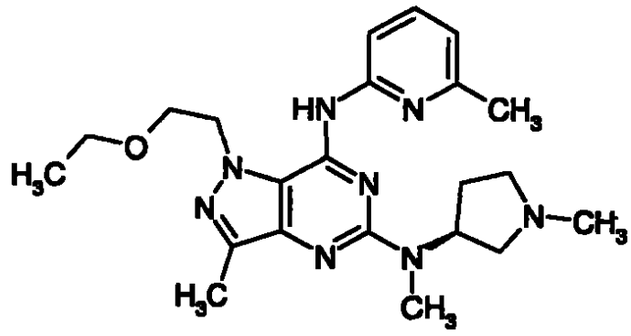
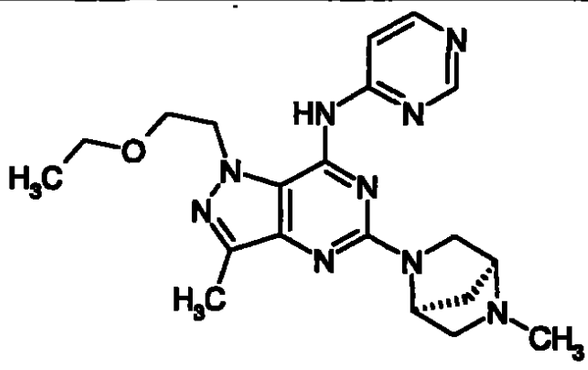
200		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.19 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.82-3.11 (m, 4H), 3.64 (q, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.57 (m, 2H), 4.63 (t, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.67 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ m/z 412 $[MH]^+$

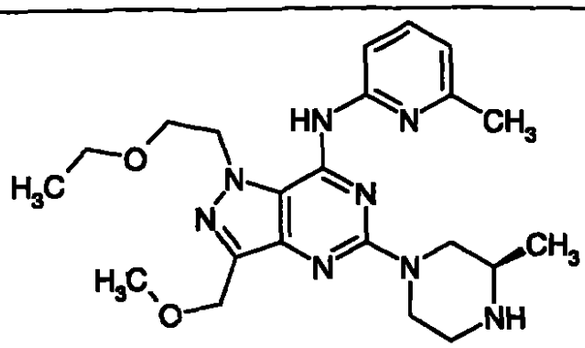


No.	$-NR^3R^4$	Data
201		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.16 (d, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.80-2.97 (m, 3H), 3.07 (d, 1H), 3.54 (q, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.84 (t, 2H), 4.48 (d, 2H), 4.63 (t, 2H), 6.61 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 427 $[MH]^+$
202		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.55 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.78 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.62 (t, 2H), 6.61 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 416 $[MH]^+$
203		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.56 (q, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.67 (q, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.76 (t, 2H), 6.63 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 386 $[MH]^+$

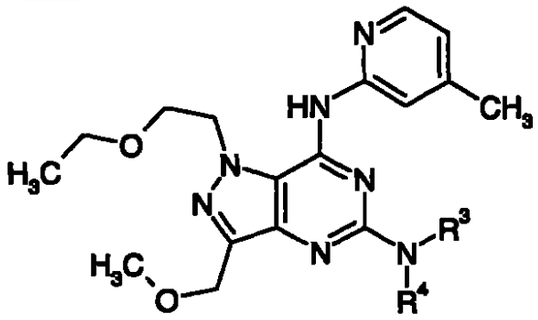


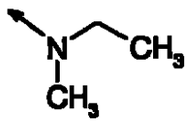
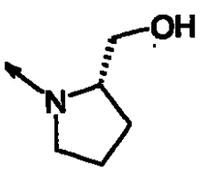
No.	-NR^{3}R^4	Data
204[C]		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.08 (t, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.70 (q, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.86 (t, 2H), 4.02 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.67 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.47 (m, 1H). LRMS:m/z APCI+ 397 $[MH]^+$
205[C]		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.08 (t, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.56 (q, 2H), 3.84 (t, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 4.64 (t, 2H), 6.92 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.46 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 411 $[MH]^+$
206		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.12 (t, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.84 (m, 3H), 4.63 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.37 (m, 1H). LRMS:m/z ES+ 423 $[MH]^+$
207[D]		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.87 (m, 4H), 4.63 (t, 2H), 6.92 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.35 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 400 $[MH]^+$

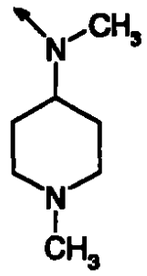
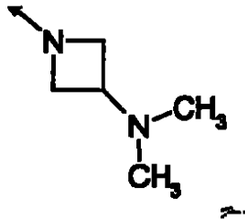
208[D, F]		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 2.39 (s, 6H), 3.30 (m, 2H), 3.57 (q, 2H), 3.83 (m, 7H), 4.63 (t, 2H), 6.92 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.36 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 386 $[MH]^+$
		
209		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz): δ 1.16 (t, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.66 (m, 2H), 5.59 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.16 (br, d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 425 $[MH]^+$
		
210		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 3.53-3.68 (m, 4H), 3.81 (m, 1H), 3.88 (t, 2H), 4.62 (t, 2H), 4.82 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.80 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 410 $[MH]^+$



211	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.16 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.92-3.04 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.70 (t, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.03 (m, 1H). LRMS:m/z APCI+ 441 $[MH]^+$



No.	-NR^3R^4	Data
212		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.09 (t, 3H), 1.21 (t, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.57 (q, 2H), 3.72 (q, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.67 (m, 4H), 6.89 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.35 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 400 $[MH]^+$
213		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.09 (t, 3H), 1.94 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.67-3.79 (m, 4H), 3.88 (t, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.70 (t, 2H), 6.92 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.44 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 442 $[MH]^+$

214[D, F]		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.12 (t, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.59 (q, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.69 (m, 5H), 6.93 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.23 (m, 1H). LRMS:m/z APCI+ 469 $[MH]^+$
215[F]		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.09 (t, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.01 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.72 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.47 (s, 1H)

A-reaction not heated in a sealed vessel

B-1 eq caesium fluoride was used in place of *N*-ethyldiisopropylamine.

C-the trifluoroacetate salt of the HNR^3R^4 amine was used, and 9 eq of *N*-ethyldiisopropylamine.

D-reaction performed in NMP under microwave radiation for 40 mins at 180°C.

E-product isolated by trituration from ether/pentane.

F-1eq tetraethylammonium fluoride added

Ex 204: *N*-methyl-3-azetidinamine bis(trifluoroacetate) used as described in JP 2002 255932, pg 5.

Ex 205 and 215: see prep 170.

Ex 206 and 210: (1*S*,4*S*)-2-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane used as described in Chem. Heterocyclo.Compd(Eng. Trans) 36; 4; 2000; 429-431

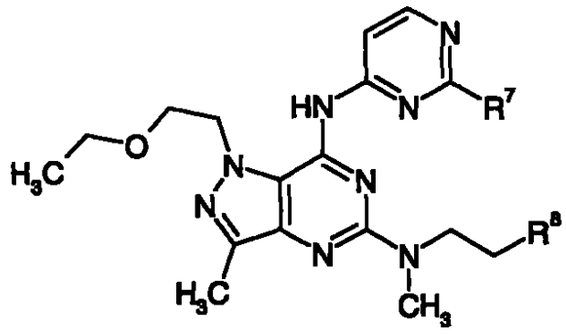
Ex 209: (3*S*)-1-methyl-3-(methylamino)pyrrolidine used from preparation 115.

Examples 216 - 228

The appropriate monochloro compound (preparations 72, 110,135, 136, 138, 140, 159 and 162 (1eq) and the appropriate HNR^3R^4 amine (5-6eq) were dissolved in dimethylsulfoxide (5-10mL.mmol^{-1}) and the reaction mixture heated to 110-120°C for 18 hours in a sealed vessel. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water (x2) and the organic phase dried over

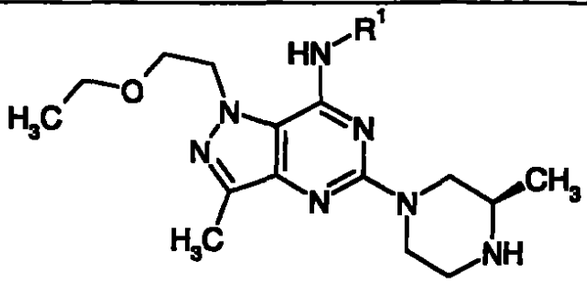
magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:0.880ammonia 99:1:0.125 to 95:5:0.5, then triturated with ether/pentane to yield the desired product.

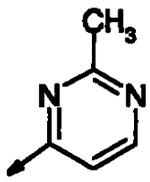
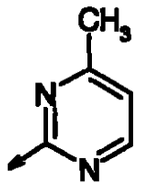
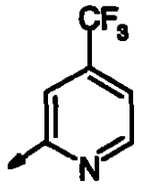
5

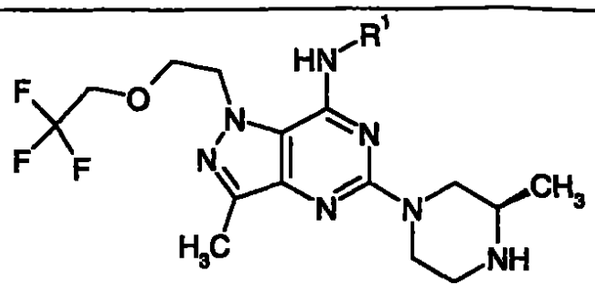


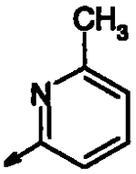
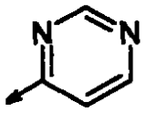
No.	R^7	R^8	Data
216[A]	H	$-N(CH_3)_2$	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.62 (t, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 3.87 (m, 4H), 4.63 (t, 2H), 8.34 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.79 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 400 $[MH]^+$
217[A]	H	H	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.21 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 3.74 (q, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.61 (t, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.78 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 357 $[MH]^+$
218[B]	$-CH_3$	H	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.20 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 3.72 (q, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.61 (t, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.44 (d, 1H). LRMS:m/z ES+ 371 $[MH]^+$

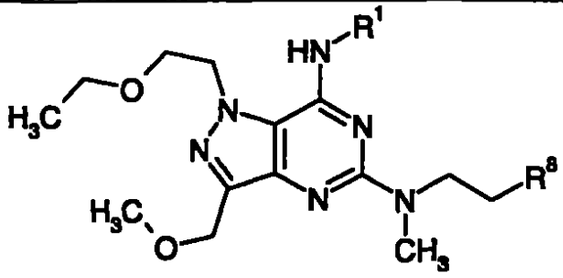
219	$-CH_3$	$-OCH_3$	^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.23 (t, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.87 (m, 4H), 4.61 (m, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.43 (d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 401 $[MH]^+$

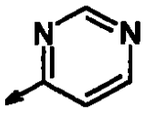
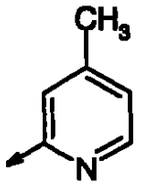


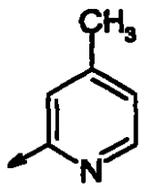
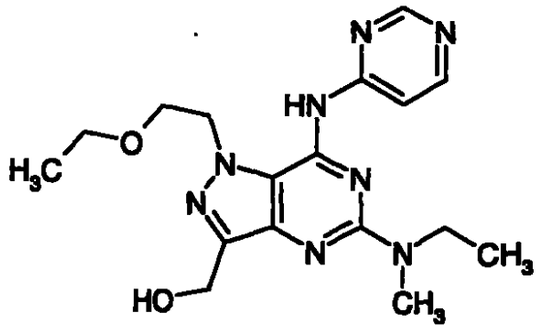
No.	R^1	Data
220		^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.17 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3:64 (q, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.53 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.46 (d, 1H). LRMS:m/z ES+ 412 $[MH]^+$
221		^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.13 (d, 3H), 1.25 (t, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.61 (q, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 4.64 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 8.43 (d, 1H). LRMS:m/z ES+ 412 $[MH]^+$
222		^1H NMR (CD_3OD, 400MHz): δ 1.18 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.90-3.20 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 4.64 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.65 (br,s 1H). LRMS:m/z APCI+ 465 $[MH]^+$



No.	R^1	Data
223[C]		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.41 (d, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 3.15-3.50 (m, 4H), 4.07 (m, 4H), 4.77 (m, 4H), 6.97 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.98 (m, 1H). LRMS:m/z ES+ 465 $[MH]^+$
224[D]		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.00 (d, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 3.00-3.50 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.55 (d, 2H), 4.70 (t, 2H), 8.20 (m, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.80 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 452 $[MH]^+$



No.	R^1	R^8	Data
225		H	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.21 (t, 6H), 3.19 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.74 (q, 2H), 3.91 (t, 2H), 4.69 (m, 4H), 8.33 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.78 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 387 $[MH]^+$
226		-OCH_3	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.59 (q, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.89 (m, 4H), 4.70 (m, 4H), 6.92 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.35 (d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 430 $[MH]^+$

227		-OH	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.12 (t, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.59 (q, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.89 (t, 2H), 4.70 (m, 4H), 6.92 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.35 (d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 416 $[MH]^+$
			
228			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.22 (m, 6H), 3.20 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.76 (q, 2H), 3.91 (t, 2H), 4.69 (t, 2H), 4.85 (m, 2H), 8.36 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.79 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 395 $[MNa]^+$

A-the reaction was diluted with dichloromethane not ethyl acetate.

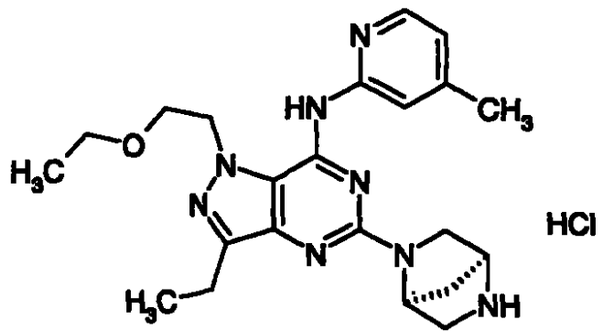
B-purified by HPLC using 0.1 aq trifluoroacetic acid and acetonitrile as eluant.

C-isolated as the HCl salt

D-1eq caesium fluoride added to the reaction

Example 229

N-[5-((1*S*, 4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1-(2-ethoxyethyl)-3-ethyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine hydrochloride

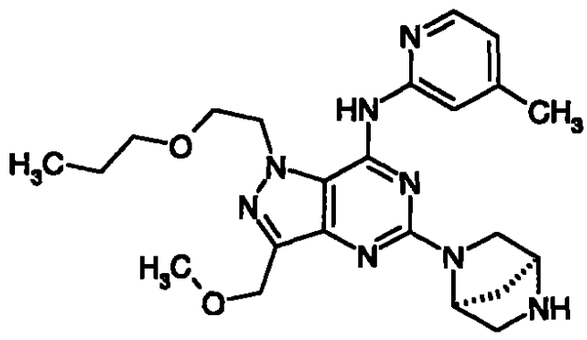


The chloro compound from preparation 122 (2.3g, 6.37mmol), *tert* butyl (1*S*,4*S*)-(-)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate (3.8g, 19.11mmol) and caesium fluoride (967mg, 6.37mmol) were dissolved in dimethylsulfoxide (15mL) and the

reaction mixture heated to 110°C for 18 hours. The cooled reaction mixture was partitioned between 10% citric acid solution and ethyl acetate (400mL) and the layers separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (200mL) and the combined organic solutions were washed with water (200mL), brine (200mL) then dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane (40mL) and trifluoroacetic acid (10mL) and the solution stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between dichloromethane (100mL) and sodium carbonate solution (100mL). The organic solution was dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:0.880 ammonia (97.5:2.5:0.25 to 95:5:0.5). The product was then dissolved in methanol, and 2N hydrochloric acid (1 eq) added and the solution evaporated *in vacuo*. The solid was recrystallised from isopropyl acetate/ether to afford the title compound as a pale yellow solid, 1.15g.
^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.35 (m,1H), 2.53 (s, 3H), 2.91 (q, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.98 (m, 2H),4.64 (m, 1H), 4.86 (m, 2H),5.20 (m, 1H), 7.15 (d,1H), 7.97 (s, 1H), 8.22 (m, 1H)
Microanalysis found: C, 54.53; H, 7.05; N, 22.82. $C_{22}H_{30}N_8O;HCl;1.5H_2O$ requires C, 54.37; H, 7.05; N, 23.06%.

Example 230

N-[5-((1*S*, 4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-3-methoxymethyl-1-(2-propoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine

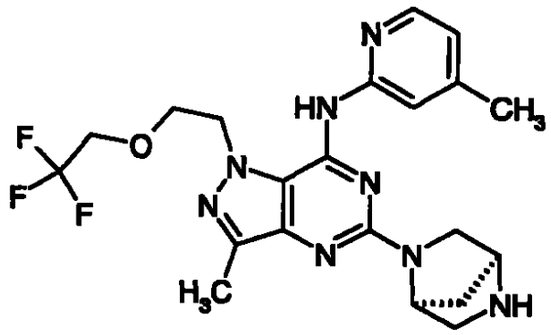


The title compound was obtained from the chloro compound from preparation 160, and *tert*-butyl (1*S*,4*S*)-(-)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate following the procedure described in example 229, except the compound was isolated as the free base.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.71 (t, 3H), 1.53 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.17 (q, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 4.02 (s,.1H), 4.69 (m, 2H), 4.74 (m, 2H), 4.95 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.33 (m, 1H). LRMS:m/z ES+ 453 $[MH]^+$

Example 231

N-[5-((1*S*, 4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2,2,1]hept-2-yl)-3-methyl-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine



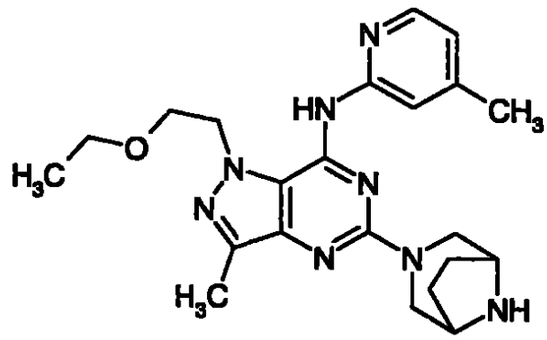
The title product was prepared by a method similar to that described for example 230 using the monochloro compound of preparation 141 and *tert*-butyl (1*S*, 4*S*)-(-)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.84 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.06 (q, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 4.00 (q, 2H), 4.06 (t, 2H), 4.72 (m, 2H), 4.84 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.25 (m, 1H)

LRMS:m/z ES+ 463 $[MH]^+$

Example 232

N-[5-(3,8-Diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-1-(2-ethoxyethyl)-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine

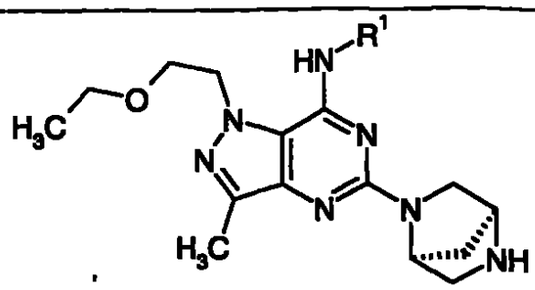


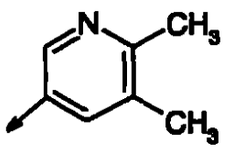
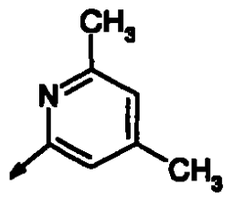
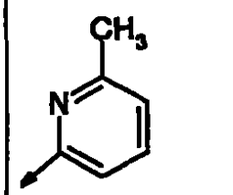
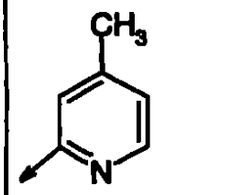
The title compound was obtained as a yellow foam from the chloro compound from preparation 120 and *tert*-butyl 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (Tet. Lett. 43 (2002), 899-902) following the procedure described in example 231.

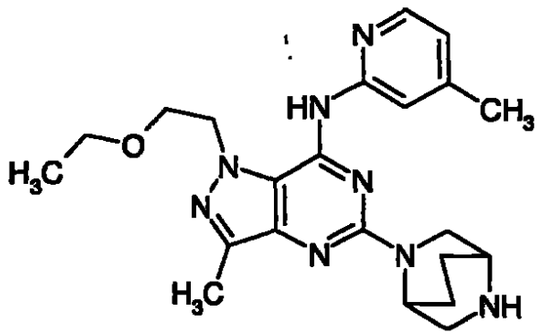
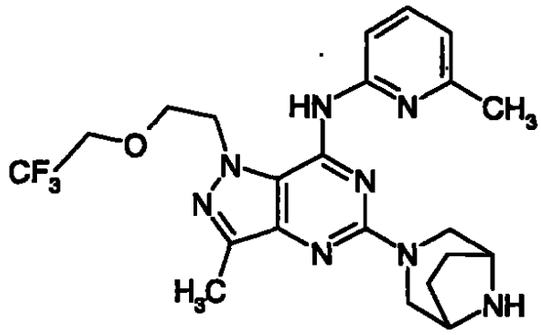
^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.12 (t, 3H), 1.89 (m, 4H), 2.41 (2xs, 6H), 3.19 (m, 2H), 3.60 (q, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.86 (t, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.65 (t, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.20 (br s, 1H). LRMS:m/z ES+ 423 $[MH]^+$

Examples 233–238

The appropriate monochloro precursor (preparations 120, 134, 139, 140 and 143) (1eq), the appropriate HNR^3R^4 amine (3eq) and *N*-ethyldiisopropylamine (3eq) where dissolved in dimethylsulfoxide (3.80mL.mmol^{-1}) and the reaction mixture placed in a ReactiVial™ and heated to 120°C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with water and the mixture extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in dichloromethane (20-50mL.mmol^{-1}), treated with trifluoroacetic acid (4-20mL.mmol^{-1}) and the mixture stirred at room temperature for 5 hours. The mixture was then concentrated *in vacuo* and the residue taken up in ethyl acetate and washed with 10% sodium hydrogencarbonate solution. The organic phase was dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol 99:1 to 98:2 to yield the desired product.

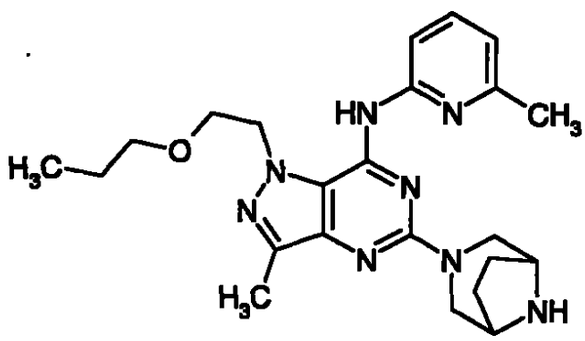


No.	R^1	Data
233		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 1.86 (d, 1H), 2.03 (d, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 3.60 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.73 (d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 423 $[MH]^+$
234		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.12 (t, 3H), 1.86 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.18 (q, 2H), 3.59 (q, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 4.01 (s, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 8.19 (br, s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 423 $[MH]^+$
235		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.17 (t, 3H), 1.83 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 3.60 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.88 (t, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 8.23 (m, 1H). LRMS:m/z APCI+ 409 $[MH]^+$
236		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.92 (d, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.59 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.83 (m, 3H), 4.63 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.38 (m, 1H). LRMS:m/z ES+ 409 $[MH]^+$

	
237	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 1.92 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.58 (q, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.81 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.29 (m, 1H). LRMS:m/z APCI+ 423 $[MH]^+$
	
238	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.92 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.22 (d, 2H), 3.83 (s, 2H), 4.06 (m, 4H), 4.40 (d, 2H), 4.75 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.08 (br s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 477 $[MH]^+$

Example 239

N-[5-(3,8-Diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-3-methyl-1-(2-propoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-6-methylpyridin-2-ylamine

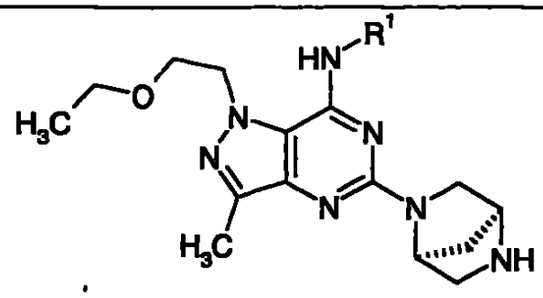


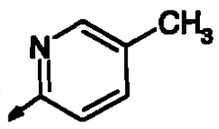
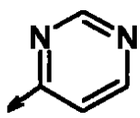
A mixture of the chloro compound from preparation 171 (150mg, 0.42mmol), *tert*-butyl 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (Tet. Lett. 43 (2002), 899-902) (446mg, 2.1mmol), and caesium fluoride (63.8mg, 0.42mmol) in dimethylsulfoxide (3mL) was heated at 110°C for 18 hours in a sealed vessel. The reaction was poured into water, and the resulting precipitate filtered off. This solid was dissolved in dichloromethane, and the solution evaporated *in vacuo*. The solid was redissolved in dichloromethane (6mL), trifluoroacetic acid (2mL) added, and the solution stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between dichloromethane and 2N hydrochloric acid and the layers separated. The aqueous solution was basified using solid sodium carbonate and then extracted with dichloromethane (3x). These organic extracts were dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (100:0:0 to 98:2:0.25) to give the title compound as a yellow solid, 65mg.

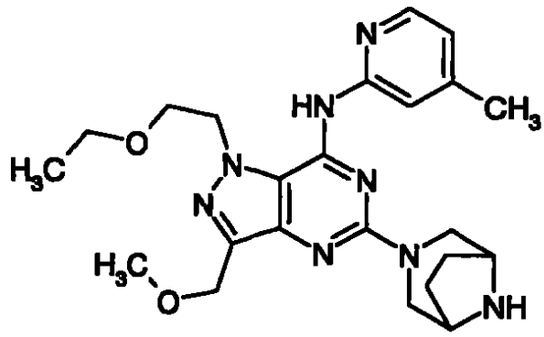
^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.73 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 3.48 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.84 (t, 2H), 4.27 (m, 2H), 4.65 (t, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.10 (br d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 437 $[MH]^+$

Examples 240– 243

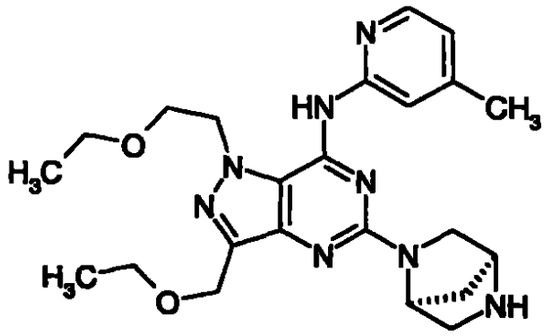
The appropriate protected amine (1eq) and trifluoroacetic acid (7.5-12.5mL.mmol^{-1}) were added to dichloromethane (15-42mL.mmol^{-1}) and the reaction mixture stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was partitioned between dichloromethane and sodium hydrogencarbonate solution, the phases were separated and the aqueous washed with dichloromethane. The organic layer was dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:0.880 ammonia 100:0:0 to 90:10:1 to yield the desired product.



No.	R^1	Data
240		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.12 (t, 3H), 1.82 (d, 1H), 1.98 (d, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.07 (m, 2H), 3.56 (m, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.86 (m, 3H), 4.63 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.32 (m, 1H). LRMS:m/z APCI+ 409 $[MH]^+$
241		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.19 (t, 3H), 1.83 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 3.56-3.76 (m, 4H), 3.90 (m, 3H), 4.63 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.79 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 396 $[MH]^+$

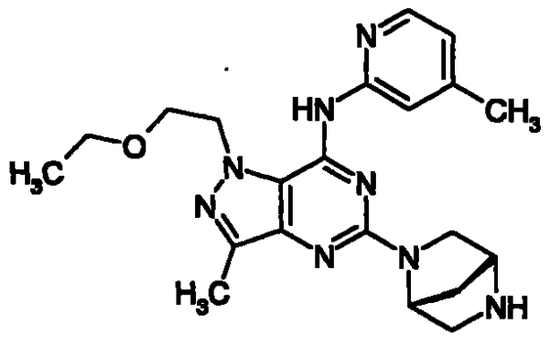


242	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 1.82 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 3.16 (d, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.33 (d, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.70 (t, 2H), 6.91 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.20 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 453 $[MH]^+$

	
243	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.21 (t, 3H), 1.85 (d, 1H), 2.02 (d, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.12 (q, 2H), 3.56-3.70 (m, 5H), 3.73 (m, 1H), 3.89 (m, 3H), 4.73 (m, 4H), 4.91 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.39 (m, 1H). LRMS:m/z ES+ 453 $[MH]^+$

Example 244

N-[5-((1*R*,4*R*)-2,5-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1-(2-ethoxyethyl)-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine

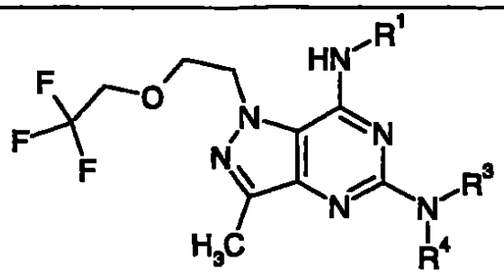


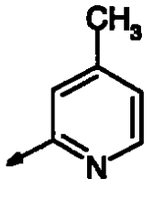
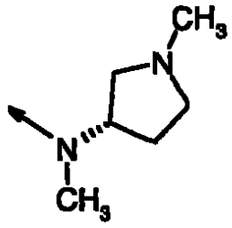
The protected product of preparation 168 (62mg, 0.12mmol) was dissolved in ethanol (5mL) and the solution treated with palladium hydroxide (10mg) and 2M hydrochloric acid (124μL, 0.25mmol). The reaction mixture was placed under 60psi for 18 hours and was then treated with additional catalyst (20mg) and placed under 60psi for 18 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel® and the filtrate concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:0.880ammonia 95:5:0.5 to 90:10:1 to yield the title product, 16mg.

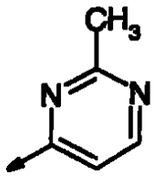
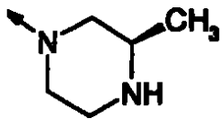
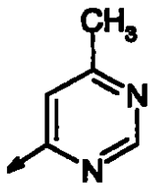
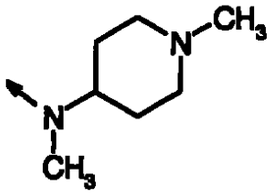
^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.41 (2xs, 6H), 3.21 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.70 (q, 2H), 3.84 (m, 2H), 4.09 (s, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.95 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.36 (m, 1H). LRMS:m/z APCI+ 409 $[MH]^+$

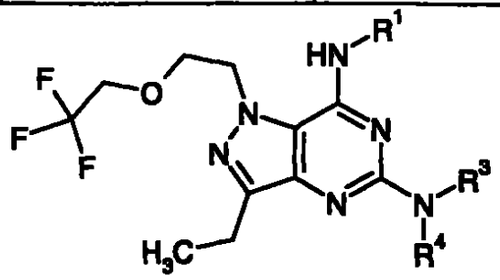
Examples 245 to 257

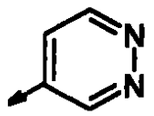
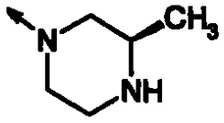
The appropriate chloro compound (preparations 191 to 202) (1eq), and the appropriate HNR^3R^4 amine (3-5eq) were dissolved in dimethylsulfoxide (2.7-13.6 mL.mmol^{-1}) and the reaction mixture stirred at 120°C for 18 hours in a sealed vessel. The reaction mixture was partitioned between water and ethyl acetate, and the layers separated. The organic layer was dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia to yield the title product.

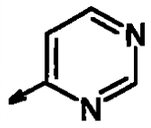
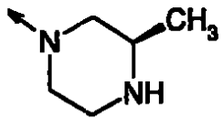
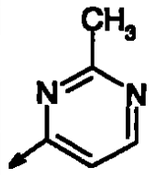
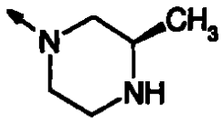
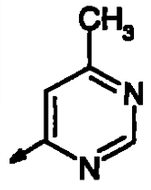
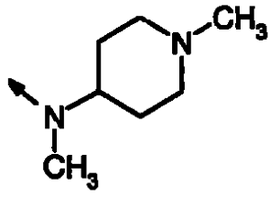


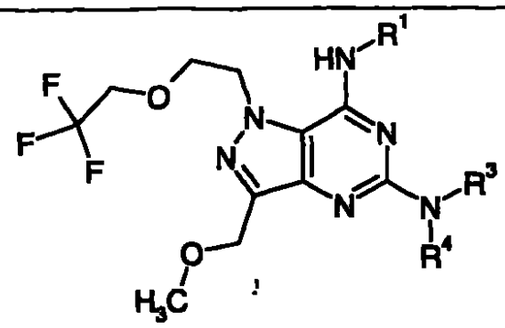
No.	R^1	$-NR^3R^4$	Data
245[A]			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 2.14 (m, 1H), 2.41 (m, 7H), 2.71 (s, 3H), 2.91 (q, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.23 (m, 4H), 3.35 (m, 1H), 3.98-4.09 (m, 4H), 4.73 (t, 2H), 5.24 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.22 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 479 $[MH]^+$

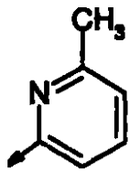
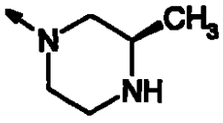
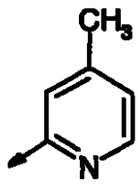
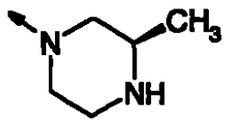
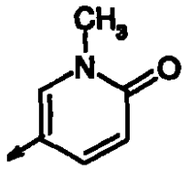
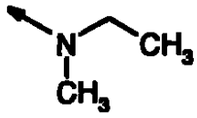
246[B]			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.16 (d, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.95-3.10 (m, 2H), 4.04-4.10 (m, 4H), 4.54 (m, 2H), 4.70 (t, 2H), 8.02 (m, 1H), 8.48 (d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 466 $[MH]^+$
247[B,C]			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 2.00-2.45 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 3.15 (m, 5H), 3.60 (m, 2H), 4.06 (m, 4H), 4.72 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.68 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 494 $[MH]^+$

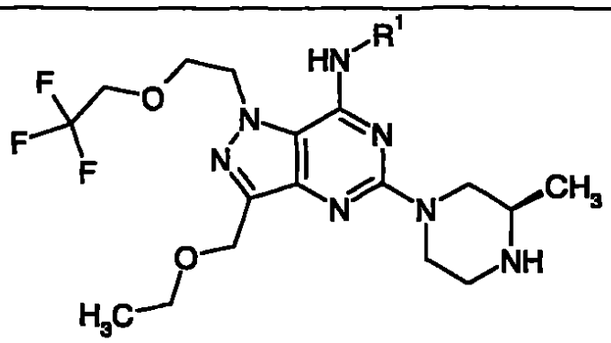


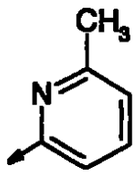
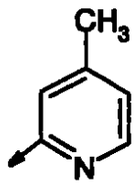
No.	R^1	$-NR^3R^4$	Data
248			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.18 (d, 3H), 1.36 (t, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.88 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.96 (q, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.78 (t, 2H), 8.02 (m, 1H), 8.97 (d, 1H), 9.45 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 466 $[MH]^+$

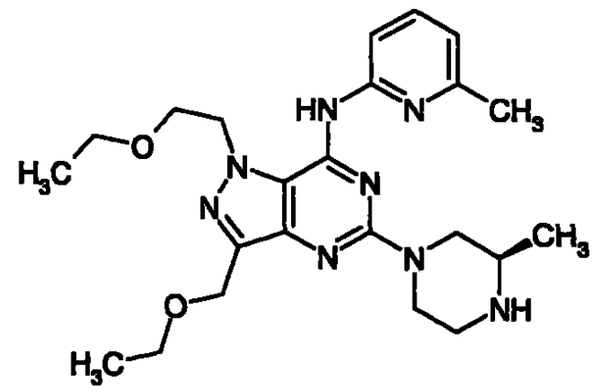
249[B,D]			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.20 (d, 3H), 1.35 (t, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.80 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 4.05 (m, 4H), 4.50 (d, 2H), 4.70 (t, 2H), 8.20 (m, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.80 (s, 1H). LRMS:m/z APCI- 464 $[M-H]^-$
250			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.18 (d, 3H), 1.35 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.87 (m, 4H), 2.99-3.11 (m, 2H), 4.09 (m, 4H), 4.53 (m, 2H), 4.72 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.48 (d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 480 $[MH]^+$
251			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.36 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.88 (q, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 4.06 (m, 4H), 4.69 (m, 3H), 8.22 (m, 1H), 8.67 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 508 $[MH]^+$



No.	R^1	$-NR^3R^4$	Data
252			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.20 (d, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.54 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.82 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.10 (d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 495 $[MH]^+$
253			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.18 (d, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 4.00 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 4.50 (d, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.75 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 8.10 (m, 2H). LRMS:m/z APCI+ 495 $[MH]^+$
254[B,D]			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.17 (t, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.61-3.68 (m, 5H), 3.97 (q, 2H), 4.06 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.90 (t, 2H), 6.62 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.86 (d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 470 $[MH]^+$



No.	R^1	Data
255		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.20 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.65 (q, 2H), 4.10 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.60 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.85 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.10 (m, 1H). LRMS:m/z APCI+ 509 $[MH]^+$
256		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.20 (m, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.65 (q, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.59 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.80 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 8.20 (m, 2H). LRMS:m/z APCI+ 509 $[MH]^+$



257[D]	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.21 (m,9H), 2.42 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.92 (m, 2H), 4.59 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.05 (d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 455 $[MH]^+$

A-the hydrochloride salt of the amine from preparation 115 was used, and an equimolar amount of *N*-ethyldiisoproplamine was added to the reaction.

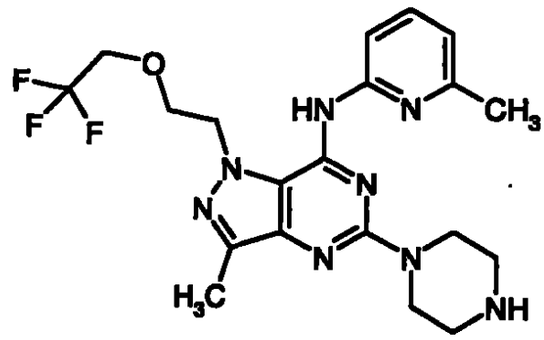
B-the reaction was not performed in a sealed vessel

C-product treated with ethereal HCl to provide the hydrochloride salt.

D-1eq caesium fluoride was added to the reaction mixture

Example 258

N-[3-Methyl-5-piperazin-1-yl-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-6-methylpyridin-2-ylamine



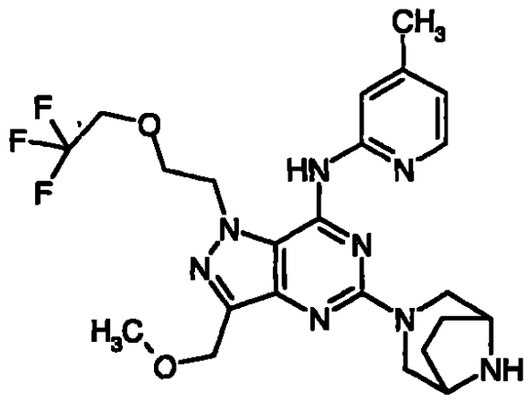
A mixture of the chloride from preparation 140 (200mg, 0.5mmol), *tert*-butyl 1-piperazinecarboxylate (165mg, 0.89mmol), caesium fluoride (76mg, 0.5mmol), and *N*-ethyldiisopropylamine (0.88mL, 5.0mmol) in dimethylsulfoxide (2mL) was stirred at 110°C for 18 hours. The cooled mixture was partitioned between ethyl acetate (25mL) and water (25mL), the layers separated, and the organic phase washed with brine, dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The product was dissolved in dichloromethane (9mL), trifluoroacetic acid (3mL) added and the reaction stirred for 1.5 hours. The reaction was evaporated *in vacuo* and the residue partitioned between ethyl acetate and aqueous sodium bicarbonate solution. The layers were separated, the organic phase dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The residue was triturated with ether/pentane to afford the title compound as an off-white solid, 117mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 2.40 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.93 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 4.05 (m, 4H), 4.73 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 8.05 (m, 1H).

LRMS:m/z APCI+ 451 $[MH]^+$

Example 259

N-(5-(3,8-Diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-3-methoxymethyl-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine

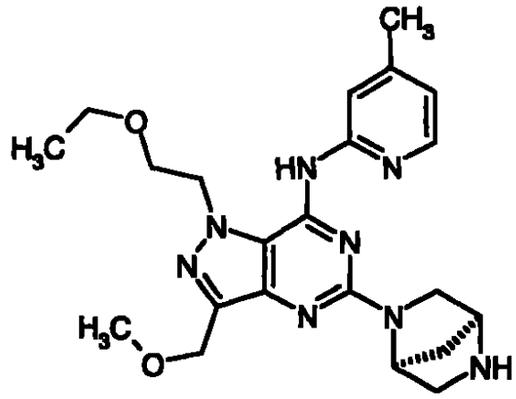


A mixture of the chloro compound from preparation 193 (150mg, 0.35mmol), *tert*-butyl 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (J. Med. Chem. 1998, 41, 674) (160mg, 0.72mmol) and *N*-ethyldiisopropylamine (244µL, 1.4mmol) in dimethylsulfoxide (3mL) were heated at 120°C for 18 hours in a Reactivial®.The mixture was poured into water, and extracted with dichloromethane (2x). The combined organic fractions were washed with water, dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The residual oil was dissolved in dichloromethane (6mL), trifluoroacetic acid (2mL) added, and the solution stirred at room temperature 3 hours. The reaction was concentrated *in vacuo*, the residue partitioned between dichloromethane and 2N hydrochloric acid and the layers separated. The aqueous phase was washed with dichloromethane, then basified using solid sodium bicarbonate. This solution was extracted with dichloromethane (3x), these combined organic extracts dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (98:2:0.25 to 96:4:0.5) to afford the title compound as a yellow foam, 80mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.76-1.84 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 4.02 (q, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.77 (t, 2H), 6.92 (m, 1H), 8.13 (m, 2H). LRMS:*m/z* APCI+ 507 $[MH]^+$

Example 260

N-[5-[(1*S*,4*S*)-2,5-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-1-(2-ethoxyethyl)-3-methoxymethyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine



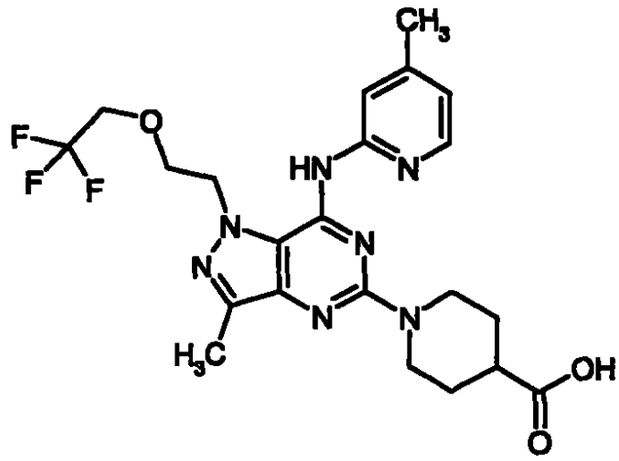
The title compound was obtained as a yellow solid from the chloride from preparation 159 and *tert*-butyl (1*S*,4*S*)-(-)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate, following a similar procedure to that described in example 259, except, the product was not purified by column chromatography.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.74 (m, 2H), 5.06 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.32 (s, 1H).

LRMS:m/z APCI+ 439 $[MH]^+$

Example 261

1-{3-Methyl-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl}piperidine-4-carboxylic acid

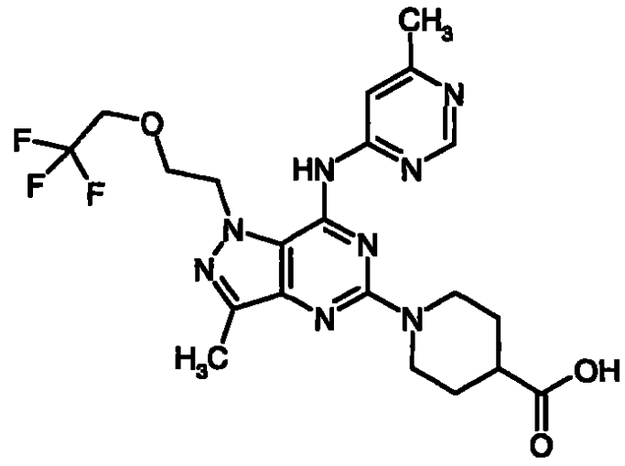


Sodium hydroxide solution (760µL, 1M, 0.76mmol) was added to a solution of the compound from preparation 203 (200mg, 0.38mmol) in dioxan (5mL), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was partitioned between ethyl acetate (20mL) and water (20mL) and the layers separated. The aqueous phase was acidified using 1M citric acid solution, then extracted with dichloromethane (2x50mL). These combined organic extracts were dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on reverse phase silica gel using an elution gradient of water:methanol (100:0 to 20:80), and the appropriate fractions concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane (10mL), the solution dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo* to afford the title compound, 30mg.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.52 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.06 (q, 2H), 4.47 (m, 2H), 4.64 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.14 (d, 1H). LRMS:m/z ES- 492 [M-H]$^-$

Example 262

1-{3-Methyl-7-(6-methylpyrimidin-4-ylamino)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl}piperidine-4-carboxylic acid



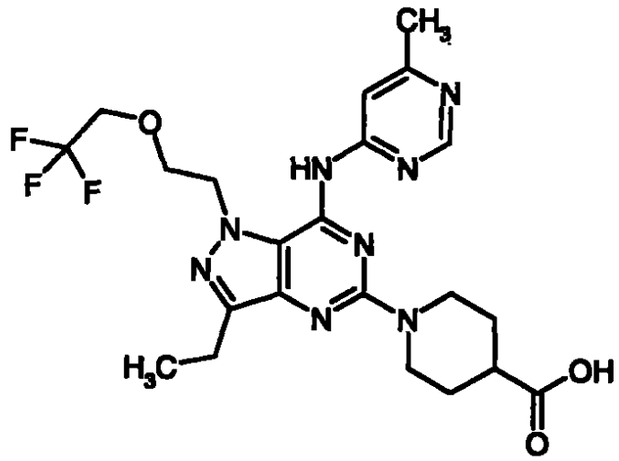
A mixture of the chloro compound from preparation 197 (150mg, 0.37mmol), and ethyl isonipecotate (188µL, 1.22mmol) in dimethylsulfoxide (2mL) was heated at 120°C for 3 hours. The cooled mixture was partitioned between dichloromethane (50mL) and water (50mL) and the phases separated. The organic layer was washed with water (2x25mL), dried over magnesium sulphate and evaporated *in*

vacuo. The residue was dissolved in dioxan (2mL), sodium hydroxide (2.0mL, 1M, 2.0mmol) added, and the solution stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was evaporated *in vacuo*, the residue partitioned between dichloromethane (20mL) and water (20mL), the layers separated, and the aqueous layer acidified with 1M citric acid. This solution was extracted into dichloromethane (2x50mL) and the combined organic extracts dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol:acetic acid (100:0:0 to 94:6:0.6) to give the title compound as a yellow solid, 87mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.73 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 4.00-4.06 (m, 4H), 4.64 (m, 2H), 4.72 (t, 2H), 8.17 (m, 1H), 8.64 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 495 $[MH]^+$

Example 263

1-[3-Ethyl-7-(6-methylpyrimidin-4-ylamino)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]piperidine-4-carboxylic acid



A mixture of the chloro compound from preparation 200 (150mg, 0.36mmol), and ethyl isonipecotate (277μL, 1.80mmol) in dimethylsulfoxide (1.5mL) was heated in a Reactivial® at 120°C for 18 hours. The cooled mixture was partitioned between ethyl acetate (50mL) and water (50mL) and the phases separated. The organic layer was washed with water (50mL), dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The residue was dissolved in dioxan (3mL), sodium hydroxide (2.5mL, 1M, 2.5mmol) added, and the solution stirred at room

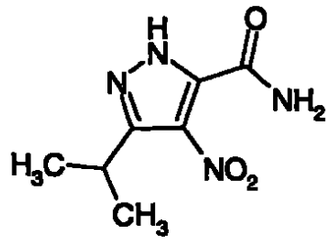
temperature for 72 hours. The reaction was evaporated *in vacuo*, the residue dissolved in water (2mL) and the solution acidified using 10% citric acid solution. The resulting precipitate was filtered off, washed with water and dried *in vacuo* at 45°C to afford the title compound as a yellow solid, 106mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.35 (t, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.89 (q, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.96-4.09 (m, 4H), 4.60 (m, 2H), 4.70 (m, 2H), 8.17 (m, 1H), 8.66 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 509 $[MH]^+$

The following preparations describe the preparation of certain intermediates used in the preceding examples.

Preparation 1

5-Isopropyl-4-nitro-2*H*-pyrazole-3-carboxamide

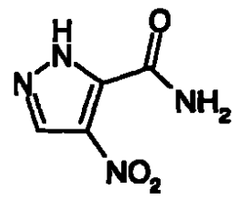


A solution of 5-isopropyl-4-nitro-2*H*-pyrazole-3-carboxylic acid (*Farmaco, 46, 11, 1991, 1337-1350)* (6g, 0.03mol) in *N,N*-dimethylformamide (69μL) and dichloromethane (67mL) was cooled to -5°C in ice/acetone. Oxalyl chloride (11.48g, 0.09mol) was added over 30 minutes and the reaction mixture stirred for 1 hour, the reaction mixture was then allowed to return to room temperature for 2 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and remaining solvent azeotroped with dichloromethane. The resulting solid was suspended in tetrahydrofuran (70mL), cooled to 0°C and 0.880 ammonia (25mL) added. The reaction mixture was stirred for 30 minutes and then concentrated *in vacuo*. The resulting solid was suspended in water, filtered and dried at 70°C under vacuum to yield the product.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.28 (d, 6H), 3.55 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 13.72 (br s, 1H). LRMS:m/z ES+ 199 $[MH]^+$

Preparation 2

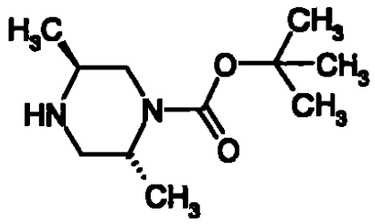
4-Nitro-2*H*-pyrazole-3-carboxamide



4-Nitro-2*H*-pyrazole-3-carboxylic acid (2.72g, 17.4mmol) was added to a solution of oxalyl chloride (2.42mL, 27.7mmol) and *N,N*-dimethylformamide (80µL) in dichloromethane (45mL) and the reaction mixture stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and azeotroped from dichloromethane (3x100mL). The crude product was dissolved in tetrahydrofuran, cooled in an ice bath, and treated with 0.880 ammonia solution (20mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours then concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between dichloromethane (300mL) and water (100mL). The organic layer was separated, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to yield the title product.
LRMS ES+ m/z 157 $[MH]^+$

Preparation 3

tert-Butyl *trans*-2,5-dimethylpiperazine-1-carboxylate



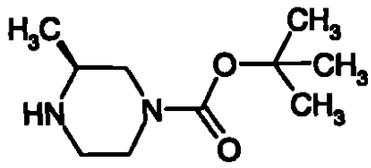
trans-2,5-Dimethylpiperazine (10g, 0.087mol) was dissolved in a mixture of dioxan (18mL) and water (8mL) and cooled in an ice bath. Di-*tert*-butyl dicarbonate (19.29g, 0.089mol) was added and the reaction mixture allowed to return to room temperature. Additional dioxan (9mL) and water (4mL) were added and the mixture stirred for 18 hours. The dioxan was removed *in vacuo* and the mixture basified to pH 9, extracted into ethyl acetate dried over magnesium sulphate and concentrated. The mixture was purified by column chromatography on silica gel using methanol:dichloromethane 20:80. The crude

product was dissolved in ether and hydrochloric acid (0.5eq) added to give the HCl salt of the title compound, (2.73g).

^{1}H NMR (DMSO-d_6 400MHz) δ: 1.21 (2xd, 6H), 1.40 (s 9H), 2.90 (dd, 1H), 3.21 (dd 1H), 3.52 (m 2H), 3.62 (dd 1H), 4.25 (m 1H), 9.2 (br m 2H). LRMS: ES+ m/z 215 $[MH]^+$

Preparation 4

tert-Butyl (3*S*)-3-methylpiperazine-1-carboxylate

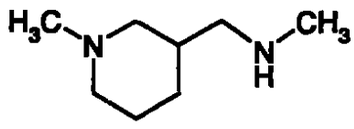


A solution of (2*S*)-2-methylpiperazine (3.8g, 38mmol) and N-(*tert*-butyloxycarbonyloxy)phthalimide (10g, 38mmol) in dichloromethane (100mL) was stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was washed with 2N sodium hydroxide solution, the organic solution dried over magnesium sulphate, and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a clear oil, 4.31g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.12 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.74-2.90 (br m, 3H), 3.00 (d, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.88-3.98 (br m, 2H). LRMS ES+ m/z 201 $[MH]^+$

Preparation 5

3-(Methylaminomethyl)-1-methylpiperidine



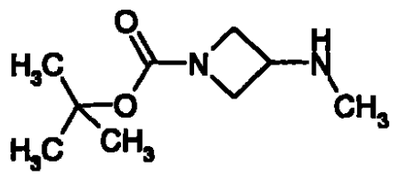
A solution of 3-(chloromethyl)-1-methylpiperidine (9.2g, 50mmol) (US 6184338, example 5) and 33% methylamine in ethanol (60mL) in ethanol (30mL) was heated in a sealed vessel at 100°C for 17 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and diluted with water before being extracted into dichloromethane and dried over magnesium sulphate. The reaction mixture was filtered and concentrated *in vacuo* to yield the title product, 8.2g.

Microanalysis: Observed C, 44.80%, H, 9.37, N, 13.21%.

$C_8H_{18}N_2$ Calculated C, 44.65%, H, 9.37%, N, 13.02%.

Preparation 6

tert-Butyl 3-(methylamino)azetidine-1-carboxylate

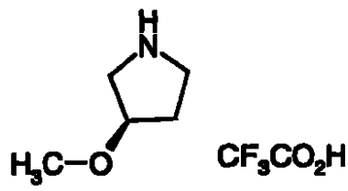


tert-Butyl 3-iodoazetidine-1-carboxylate (EP 1176142, pg. 23, ex. 2 (i)) (2.0g, 7.07mmol) was added to 33% methylamine in ethanol (45mL) and the reaction mixture heated in a sealed vessel at 100°C for 24 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between ethyl acetate and 1M aqueous sodium hydroxide. The organic layer was separated and washed with brine, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:0.880 ammonia 96:3.5:0.5 to yield the title product.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.43 (s, 9H), 1.94 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 4.06 (m, 2H). LRMS APCI+ m/z 187 $[MH]^+$

Preparation 7

(3*R*)-3-Methoxypyrrolidine trifluoroacetate



tert-Butyl (3*R*)-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (25g, 133.4mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (668mL) and the reaction mixture cooled to 0°C on an ice bath. The reaction mixture was treated with sodium hydride (4.40g, 80% dispersion in mineral oil, 146.6mmol) and stirred until back at room temperature. The reaction mixture was then treated with methyl iodide (29.0g, 200.0mmol) and stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was diluted with water (200mL) and concentrated *in vacuo* until just the aqueous remained. The reaction mixture was treated with ethyl acetate (1500mL), the organic layer

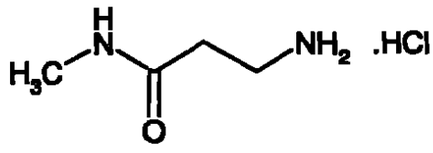
separated, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to yield the title product as a brown oil.

This oil (24.75g, 123.0mmol) was dissolved in diethyl ether (615mL) and hydrogen chloride bubbled through the solution for 1 hour at room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and re-dissolved in ether and stirred for a further 2 hours. The ether was decanted off and the reaction mixture concentrated *in vacuo*. The crude product was dissolved in ethanol and treated with trifluoroacetic acid (200mL) and stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to yield the title product.

1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.96 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 3.08-3.37 (m, 4H), 4.06 (m, 1H), 4.80 (s, 3H).

Preparation 8

3-Amino-*N*-methylpropionamide hydrochloride

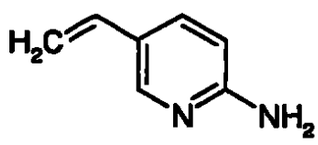


Benzyl (2-(methylcarbamoyl)ethyl)carbamate (7.92g, 33.52mmol) and 5% Pd/C (800mg) were dissolved in ethanol (300mL) and the reaction mixture stirred at room temperature under 50psi of hydrogen for 4 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel®, washing through with ethanol, and 1M hydrochloric acid solution (37mL) was added to the filtrate. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the crude product was azeotroped with dichloromethane (x3) and dried *in vacuo* to yield the title product, 4.66g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 2.48 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 7.89-8.11 (br m, 3H)

Preparation 9

5-Vinylpyridin-2-amine

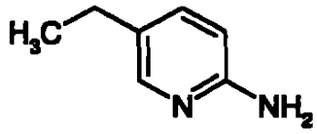


Vinyltributyltin (13mL, 44.6mmol), palladium(II) acetate (0.45g, 2.1mmol), triethylamine (12.4mL, 89.1mmol) and tri-(*o*-tolyl)phosphine (3.69g, 12.15mmol) were added to a solution of 5-bromopyridin-2-amine (7.0g, 40.5mmol) in acetonitrile (70mL) and the reaction mixture refluxed for 18 hours. The reaction mixture was washed with 2M sodium carbonate solution (80mL), the organics separated, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using methanol:dichloromethane 3:97 to yield 3.6g of product. This residue was dissolved in dichloromethane and washed with aqueous solutions of potassium fluoride and then sodium hydrogencarbonate. The organic solution was dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield 1.9g of final product.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.52 (br s, 2H), 5.13 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.57 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 8.05 (s, 1H). LRMS APCI+ m/z 121 $[MH]^+$

Preparation 10

5-Ethylpyridin-2-amine



10% Palladium on carbon (300mg) was added to a solution of the amine of preparation 9 (1.7g, 14.1mmol) in ethanol (80mL) and the reaction mixture stirred under 15psi of hydrogen for 18 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel® and the filtrate concentrated *in vacuo*. The resulting oil was dissolved in dichloromethane and washed with a solution of potassium fluoride (2x10mL), the organic phase dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield 650mg product.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.16 (t, 3H), 2.48 (q, 2H), 4.35 (br s, 2H), 6.46 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.89 (m, 1H)

Starting Materials

The following pyrazoles were used as starting materials:

5-Methyl-4-nitro-2*H*-pyrazole-3-carboxamide (US 4,282,361, ex. 7)

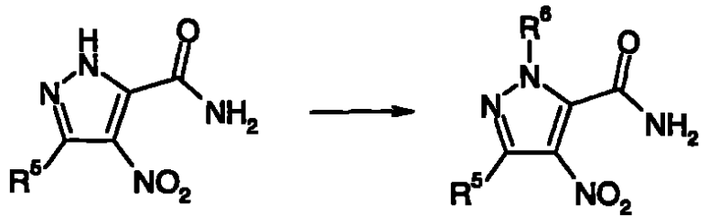
5-Ethyl-4-nitro-2*H*-pyrazole-3-carboxamide (WO 02/10171, pg. 17, prep. 1, synthesis j.)

4-Nitro-5-propyl-2*H*-pyrazole-3-carboxamide (WO 02/10171, pg. 17, prep. 1, synthesis k.)

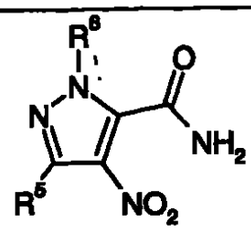
5-Isopropyl-4-nitro-2*H*-pyrazole-3-carboxamide – see Preparation 1

4-Nitro-2*H*-pyrazole-3-carboxamide – see Preparation 2

Preparations 11 to 23



Potassium carbonate (1eq) and the appropriate R^6Br (1eq) were added to a solution of the appropriate pyrazole (see above starting materials) (1eq) in *N,N*-dimethylformamide (2-3mL.mmol^{-1}) and the reaction mixture stirred under nitrogen at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and partitioned between ethyl acetate and water, the organic phase dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified using column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:pentane 50:50 to 100:0 to yield the desired products.

Prep	
11	R^5 = H; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.03 (t, 3H), 3.36 (q, 2H), 3.69 (t, 2H), 4.30 (t, 2H), 8.26 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.42 (br s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 229, $[MH]^+$
12	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_3OCH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 2.13 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.42 (t, 2H), 4.42 (t, 2H), 5.97 (br s, 1H), 7.36 (br s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 265, $[MNa]^+$
13	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.12 (t, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.46 (q, 2H), 3.78 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 6.07 (br s, 1H), 7.42 (br s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 243, $[MH]^+$
14	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 2.51 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.74 (t, 2H), 4.48 (t, 2H), 6.05 (br s, 1H), 7.36 (br s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 251, $[MNa]^+$
15	R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ LRMS:m/z APCI+ 243, $[MH]^+$
16	R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.03 (t, 3H), 1.18 (t, 3H), 2.84 (q, 2H), 3.37 (q, 2H), 3.69 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 8.18 (br s, 1H), 8.37 (br s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 279, $[MNa]^+$

17	R^5 = -$CH(CH_3)_2$; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.26 (d, 6H), 3.18 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.65 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 8.17 (br s, 1H), 8.40 (br s, 1H). LRMS:m/z ES+ 279 $[MNa]^+$
18	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.79 (t, 3H), 1.44 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.29 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.33 (s, 1H). LRMS m/z APCI+ 257 $[MH]^+$
19	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_3OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.08 (t, 3H), 1.96 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 7.64 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H).
20	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.07 (d, 6H), 2.54 (s, 3H) 3.56 (m, 1H), 3.81 (t, 2H), 4.42 (t, 2H), 5.97 (br s, 1H), 7.54 (br s, 1H). LRMS APCI+ m/z 257 $[MH]^+$
21	R^5 = -$(CH_2)_2CH_3$; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 1.74 (m, 2H), 2.89 (t, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.78 (t, 2H), 4.49 (t, 2H), 5.95 (br s, 1H), 7.25 (br s, 1H). MS ES+ m/z 257 $[MH]^+$
22	R^5 = -$(CH_2)_2CH_3$; R^6 = -CH_3 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.93 (t, 3H), 1.62 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 8.08 (m, 1H), 8.32 (m,1H). LRMS APCI m/z 213 $[MH]^+$

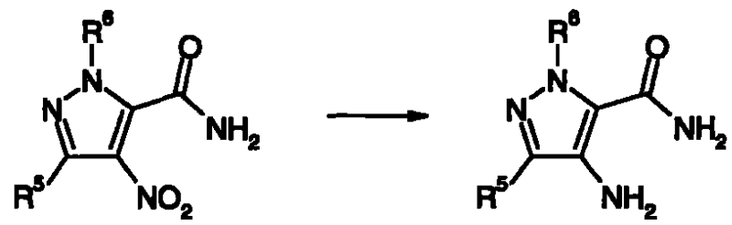
23	R^5 = -CH_3; R^6 = -$CH(CH_3)_2$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.38 (d, 6H), 2.42 (s, 3H), 4.45 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.43 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 213 $[MH]^+$

Preparation 18 – made using 1-(2-bromoethoxy)propane (EP 1072595)

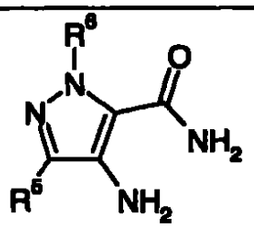
Preparation 19 – made using 1-ethoxy-3-iodopropane (EP 319479 pg21 ex. 23)

Preparation 20 – made using 2-(2-bromoethoxy)propane (FR 2638745 pg7 ex. 4.1)

Preparations 24 to 37



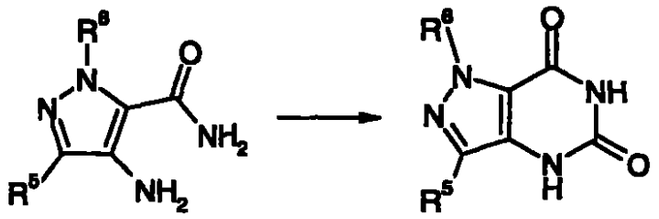
Ammonium formate (5eq) was added portionwise to a suspension of 10% palladium(II) hydroxide on carbon (10% w/w) and the required 4-nitro pyrazole (1eq) in ethanol (4-5mL.mmol^{-1}) and the reaction mixture refluxed under nitrogen for 2 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel® and washed with ethanol and the filtrates concentrated *in vacuo*. If present, remaining ethanol was azeotroped with toluene, yielding the desired product.

Prep	
	
24	R^5 = H; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.04 (t, 3H), 3.34 (q, 2H), 3.60 (t, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.42 (t, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.40 (br s, 2H). LRMS:m/z APCI+ 199, $[MH]^+$

25	$R^5 = -CH_3$; $R^6 = H$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 2.04 (s, 3H), 4.45 (br s, 2H), 7.13 (br s, 2H). LRMS:m/z APCI+ 399, $[MH]^+$
26	$R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_3OCH_3$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.82 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 4.01 (br s, 2H), 4.27 (t, 2H), 7.45 (br s, 2H). LRMS:m/z APCI+ 235, $[MNa]^+$
27	$R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.03 (t, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.35 (q, 2H), 3.56 (t, 2H), 4.12 (br s, 2H), 4.35 (t, 2H), 5.37 (br s, 1H), 7.50 (br s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 213, $[MH]^+$
28	$R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 2.04 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.53 (t, 2H), 4.07 (br s, 2H), 4.40 (t, 2H), 7.47 (br s, 2H). LRMS:m/z APCI+ 221, $[MNa]^+$
29	$R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$ ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 2.53 (q, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.80 (t, 2H), 4.46 (t, 2H). LRMS:m/z APCI+ 213, $[MH]^+$
30	$R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.14 (t, 3H), 1.23 (t, 3H), 2.55 (q, 2H), 3.50 (q, 2H), 3.84 (t, 2H), 4.43 (t, 2H). LRMS : m/z APCI+ 227 $[MH]^+$
31	$R^5 = -CH(CH_3)_2$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$ ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.15 (d, 6H), 2.95 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 4.07 (br s, 2H), 4.41 (t, 2H), 7.50 (br s, 2H). LRMS:m/z APCI+ 227, $[MH]^+$

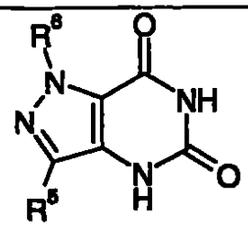
32	$R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$ ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.85 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.42 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.43 (t, 2H). LRMS:m/z APCI+ 227, $[MH]^+$
33	$R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$ ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.08 (d, 6H), 2.23 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.83 (t, 2H), 4.39 (t, 2H). LRMS APCI+ m/z 227 $[MH]^+$
34	$R^5 = -(CH_2)_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$ ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.83 (t, 3H), 1.62 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 4.46 (m, 2H). LRMS TSP+ m/z 227 $[MH]^+$
35	$R^5 = -(CH_2)_2CH_3$; $R^6 = -CH_3$ ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.95 (t, 3H), 1.62 (m, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.80 (br s, 2H), 4.10 (s, 3H). LRMS TSP+ m/z 205 $[MNa^+]$
36	$R^5 = -CH_3$; $R^6 = -CH(CH_3)_2$ ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ:1.42 (d, 6H), 2.23 (s, 3H), 5.55 (m, 1H). LRMS:m/z APCI+ 183, $[MH]^+$
37	$R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_3OCH_2CH_3$ ^1H NMR ($CDCl_3$,400MHz) δ: 1.03 (t, 3H), 1.82 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 3.24 (t, 2H), 3.48 (q, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.28 (t, 2H), 7.48 (br m, 2H). LRMS APCI m/z 227 $[MH]^+$

Preparations 38 to 51



A mixture of the appropriate 4-aminopyrazole-5-carboxamide (see preparations 24-37) (1eq) and carbonyl diimidazole (1eq) in *N,N*-dimethylformamide (3.8mL.mmol^{-1}) was stirred under nitrogen at room temperature for 1 hour. The

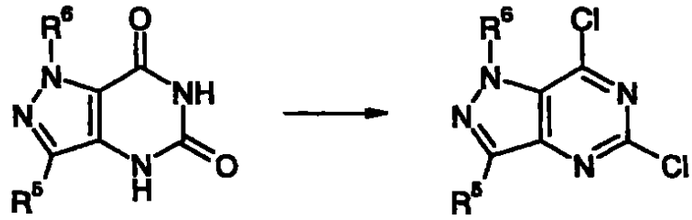
reaction was then heated at 80°C for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue triturated with acetone. The resulting solid was filtered and dried to give the required product.

Prep	
38	R^5 = -$(CH_2)_2CH_3$; R^6 = -CH_3 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.9 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 2.55 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 11.0 (br m, 2H). LRMS : m/z 209 $[MH]^+$
39	R^5 = -CH_3; R^6 = -$CH(CH_3)_2$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.36 (d, 6H), 2.20 (s, 3H), 5.13 (m, 1H), 11.01 (s, 2H). LRMS:m/z APCI+ 209, $[MH]^+$
40	R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.98 (t, 3H), 1.12 (t, 3H), 2.61 (q, 2H), 3.38 (q, 2H), 3.67 (t, 2H), 4.46 (t, 2H), 11.06 (s, 2H). LRMS:m/z APCI$^-$ 251, $[M-H]^-$
41	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 2.21 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 4.46 (t, 2H), 11.00 (br s, 2H). LRMS:m/z APCI- 223, $[M-H]^-$
42	R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.12 (t, 3H), 2.63 (q, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.67 (t, 2H), 4.46 (t, 2H), 11.00 (br s, 2H). LRMS:m/z APCI+ 239, $[MH]^+$

43	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.34 (q, 2H), 3.67 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 11.02 (br s, 2H). LRMS:m/z APCI$^-$ 237, [M-H]$^-$
44	R^5 = H; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.97 (s, 3H), 3.36 (q, 2H), 3.70 (t, 2H), 4.51 (t, 2H), 7.34 (s, 1H), 10.93 (br s, 1H), 11.07 (br s, 1H)
45	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_3OCH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.82 (m,2H), 2.18 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.26 (t, 2H), 4.32 (t, 2H), 11.00 (br s, 2H). LRMS:m/z (APCI-) 237, [M-H]$^-$
46	R^5 = -$CH(CH_3)_2$; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.19 (d, 6H), 3.10 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.66 (t, 2H), 4.48 (t, 2H), 11.00 (s, 1H), 11.03 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 253, $[MH]^+$
47	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.74 (t, 3H), 1.39 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.26 (t, 2H), 3.67 (t, 2H), 4.46 (t, 2H), 11.04 (s, 2H). LRMS:m/z APCI+ 253, $[MH]^+$
48	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.96 (d, 6H), 2.19 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.65 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 11.00 (br s, 2H). LRMS APCI- m/z 251 [M-H]$^-$

49	R^5 = -CH_3; R^6 = H ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz, tautomers) δ: 2.18 (s, 1.5H), 2.20 (s, 1.5H), 10.70 (br s, 1H), 10.90 (br s, 0.5H), 10.92 (br s, 0.5H), 13.45 (br s, 0.5H), 13.49 (br s, 0.5H). LRMS:m/z ES+ 189, $[MNa]^+$
50	R^5 = -$(CH_2)_2CH_3$; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.86 (t, 3H), 1.54 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 4.48 (t, 2H), 11.06 (s, 2H). LRMS APCI+ m/z 253 $[MH]^+$
51	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_3OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.08 (t, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.35 (m, 4H), 4.38 (t, 2H), 11.00 (br s, 2H). LRMS:m/z APCI$^-$ 237, $[M-H]^-$

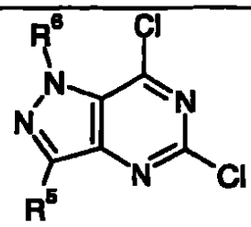
Preparations 52 to 65



Method A (Preparations 52, 55, 56, 58 and 65): *N*-ethyldiisopropylamine (2-2.5eq) was added to a solution of the appropriate dione (see preparations 38, 41, 42, 44 and 50) (1eq) in phosphorous oxychloride (3mL.mmol^{-1}) and the resulting solution heated under reflux for 18 hours. The cooled mixture was concentrated *in vacuo*, the residue dissolved in ethyl acetate (3.5mL.mmol^{-1}) and carefully washed with water (3.5mL.mmol^{-1}). The organic solution was evaporated *in vacuo* and the crude product purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:pentane (20:80 to 60:40) to give the required compound.

Method B (Preparations 53, 54, 57, 59, 60, 61, 62 and 63): Tetraethylammonium chloride (3eq) and phosphorous oxychloride (15 eq) were added to a solution of

the appropriate dione (see preparations39, 40, 43, 45-48 and 51) (1eq) in acetonitrile (5-10mL.mmol^{-1}) and the resulting solution heated under reflux for 18 hours. The cooled mixture was concentrated *in vacuo*, the residue dissolved in ethyl acetate (3.5mL.mmol^{-1}) and carefully washed with water (3.5mL.mmol^{-1}). The organic solution was evaporated *in vacuo* and the crude product purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:pentane (20:80 to 60:40) to give the required compound.

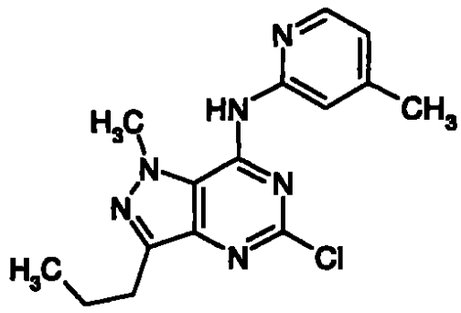
Prep	
52	R^5 = -$(CH_2)_2CH_3$; R^6 = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 4.30 (s, 3H). LRMS : m/z APCI+ 245 $[MH]^+$
53	R^5 = -CH_3; R^6 = -$CH(CH_3)_2$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.60 (d, 6H), 2.62 (s, 3H), 5.43 (m, 1H). LRMS:m/z APCI+ 245, $[MH]^+$
54	R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.07 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 3.05 (q, 2H), 3.43 (q, 2H), 3.83 (t, 2H), 4.82 (t, 2H). LRMS:m/z APCI+ 289, $[MH]^+$
55	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 2.60 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.79 (t, 2H), 4.82 (t, 2H). LRMS:m/z APCI+ 261, $[MNa]^+$
56	R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.30 (t, 3H), 2.94 (q, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 4.77 (t, 2H). LRMS:m/z APCI+ 275, $[MH]^+$

57	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.08 (t, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.42 (q, 2H), 3.81 (t, 2H), 4.84 (t, 2H). LRMS APCI+ m/z 275 $[MH]^+$
58	R^5 = H; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.04 (t, 3H), 3.42 (q, 2H), 3.86 (t, 2H), 4.88 (t, 2H), 8.23 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 261, $[MH]^+$
59	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_3OCH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 2.05 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.32 (t, 2H), 4.65 (t, 2H). LRMS:m/z APCI+ 276, $[MH]^+$
60	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$ ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.91 (d, 6H), 2.50 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.70 (t, 2H), 4.70 (t, 2H). LRMS APCI+ m/z 289 $[MH]^+$
61	R^5 = -$CH(CH_3)_2$; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.38 (d, 6H), 3.18 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.74 (t, 2H), 4.77 (t, 2H). LRMS:m/z APCI+ 289, $[MH]^+$
62	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.76 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 3.31 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.82 (t, 2H). LRMS:m/z APCI+ 289, $[MH]^+$
63	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_3OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ: 0.97 (t, 3H), 2.06 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 3.36 (m, 4H), 4.66 (m, 2H)
64	R^5 = -CH_3; R^6 = H ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 2.52 (m, 3H). LRMS ES- m/z 201 $[M-H]^-$

65	$R^5 = -(CH_2)_2CH_3$; $R^5 = -(CH_2)_2OCH_3$ ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.99 (t, 3H), 1.83 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.80 (t, 2H), 4.83 (t, 2H). LRMS APCI+ m/z 289 $[MH]^+$

Preparation 66

N-(5-Chloro-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidinyl-7-yl)-4-methylpyridin-2-ylamine

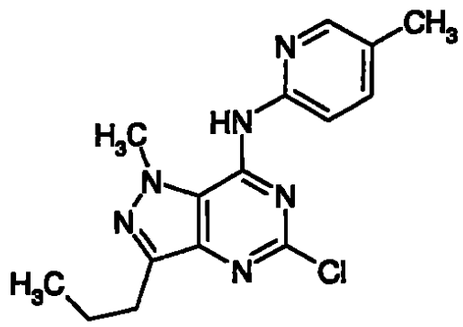


A solution of the dichloride of preparation 52 (8g, 32.6mmol) and 2-amino-4-methylpyridine (10.6g, 97.9mmol) in dimethylsulfoxide (60mL) was stirred at 70 °C for 18 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate (200mL), and washed with water (3x100mL) and brine (70mL). The organic solution was dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:acetonitrile 100:0 to 90:10, to give the title compound as a yellow solid, 5g.

^1H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 1.83 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.91 (t, 2H), 4.41 (s, 3H), 6.77 (br s, 1H), 7.89 (br m, 2H). LRMS : m/z ES+ 317 $[MH]^+$

Preparation 67

N-(5-Chloro-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-5-methylpyridin-2-ylamine

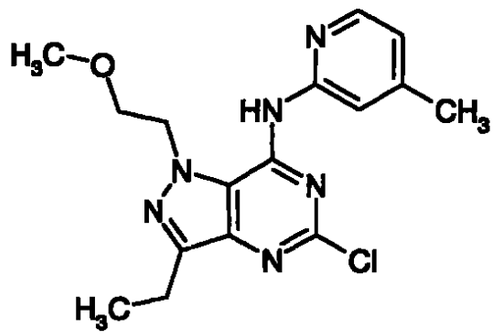


This compound was prepared by the method of preparation 66 using the dichloride of preparation 52 and 2-amino-5-methylpyridine as starting materials and a solvent of 50:50 1-methyl-2-pyrrolidinone:dimethylsulfoxide was used. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using pentane:ethyl acetate 100:0 to 60:40.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.90 (t, 3H), 1.72 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.75 (t, 2H), 4.20 (s, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.18 (s, 1H). LRMS : ES+ m/z 339 $[MNa]^+$

Preparation 68

N-[5-Chloro-3-ethyl-1-(2-methoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine

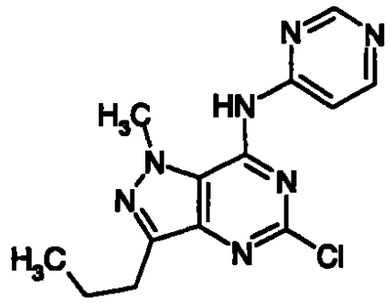


This compound was prepared following the method of preparation 66 using the dichloride of preparation 56 and 2-amino-4-methylpyridine as starting materials. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol 98:2.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.38 (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.98 (q, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.92 (t, 2H), 4.73 (t, 2H), 7.58 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.11 (br s, 1H). LRMS ES$^-$ m/z 345 [M-H]$^-$

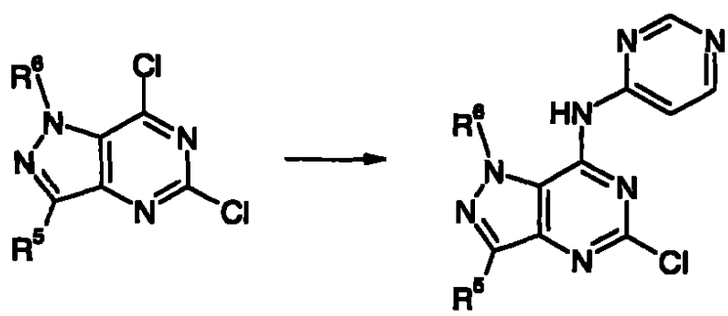
Preparation 69

5-Chloro-1-methyl-3-propyl-*N*-(4-pyrimidinyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-amine

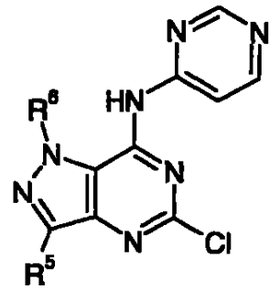


n-Butyllithium (6.53mL, 2.5M in hexanes, 16.32mmol) was added to a solution of 4-aminopyrimidine (1.55g 16.32mmol) in tetrahydrofuran (25mL) and stirred for 10 minutes at room temperature. To this was added a solution of the dichloride from preparation 52 (1g, 4.08mmol) in tetrahydrofuran (25mL). The reaction mixture was stirred for 2 hours. The mixture was then cooled in ice and an aqueous solution of ammonium choride was added and the mixture extracted with ethyl acetate. The combined organic solutions were dried over magnesium sulphate and purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol 99:1 to give the title compound, 500mg.
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.93 (t, 3H), 1.74 (m, 2H), 2.81 (t, 2H), 4.19 (s, 3H), 7.99 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.86 (s, 1H). LRMS:m/z ESI$^-$: 302, [M-H]$^-$

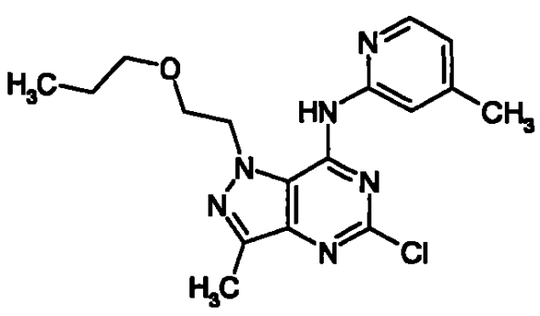
Preparations 70 to 77



The following compounds, of the general structure below, were made in the way described in preparation 69 from the appropriate dichloride starting material (preparations 53, 54, 57-60, 62, and 64):

Prep	
70	R^5 = H; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.05 (t, 3H), 3.52 (q, 2H), 3.83 (t, 2H), 4.80 (t, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 10.6 (br s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 320, $[MH]^+$
71	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.03 (d, 6H), 2.43 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.80 (t, 2H), 4.75 (t, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.91 (s, 1H). LRMS APCI+ m/z 348 $[MH]^+$
72	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.23 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.69 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.73 (t, 2H), 8.44 (d, 1H), 8.67 (d,1H), 8.91 (s, 1H), 10.41 (br s, 1H). LRMS:m/z ES+ : 356, $[MNa]^+$
73	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.62 (t, 3H), 1.43 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.76 (t, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.89 (s, 1H), 10.39 (br s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 348, $[MH]^+$

methylpyridin-2-ylamine



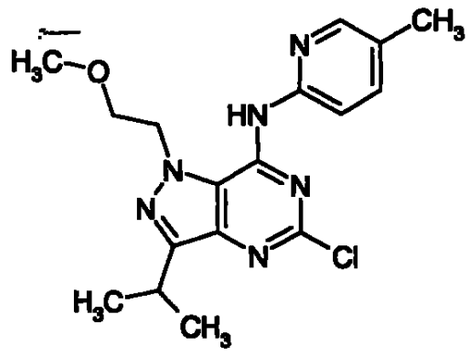
74	$R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.25 (t, 3H), 1.41 (t, 3H), 3.02 (q, 2H), 3.71 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.75 (t, 2H), 8.49 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.93 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 348, $[MH]^+$

This compound was prepared by the method of preparation 69 using the dichloride of preparation 62 and 2-amino-4-methylpyridine as the starting materials. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with methanol:dichloromethane 0:100 to 5:95.

^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.71 (t, 3H), 1.56 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.51 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 4.79 (t, 2H), 6.91 (br s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 361, $[MH]^+$

Preparation 81

N-[5-Chloro-3-isopropyl-1-(2-methoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-5-methylpyridin-2-ylamine

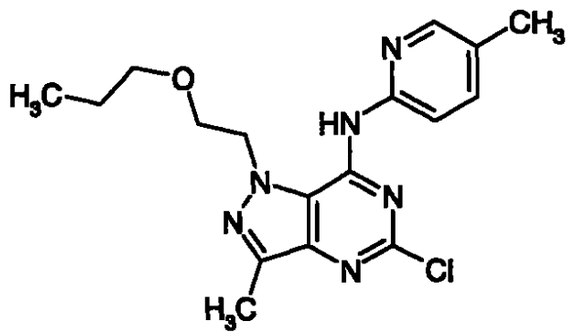


This compound was prepared by the method of preparation 69 using the dichloride of preparation 61 and 2-amino-5-methylpyridine as the starting materials. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with methanol:dichloromethane 0:100 to 5:95.

^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.36 (d, 6H), 2.27 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.77 (t, 2H), 4.72 (br s, 2H), 7.72 (br d, 1H), 8.05 (br d, 1H), 8.20 (s, 1H)
LRMS:m/z APCI+ 361, $[MH]^+$

Preparation 82

N-[5-Chloro-3-methyl-1-(2-propoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-5-methylpyridin-2-ylamine

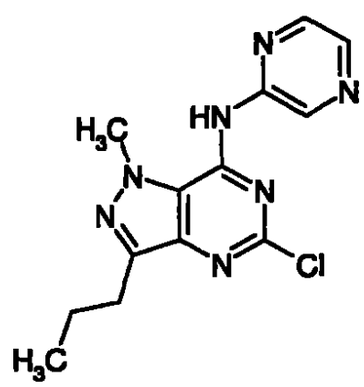


This compound was prepared by the method of preparation 69 using the dichloride of preparation 62 and 2-amino-5-methylpyridine as the starting materials. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with methanol:dichloromethane 0:100 to 5:95.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.74 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.53 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 4.72 (t, 2H), 7.58 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.38 (d, 1H) LRMS:m/z APCI+ 361, $[MH]^+$

Preparation 83

N-(5-Chloro-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl)pyrazin-2-ylamine

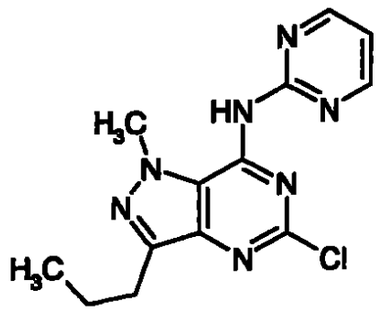


This compound was prepared by the method of preparation 69 using the dichloride of preparation 52 and 2-amino-1,4-pyrazine as the starting materials.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.99 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.89 (t, 2H), 4.23 (s, 3H), 8.33 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 9.48 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 326, $[MNa]^+$

Preparation 84

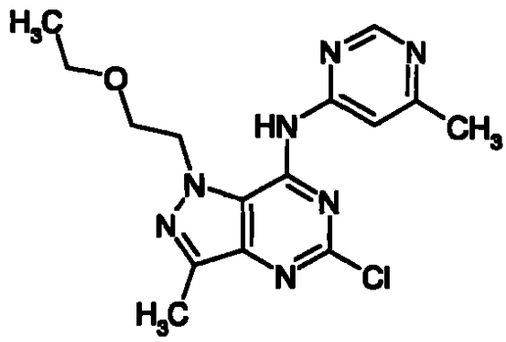
N-(5-Chloro-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl)pyrimidin-2-ylamine



This compound was prepared by the method of preparation 69 using the dichloride of preparation 52 and 2-aminopyrimidine as the starting materials. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 0.94 (t, 3H), 1.77 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.16 (m, 1H), 8.59 (m, 2H). LRMS APCI+ m/z 304 $[MH]^+$

Preparation 85

N-[5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-6-methylpyrimidin-4-ylamine

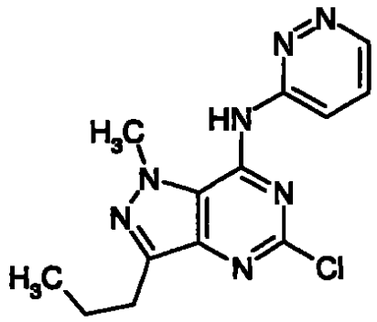


This compound was prepared by the method of preparation 69 using the dichloride of preparation 57 and 4-amino-6-methylpyrimidine as the starting materials. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with pentane:ethyl acetate 66:34.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.40 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.51 (q, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.73 (t, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.76 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 348, $[MH]^+$

Preparation 86

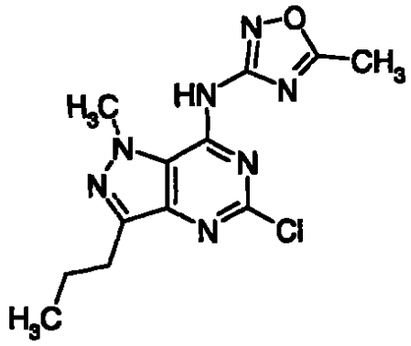
N-(5-Chloro-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl)pyridazin-3-ylamine



This compound was prepared by the method of preparation 69 using the dichloride of preparation 52 and 3-aminopyridiazine as the starting materials. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.90 (t, 3H), 1.72 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 4.27 (s, 3H), 7.77 (m, 2H), 8.22 (m, 1H). LRMS APCI+ m/z 304 $[MH]^+$

Preparation 87

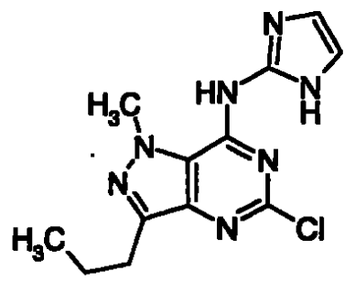
N-(5-Chloro-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylamine



This compound was prepared by the method of preparation 69 using the dichloride of preparation 52 and 3-amino-5-methyl-[1,2,4]oxadiazole (Heterocycles, EN; 57; 5; 2002; 811) as the starting materials. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.94 (t, 3H), 1.77 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.83 (m, 2H), 4.24 (s, 3H), 11.20 (br s, 1H). LRMS ES+ m/z 330 $[MNa]^+$

Preparation 88

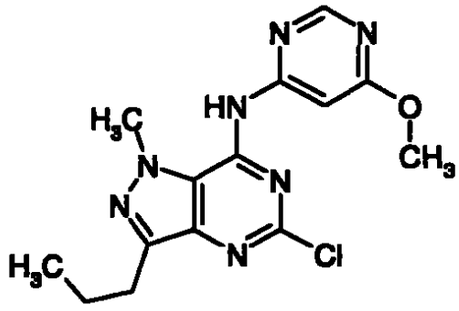
N-(5-Chloro-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-1*H*-imidazol-2-ylamine



This compound was prepared by the method of preparation 69 using the dichloride of preparation 52 and 2-amino-1*H*-imidazole as the starting materials. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.01 (t, 3H), 1.72 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 4.33 (s, 3H), 6.95 (s, 2H). LRMS ES- m/z 290 [M-H]$^-$

Preparation 89

5-Chloro-*N*-(6-methoxy-4-pyrimidinyl)-1-methyl-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-amine

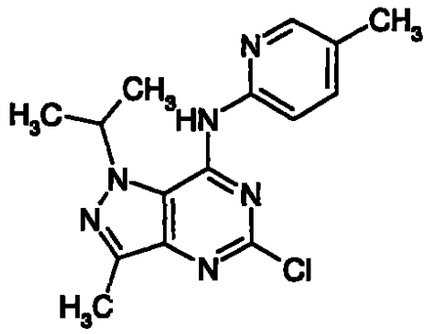


This compound was prepared by the method of preparation 69 using the dichloride of preparation 52 and 4-amino-6-methoxypyrimidine as staring materials. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:pentane 50:50 to 70:30.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.92 (t, 3H), 1.74 (m, 2H), 2.81 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.21 (s, 3H), 7.40 (s, 1H), 8.57 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 356, $[MNa]^+$

Preparation 90

N-(5-Chloro-1-isopropyl-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-5-methylpyridin-2-ylamine

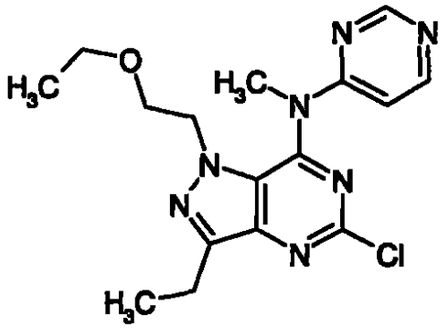


This compound was prepared by the method of preparation 69 using the dichloride of preparation 53 and 2-amino-5-methylpyridine as the starting materials.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.58 (d, 6H), 2.55 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 5.41 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.41 (m, 1H)

Preparation 91

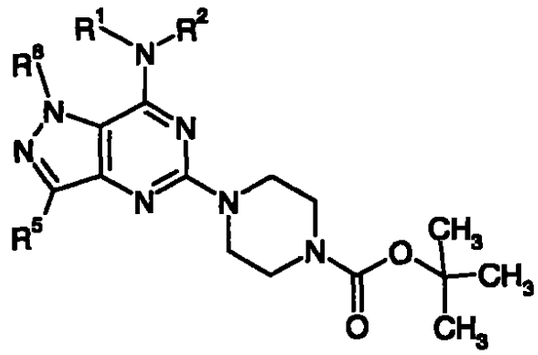
N-[5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-3-ethyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-*N*-methylpyrimidin-4-ylamine



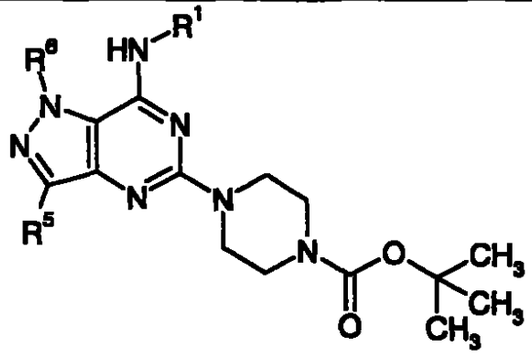
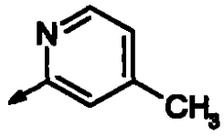
This compound was prepared by the method of preparation 69 using the dichloride of preparation 54 and *N*-methylpyrimidin-4-ylamine as the starting materials.

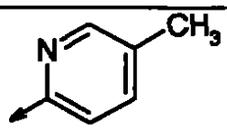
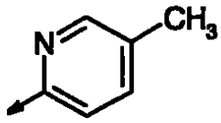
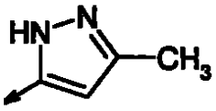
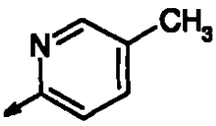
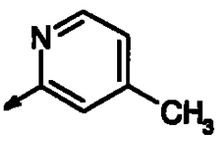
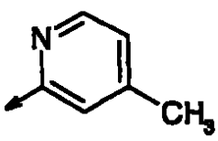
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.25 (t, 3H), 1.41 (t, 3H), 3.02 (q, 2H), 3.71 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.75 (t, 2H), 8.49 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.93 (s, 1H)

Preparations 92 to 98



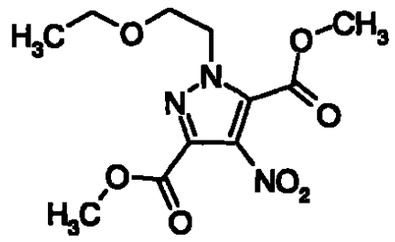
N-Ethyldiisopropylamine (3eq) and the appropriate HNR^1R^2 amine (3eq) were added to a solution of the appropriate dichloride (see preparations 56, 61 and 64) (1eq) in dimethylsulfoxide (2-3mL.mmol^{-1}) and stirred at 70°C overnight. *tert*-Butyl piperazine-1-carboxylate (5eq), and additional *N*-ethyldiisopropylamine (10eq) were added to the cooled reaction mixture and the reaction stirred at 120°C overnight. The cooled reaction mixture was partitioned between ether and water (3:1 by volume) and the organics were dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to yield the product.

Prep	
92	  ; R^5 = -CH(CH$_3$)$_2$; R^6 = -(CH$_2$)$_2$OCH$_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 400MHz) δ: 1.36 (d, 6H), 1.38 (s, 9H), 2.10 (s, 3H), 3.24 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.43 (m, 4H), 3.67 (t, 2H), 3.74 (m, 1H), 4.59 (t, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.95 (br s, 1H), 8.18 (d, 1H) LRMS:m/z APCI+ 511, $[MH]^+$

93	R^1 =  ; R^5 = -CH(CH$_3$)$_2$; R^6 = -(CH$_2$)$_2$OCH$_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 400MHz) δ: 1.34 (d, 6H), 1.40 (s, 9H), 2.06 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.41 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 3.75 (t, 2H), 4.59 (t, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.15 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 511, [MH]$^+$
94	R^1 =  ; R^5 = -CH$_3$; R^6 = H ^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 400MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.42 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 7.70 (d, 1H), 8.20 (m, 2H), 9.94 (br s, 1H), 12.23 (br s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 425, [MH]$^+$
95	R^1 =  ; R^5 = -CH$_2$CH$_3$; R^6 = -(CH$_2$)$_2$OCH$_3$ ^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 400MHz) δ: 1.26 (t, 3H), 1.41 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 2.73 (q, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 3.72 (t, 2H), 4.56 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 9.47 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ : 486, [MH]$^+$
96	R^1 =  ; R^5 = -CH$_2$CH$_3$; R^6 = -(CH$_2$)$_2$OCH$_3$
97	R^1 =  ; R^5 = -CH$_3$; R^6 = H ^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 400MHz) δ: 1.42 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.44 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 6.94 (d, 1H), 8.18 (s, 1H) 8.22 (d, 1H) 11.01 (br s, 1H). LRMS:m/z (electrospray) 423, [M-H]$^-$
98	R^1 =  ; R^5 = -CH$_2$CH$_3$; R^6 = -(CH$_2$)$_2$OCH$_3$

Preparation 99

Dimethyl 1-(2-ethoxyethyl)-4-nitro-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylate

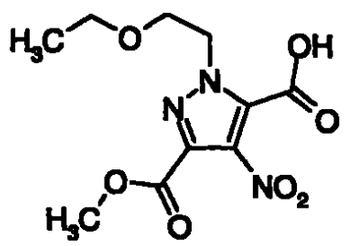


4-Nitro-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylic acid dimethyl ester (2.0g, 8.83mmol) was added to a solution of 2-ethoxyethyl bromide (1.18mL, 10.45mmol) and potassium carbonate (1.32g, 9.56mmol) in *N,N*-dimethylformamide (35mL) and the reaction mixture stirred for 48 hours at room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and partitioned between ethyl acetate (200mL) and water (100mL). The organic layer was separated, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with pentane:ethyl acetate 100:0 to 70:30 to yield the title product, 1.63g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.07 (t, 3H), 3.41 (q, 2H), 3.73 (t, 2H),3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.76 (t, 2H). LRMS:m/z APCI+ 302, $[MH]^+$

Preparation 100

1-(2-Ethoxyethyl)-4-nitro-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylic acid 3-methyl ester

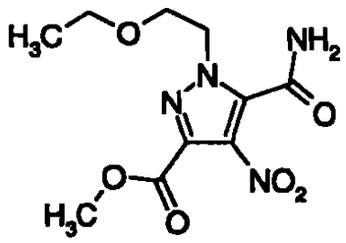


The di-ester of preparation 99 (1.63g, 5.4mmol) was added to a solution of potassium hydroxide (330mg, 5.9mmol) in methanol (20mL) and the reaction mixture stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the crude product dissolved in water and washed with ether. The aqueous phase was acidified with 2M hydrochloric acid and extracted

into dichloromethane (3x100mL). The organics were combined, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to yield the title product, 1.34g. ^{1}H NMR (CD3OD, 400MHz) δ: 1.07 (t, 3H), 3.47 (q, 2H), 3.80 (t, 2H),3.88 (s, 3H), 4.77 (t, 2H). LRMS:m/z APCI+ 288, $[MH]^+$

Preparation 101

Methyl 5-carbamoyl-1-(2-ethoxyethyl)-4-nitro-1*H*-pyrazole-3-carboxylate

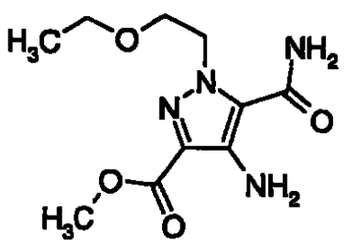


Oxalyl chloride (1.2mL, 13.76mmol) and *N,N*-dimethylformamide (39μL) were added to a solution of the carboxylic acid of preparation 100 (1.33g, 4.63mmol) in dichloromethane (20mL) and the reaction mixture stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and azeotroped from dichloromethane (3x50mL). The reaction mixture was dissolved in tetrahydrofuran (50mL), cooled in an ice bath and treated with 0.880 ammonia solution (10mL). The reaction mixture was stirred for 18 hours at room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the remaining solution partitioned between dichloromethane (200mL) and water (50mL). The organics were combined, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to yield the title product , 0.98g.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.03 (t, 3H), 3.38 (q, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.36 (t, 2H), 8.30 (br s, 1H), 8.46 (br s, 1H). LRMS APCI+ m/z 287 $[MH]^+$

Preparation 102

Methyl 4-amino-5-carbamoyl-1-(2-ethoxyethyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylate

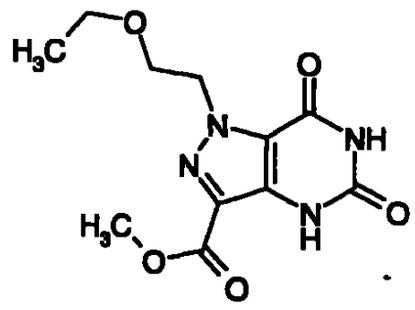


$Pd(OH)_2$ (100mg) was added to a solution of the nitro compound of preparation 101 (970mg, 3.39mmol) in methanol (20mL) and the reaction mixture warmed to reflux. Ammonium formate (1.07g, 16.97mmol) was added and the reaction mixture stirred at reflux for 2 hours. The catalyst was removed by filtration and the reaction mixture concentrated *in vacuo* to yield the title product, 870mg.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.04 (t, 3H), 3.32 (q, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.49 (t, 2H), 5.12 (br s, 2H), 7.50 (br s, 2H). LRMS APCI+ m/z 257 $[MH]^+$

Preparation 103

Methyl 1-(2-ethoxyethyl)-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

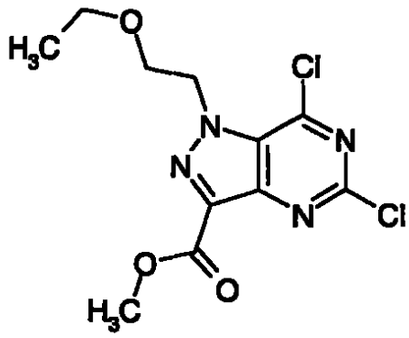


A solution of the amine of preparation 102 (570mg, 3.38mmol) in *N,N*-dimethylformamide (30mL) was treated with carbonyl diimidazole (658mg, 4.06mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 1 hour and then at 90°C for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the crude product suspended in acetone and sonicated for 30 minutes. The solid product was filtered off and dried *in vacuo*.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.03 (t, 3H), 3.40 (q, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.98 (t, 2H). LRMS ES- m/z 281 $[M-H]^-$

Preparation 104

Methyl 5,7-dichloro-1-(2-ethoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

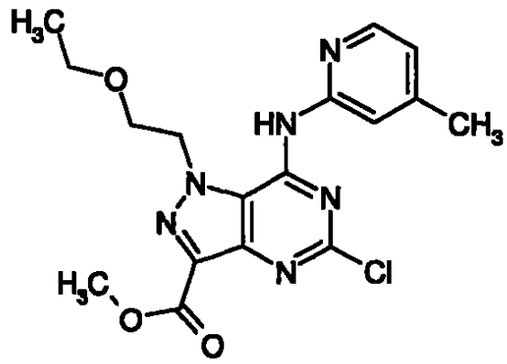


Phosphorous oxychloride (934μL, 10.0mmol) and tetraethylammonium chloride (195mg, 1.50mmol) were added to a solution of the dione of preparation 103 (140mg, 0.50mmol) in propionitrile (5mL) and the reaction mixture refluxed for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the crude product partitioned between ethyl acetate (50mL) and water (50mL). The organic layer was dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with pentane:ethyl acetate 100:0 to 75:25 to yield the title product.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.03 (t, 3H), 3.40 (q, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.98 (t, 2H). LRMS APCI+ m/z 319 $[MH]^+$

Preparation 105

Methyl 5-chloro-1-(2-ethoxyethyl)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



The dichloro compound of preparation 104 (1.98g, 6.20mmol) was dissolved in dimethylsulfoxide (10mL) and the reaction mixture treated with 2-amino-4-methylpyridine (1.34g, 12.4mmol). The reaction mixture was stirred at 75°C for 5

hours. The reaction mixture was partitioned between dichloromethane (300mL) and water (500mL) and the dichloromethane layer separated. The organics were washed with water (3x100mL), dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:acetonitrile 100:0 to 98:2. The crude product was triturated with ether (50mL), filtered and concentrated *in vacuo* to yield the title product, 1.2g.

^{1}H NMR (CDCl3, 400MHz) δ: 1.06 (t, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.06 (s, 3H), 5.05 (br, 2H), 6.98 (br s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.50 (br s, 1H)

LRMS APCI+ m/z 391 $[MH]^+$

Preparation 106

[5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-3-yl]methanol

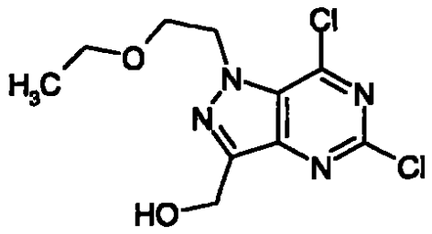


The chloro compound of preparation 105 (1.89g, 4.84mmol) was suspended in tetrahydrofuran (450mL) and the reaction mixture cooled to -78°C. DIBAL (39mL, 1M solution in toluene, 39mmol) was added and the reaction mixture allowed to warm to -5°C. The reaction mixture was stirred at -5°C for 15 minutes before being re-cooled to -78°C and being quenched with aqueous ammonium chloride solution (10mL). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and partitioned between dichloromethane (200mL) and water (200mL). The mixture was filtered through Arbocel® and the organic layer separated, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude product was triturated with ethyl acetate and the solid filtered off to yield the title product.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.86 (m, 2H), 5.07 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.48 (m, 1H)
LRMS APCI+ m/z 363 $[MH]^+$

Preparation 107

[5,7-Dichloro-1-(2-ethoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-3-yl]methanol

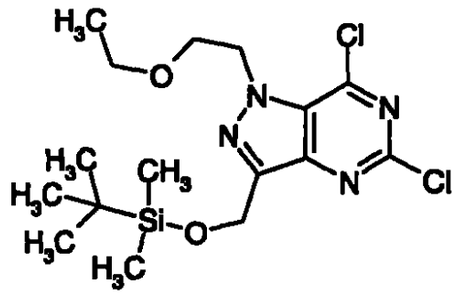


DIBAL (62.5mL, 1M in tetrahydrofuran, 62.5mmol) was added dropwise to a cooled (-78°C) solution of the ester from preparation 104 (4g, 12.5mmol) in tetrahydrofuran (100mL), and once addition was complete, the reaction was stirred for 10 minutes. The mixture was then allowed to warm to -10°C over 1 hour, then re-cooled to -78°C. Saturated ammonium chloride solution (45mL) was carefully added, the mixture warmed to room temperature and partitioned between water (175mL) and dichloromethane (350mL). The mixture was filtered through Arbocel®, washing through with dichloromethane (3x100mL), the combined organic solutions dried over sodium sulphate and evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using methanol:dichloromethane (1:99) as eluant to afford the title compound, 2.56g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.07 (t, 3H), 3.44 (q, 2H), 3.84 (m, 2H), 4.86 (t, 2H), 5.09 (s, 2H).

Preparation 108

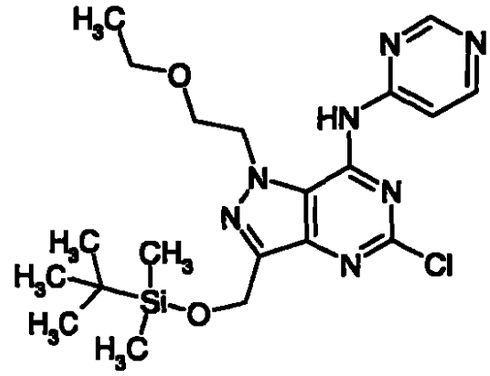
3-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-5,7-dichloro-1-(2-ethoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine



Imidazole (637mg, 9.35mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (1.41g, 9.35mmol) were added to a solution of the alcohol from preparation 107 2.47g, 8.5mmol) in dichloromethane (50mL), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was diluted with dichloromethane (250mL), and washed with 10% aqueous potassium carbonate solution (175mL). The organic solution was dried over sodium sulphate and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel using methanol:dichloromethane (1:99) as eluant to afford the title compound, 2.9g. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.00 (s, 6H), 0.78 (s, 9H), 0.93 (t, 3H), 3.29 (q, 2H), 3.71 (m, 2H), 4.72 (m, 2H), 4.94 (s, 2H). LRMS : m/z APCI+ 405 [MH^+]

Preparation 109

N-[3-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-5-chloro-1-(2-ethoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-pyrimidin-4-ylamine



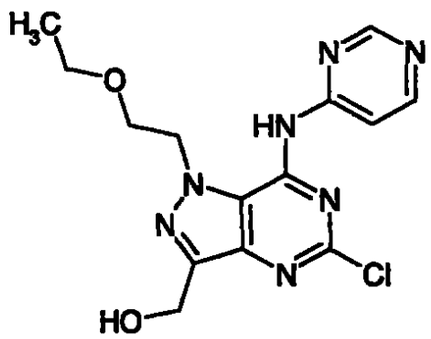
Sodium bis(trimethylsilyl)amide (1.12g, 6.12 mmol) was added to a solution of 4-aminopyrimidine (580mg, 6.12mmol) in tetrahydrofuran (17mL) and the solution stirred at room temperature for 20 minutes. The chloride from preparation 108

(825mg, 2.04mmol) in tetrahydrofuran (8mL) was added and the reaction stirred at room temperature for 90 minutes. The reaction was diluted with saturated aqueous ammonium chloride solution (50mL), and extracted with dichloromethane (100mL). The organic extracts were dried over sodium sulphate and evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using methanol:dichloromethane (3:97) to afford the title compound 812mg.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.00 (s, 6H), 0.78 (s, 9H), 1.08 (t, 3H), 3.54 (q, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.76 (s, 1H).

Preparation 110

[5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-7-(pyrimidin-4-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-3-yl]methanol

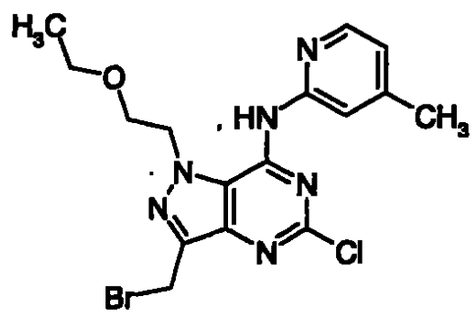


Tetrabutylammonium fluoride (3.1mL, 1M in tetrahydrofuran, 3.1mmol) was added to a solution of the compound from preparation 109 (715mg, 1.54mmol) in tetrahydrofuran (15mL), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was diluted with water (40mL), and the mixture extracted with ethyl acetate (70mL). The organic solution was dried over sodium sulphate and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel using methanol:dichloromethane (5:95) as eluant to afford the title compound, 450mg.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.22 (t, 3H), 3.69 (m, 2H), 3.98 (m, 2H) 4.77 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 8.58 (m, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.97 (m, 1H). LRMS APCI+ m/z 350 $[MH]^+$

Preparation 111

N-[3-Bromomethyl-5-chloro-1-(2-ethoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine



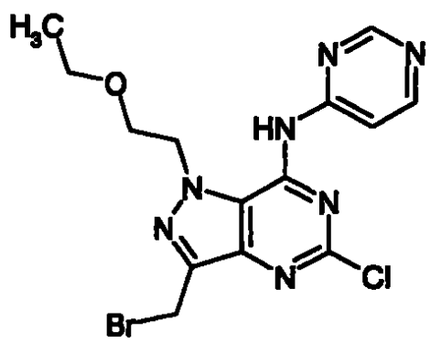
Tetrabromomethane (912mg, 2.75mmol) and triphenylphosphine (720mg, 2.75mmol) were added to a solution of the alcohol of preparation 106 (830mg, 2.29mmol) in dichloromethane (35mL) and the reaction mixture stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was purified directly by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol 100:0 to 99:1 to yield the title product.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.92 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 5.20 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.97 (m, 1H)

LRMS APCI+ m/z 427 $[MH]^+$

Preparation 112

N-[3-Bromomethyl-5-chloro-1-(2-ethoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-pyrimidin-4-ylamine

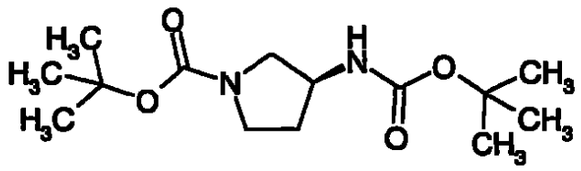


This compound was prepared by the method of preparation 111 using the alcohol of preparation 110 as a starting material.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.24 (t, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.99 (m, 2H) 4.84 (m, 4H), 8.61 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 9.02 (m, 1H)

Preparation 113

tert-Butyl (3*S*)-3-(*tert*-butyloxycarbonylamino)pyrrolidine-1-carboxylate

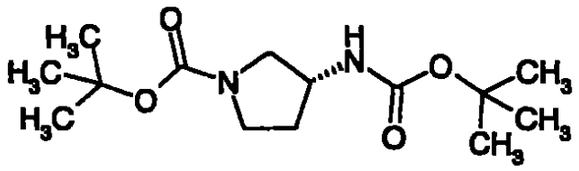


(3*S*)-3-(*tert*-Butyloxycarbonylamino)pyrrolidine (1g, 5.37mmol) and triethylamine (1.38mL, 10.00mmol) were dissolved in dichloromethane (15mL) and the reaction mixture stirred for 10 minutes. The reaction mixture was then treated with di-*tert*-butyl dicarbonate (1.75g, 8.00mmol) and stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with pentane:ethyl acetate 80:20 to yield the title product as a white solid, 1.25g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.39 (s, 18H), 1.81 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.62 (m, 1H). LRMS ES+ m/z 309 $[MNa]^+$

Preparation 114

tert-Butyl (3*R*)-3-(*tert*-butyloxycarbonylamino)pyrrolidine-1-carboxylate

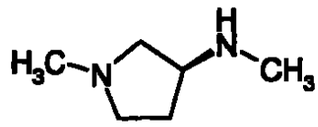


This compound was prepared by the method of preparation 113 using (3*R*)-3-(*tert*-butyloxycarbonylamino)pyrrolidine.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.37 (s, 18H), 1.79 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.62 (m, 1H). LRMS ES+ m/z 309 $[MNa]^+$

Preparation 115

(3*S*)-1-Methyl-3-(methylamino)pyrrolidine

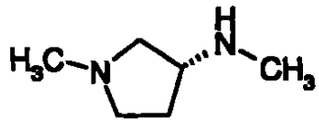


A solution of lithium aluminiumhydride (17ml , 1M in tetrahydrofuran, 17mmol) was added dropwise to a stirring solution of the pyrrolidine of preparation 113 (600mg, 2.09mmol) in tetrahydrofuran (10mL) at 0°C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and then heated to reflux for 5 hours. The reaction mixture was cooled to 0°C with an ice bath and then quenched by addition of sodium sulphate solution. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (100mL), the ethyl acetate decanted off and additional ethyl acetate used to wash the residues. The combined organics were dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to yield the title product, 60mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 2.25-2.46 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.73-4.08 (m, 3H), LRMS APCI+ m/z 115 $[MH]^+$

Preparation 116

(3*R*)-1-Methyl-3-(methylamino)pyrrolidine



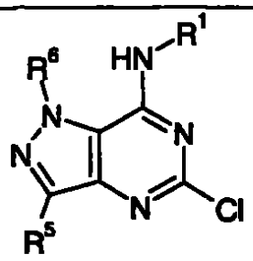
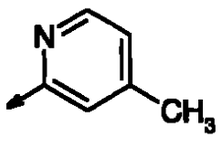
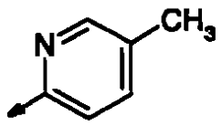
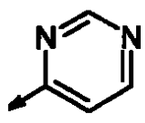
This compound was prepared by the method of preparation 115 using the pyrrolidine of preparation 114.

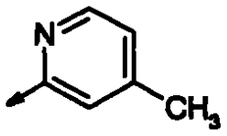
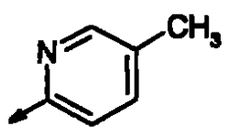
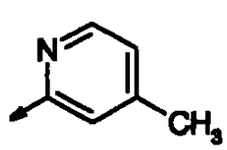
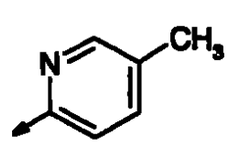
^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 2.23-2.47 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.74-4.06 (m, 3H). LRMS APCI+ m/z 115 $[MH]^+$

Preparations 117-123

The appropriate HNR^1R^2 amine (6.20mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (30mL) and the reaction mixture treated with sodium hexamethyldisilazide (1.36g, 7.2mmol) under nitrogen. The reaction mixture was stirred for 20 minutes at room temperature before being treated with the appropriate dichloro

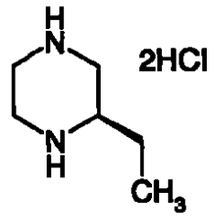
compound (3.1mmol) from preparations 54, 55 or 57, and stirred for 3 hours. The reaction mixture was quenched by addition of methanol (10mL) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol 100:0 to 95:5 to yield the desired product.

Prep	
	
117	R^1 =  ; $R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 2.23 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.91 (m, 2H), 4.72 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 10.16 (m, 1H). LRMS ES+ m/z 356 $[MNa]^+$
118	R^1 =  ; R^5 $-CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 2.31 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.91 (m, 2H), 4.72 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 10.17 (m, 1H). LRMS ES+ m/z 356 $[MNa]^+$
119	R^1 =  ; $R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 2.57 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.93 (m, 2H), 4.76 (m, 2H), 8.41 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.88 (m, 1H), 10.54 (m, 1H). LRMS ES+ m/z 320 $[MH]^+$

120	R^1 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.17 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.69 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 10.00 (m, 1H). LRMS ES+ m/z 370 $[MH]^+$
121	R^1 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.18 (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 4.71 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 9.96 (m, 1H). LRMS ES+ m/z 370 $[MNa]^+$
122	R^1 =  ; R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.72 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 9.95 (m, 1H). LRMS ES+ m/z 384 $[MNa]^+$
123	R^1 =  ; R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.21 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.74 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 9.97 (m, 1H). LRMS ES+ m/z 384 $[MNa]^+$

Preparation 124

(2*R*)-2-Ethylpiperazine dihydrochloride

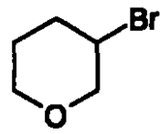


(2*R*)-2-Aminobutanoic acid (1.57g, 15.22mmol) was dissolved in ethanol (40mL) and the solution treated with thionyl chloride (5mL, 63.8mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 70 hours. The reaction mixture was cooled and concentrated *in vacuo*. The residue was azeotroped with toluene (50mL) to give a clear oil. The oil (2.78g, 16.58mmol) was dissolved in dichloromethane (50mL) and the solution treated with carbobenzyloxyglycine (3.47g, 16.58mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (2.55g, 16.65mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (3.18g, 16.59mmol) and triethylamine (6.9mL, 49.5mmol). The reaction mixture was stirred for 18 hours at room temperature. The reaction mixture was washed with water, citric acid, brine and sodium hydrogencarbonate solution and then dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:pentane 50:50. The crude product (4.22g, 13.08mmol) was dissolved in methanol (100mL) and the solution treated with 10% Pd/C (450mg) and stirred under 60psi of hydrogen at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel® and the filtrate concentrated *in vacuo*. The residue (1.6g, 11.25mmol) was dissolved in 1,2-dimethoxyethane (25mL) and the solution treated with a 1M solution of borane in tetrahydrofuran (45mL, 45mmol). The reaction mixture was heated to reflux for 18 hours, then quenched with methanol and stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue dissolved in methanol (50mL) and treated with a saturated solution of hydrogen chloride in dioxane (15mL). The solution was refluxed for 2 hours, then concentrated *in vacuo* and the residue dissolved in ether (50mL). The solution was concentrated *in vacuo* to yield the title product as a yellow oil that solidifed on standing.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.84 (t, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 3.00-4.10 (br m, 7H).

Preparation 125

3-Bromotetrahydropyran

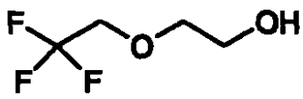


Tetrahydropyran-3-ol (J. Org. Chem., 1985, 50, 1582) (4.66mL, 49mmol) was dissolved in dichloromethane (137mL) and the solution treated with tetrabromomethane (19.48g, 58mmol). The reaction mixture was cooled to 0°C and treated dropwise with a solution of triphenylphosphine (17.98g, 69mmol) in dichloromethane. The reaction mixture was allowed to return to room temperature and stirred for 4 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol 98:2 to yield the title product as a yellow oil, 6.3g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 2.02 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.96 (m, 2H), 4.31 (m, 1H).

Preparation 126

2-(2,2,2-Trifluoroethoxy)ethanol

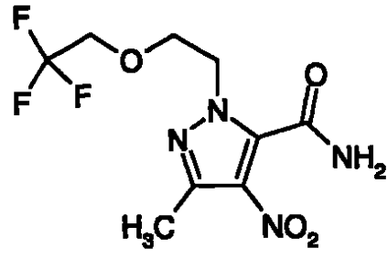


Trifluoroethanol (36mL, 494mmol), ethylene carbonate (66.0g, 741mmol), triethylamine (70mL, 494mmol) and tetrabutylammonium bromide (3.20g, 9.90mmol) were combined and the reaction mixture heated to reflux for 24 hours. The reaction mixture was distilled at atmospheric pressure, yielding the title product in the range 132°C to 142°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 3.69-3.77 (m, 4H), 3.88 (m, 2H).

Preparation 127

5-Methyl-4-nitro-2-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-2*H*-pyrazole-3-carboxamide

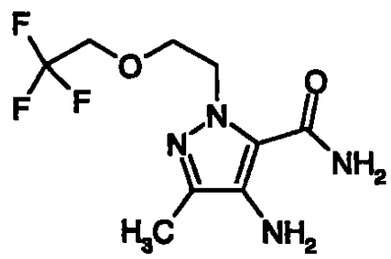


5-Methyl-4-nitro-2*H*-pyrazole-3-carboxamide (US 4282361, ex 7) (2.0g, 11.80mmol), the alcohol of preparation 126 (2.03g, 14.16mmol) and triphenylphosphine (4.29g, 16.52mmol) were dissolved in tetrahydrofuran (30mL) and the mixture cooled in an ice bath. A solution of diisopropyl azodicarboxylate (3.20mL, 16.52mmol) in tetrahydrofuran (5mL) was added dropwise and the reaction mixture stirred for 2 hours at room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue triturated with dichloromethane:ether 80:20 to yield a white solid, 884mg. The mother liquors were concentrated *in vacuo* and the residue triturated again with dichloromethane and the solid filtered to yield another batch of white solid, 584mg. The dichloromethane solution was then purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:ether 70:30 to yield additional product, 1.49g.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 2.46 (s, 3H), 3.91 (q, 2H), 4.02 (t, 2H), 4.35 (t, 2H)

Preparation 128

4-Amino-5-methyl-2-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-2*H*-pyrazole-3-carboxamide



A mixture of the pyrazole from preparation 127 (1.46g, 4.93mmol), and palladium hydroxide (150mg) in methanol (50mL) was heated to reflux, and ammonium formate (1.55g, 24.6mmol) added portionwise. Once addition was complete, the reaction was stirred for a further hour under reflux. The cooled

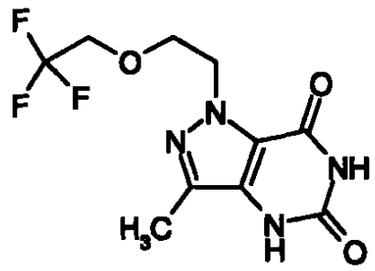
mixture was filtered through Arbocel®, and the filtrate evaporated *in vacuo* to give the title compound as an orange solid, 1.30g.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 2.16 (s, 3H), 3.84 (q, 2H), 3.91 (t, 2H), 4.53 (t, 2H)

LRMS:m/z ES+ m/z 289 $[MNa]^+$

Preparation 129

3-Methyl-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1,4-dihydropyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-5,7-dione

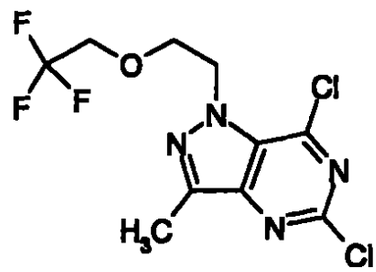


A solution of 1,1'-carbonyl diimidazole (1.2g, 7.4mmol) in acetonitrile (15mL) was heated to reflux, and a solution of the pyrazole from preparation 128 (1.3g, 4.93mmol) in acetonitrile (15mL) was added dropwise over 25 minutes. The reaction was heated under reflux for a further 1.5 hours, then additional 1,1'-carbonyl diimidazole (400mg, 2.5mmol) added, and the reaction heated under reflux for a further 18 hours. The cooled mixture was evaporated *in vacuo* and the residue triturated with ether, the resulting solid filtered off and dried to afford the title compound as a white solid, 864mg.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 2.20 (s, 3H), 3.92 (t, 2H), 4.00 (q, 2H), 4.51 (t, 2H), 11.08 (s, 2H).

Preparation 130

5,7-Dichloro-3-methyl-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine

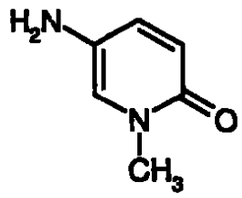


A mixture of the compound from preparation 129 (2.1g, 7.18mmol), phosphorous oxychloride (10.02mL) and tetraethylammonium chloride (3.57g, 21.6mmol) in propionitrile (30mL) was heated to 100°C and stirred for 18 hours. The cooled mixture was evaporated *in vacuo* and the residue azeotroped with toluene. The residue was partitioned between ethyl acetate and water and the layers separated. The organic phase was dried over magnesium sulphate, concentrated *in vacuo* and the crude product purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:ethyl acetate (50:50) to give the title compound as a gum, 776mg.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 2.62 (s, 3H), 3.72 (q, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.89 (t, 2H)

Preparation 131

5-Amino-1-methyl-1*H*-pyridin-2-one

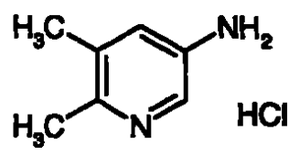


Trifluoroacetic acid (10mL) was added dropwise to an ice-cooled solution of *tert*-butyl (1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)carbamate (Heterocycles 1995; 40; 2; 831-836) (2.87g, 12.8mmol) in dichloromethane (80mL), and the reaction then stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (90:10:1) as eluant to afford the title compound as a red/brown solid, 1.90g.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 3.50 (s, 3H), 6.47 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H).

Preparation 132

5-Amino-2,3-dimethylpyridine hydrochloride



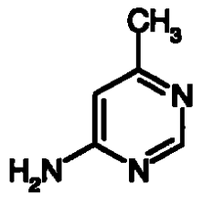
Cold 0.88 ammonia (344mL, 6.2mol) was added to 5-bromo-2,3-dimethylpyridine (Zeitschrift fûr Chemie 28; 2; 1988; 59-60) (35.1g, 188.6mmol) and copper oxide (330mg, 2.3mmol) and the mixture stirred vigorously then transferred to a sealed vessel and allowed to stand at 100°C for 18 hours. The mixture was cooled to 10°C, the pH adjusted to 10, using 2M sulphuric acid, and the mixture extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo* . The product was dissolved in ether, the solution cooled to 0°C, and 1M hydrochloric acid added dropwise. The resulting mixture was stirred for 30 minutes, the precipitate filtered off, washed with ether and dried *in vacuo* to afford the title compound, 32.9g.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 2.23 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 7.10-7.80 (m, 5H).

LRMS:m/z ES+ 123.6 $[MH]^+$

Preparation 133

4-Amino-6-methylpyrimidine

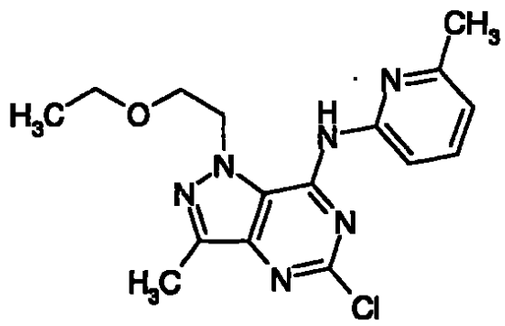


A mixture of 4-chloro-6-methylpyrimidine (Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. 84; 1965, 1101-1106) (1g, 7.81mmol) and 0.88 ammonia (25mL) were heated in a sealed vessel at 100°C for 18 hours. The cooled mixture was concentrated *in vacuo* and the residue purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5) as eluant to give the title compound, 560mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 2.30 (s, 3H), 6.40 (s, 1H), 8.23 (s, 1H).

Preparation 134

[5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-6-methylpyridin-2-ylamine



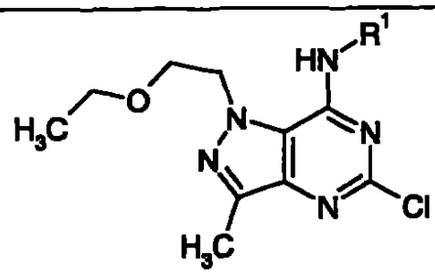
Sodium bis(trimethylsilyl)amide (1.99g, 10.85mmol) was added portionwise to a cooled solution of 2-amino-6-methylpyridine (1.17g, 10.85mmol) in tetrahydrofuran (10mL), so as to maintain the temperature below 25°C. Once addition was complete, the solution was stirred for a further 20 minutes, and then a solution of the chloro compound from preparation 57 (1g, 3.63mmol) in tetrahydrofuran (15mL) was added dropwise, so as to maintain the temperature below 25°C. The reaction was then stirred for a further 2 hours, and partitioned between ethyl acetate (100mL) and 10% citric acid solution (100mL). The organic layer was separated, dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The residue was triturated with ether, the solid filtered and dried to afford the title compound, 595mg.

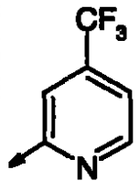
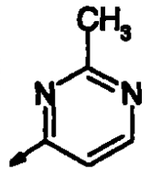
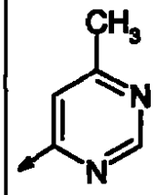
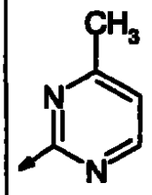
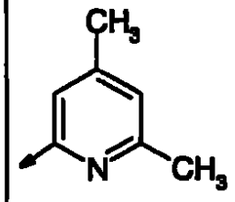
^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.93 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 3.92 (t, 2H), 4.88 (t, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.21 (br s, 1H).

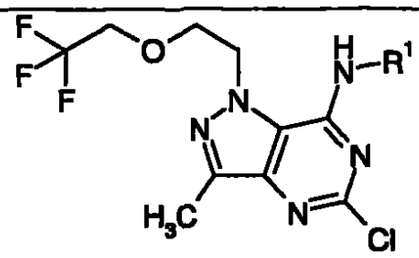
LRMS:m/z ES+ m/z 369 $[MNa]^+$

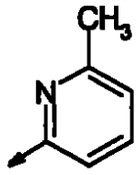
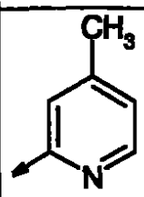
Preparations 135 to 141

The following compounds were prepared following a similar procedure to that described in preparation 134.



Prep.	-R[1]	Data
135		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.16 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.93 (m, 2H), 4.77 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.78 (m, 1H). LRMS:m/z ES+ 401 $[MH]^+$
136[A]		^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.09 (t, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.53 (q, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.73 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 10.36 (m, 1H). LRMS:m/z ES+ 348 $[MH]^+$
137[B]		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.18 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.92 (t, 2H), 4.77 (t, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 348 $[MH]^+$
138[B]		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.23 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 3.81 (t, 2H), 4.75 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 8.49 (d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 348 $[MH]^+$
139[C]		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.08 (t, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.44 (m, 6H), 3.57 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.78 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 8.13 (m, 1H). LRMS:m/z APCI+ 361 $[MH]^+$



Prep.	R^1	Data
140[c]		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 2.36 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.94 (m, 4H), 4.81 (t, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H). LRMS:m/z APCI+ 423 $[MNa]^+$
141		^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 2.41 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.96 (t, 2H), 4.01 (q, 2H), 4.86 (t, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.30 (d, 1H). LRMS:m/z ES+ 401 $[MH]^+$

A - compound purified by column chromatography on silica gel using methanol:dichloromethane as eluant, then recrystallised from ethyl acetate.

B - compound purifed by column chromatography using ethyl acetate:pentane as eluant (50:50 to 100:0)

C - compound purified by column chromatography using ethyl acetate:dichloromethane as eluant.

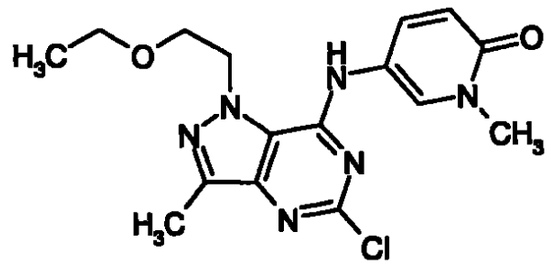
Prep 135: 2-amino-4-trifluoromethylpyridine prepared as in J. Med. Chem. 41 (1); 1998; 96-101

Prep 136: 4-amino-2-methylpyrimidine was prepared as described in J. Het. Chem. 14; 1413; 1977.

Prep 137: used amine from preparation 133

Preparation 142

5-[5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-ylamino]-1-methyl-1*H*-pyridin-2-one



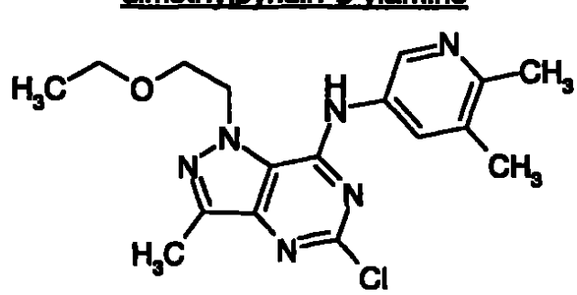
A mixture of the chloro compound from preparation 57 (100mg, 0.36mmol), and the amine from preparation 131 (230mg, 1.85mmol) in dimethylsulfoxide (3mL) was stirred at room temperature for 4 hours. The mixture was partitioned between ethyl acetate (100mL) and water (200mL) and the phases separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2x), and the combined organic solutions dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The residue was triturated with ether, the solid filtered off and dried to afford the title compound as a grey solid, 80mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.08 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.54 (q, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.87 (t, 2H), 4.76 (t, 2H), 6.63 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H)

LRMS:m/z APCI+ 363 $[MH]^+$

Preparation 143

[5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-5,6-dimethylpyridin-3-ylamine



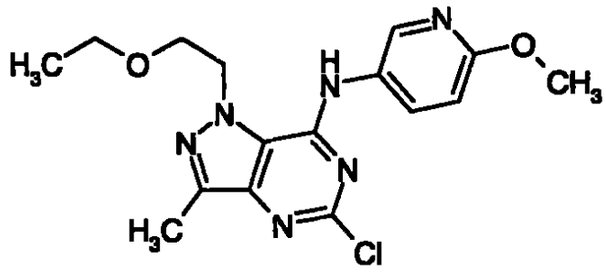
A mixture of the chloro compound from preparation 57 (230mg, 0.84mmol), *N*-ethyldiisopropylamine (437μL, 2.52mmol), and the amine from preparation 132 (398mg, 2.52mmol) in dimethylsulfoxide (3mL) was stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate.

The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate, evaporated *in vacuo* and the residue purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (100:0 to 98:2) as eluant to afford the title compound, 160mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.09 (t, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.59 (q, 2H), 3.91 (t, 2H), 4.79 (t, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.67 (d, 1H) LRMS:m/z APCI+ 361 $[MH]^+$

Preparation 144

[5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-6-methoxypyridin-3-ylamine

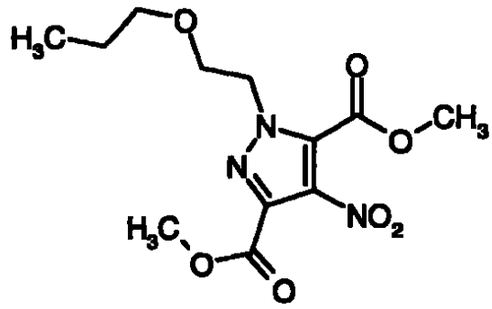


A solution of 5-amino-2-methoxypyridine (1.13g, 9.1mmol) in dichloromethane (2mL) was added dropwise to a solution of the chloro compound from preparation 57 (500mg, 1.82mmol) in dichloromethane (8mL) and the reaction then stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was diluted with dichloromethane, washed with 10% citric acid solution (3x10mL), dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to give the title compound as a pale pink solid.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.95 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.40 (q, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.80 (t, 2H), 6.91 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 9.13 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 363 $[MH]^+$

Preparation 145

Dimethyl 4-nitro-1-(2-propoxyethyl)-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylate

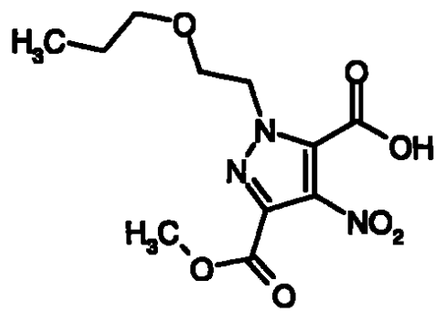


Diisopropyl azodicarboxylate (14.2mL, 70mmol) was added to an ice-cooled solution of 4-nitro-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylic acid dimethyl ester (EP 1241170, prep 10) (15g, 60mmol), 2-propoxyethanol (8.2mL, 70mmol) and triphenylphosphine (18.9g, 70mmol) in tetrahydrofuran (150mL), and the reaction stirred at 0°C for 2.5 hours, then allowed to stir at room temperature for a further 18 hours. The reaction was concentrated *in vacuo* and the residue purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:pentane as eluant, and then re-columned using dichloromethane as eluant to afford the title compound as a solid, 14g.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.82 (t, 3H), 1.47 (m, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.91 (s, 6H), 4.76 (t, 2H). LRMS:m/z APCI+ 316 $[MH]^+$

Preparation 146

3-(Methoxycarbonyl)-4-nitro-1-(2-propoxyethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid



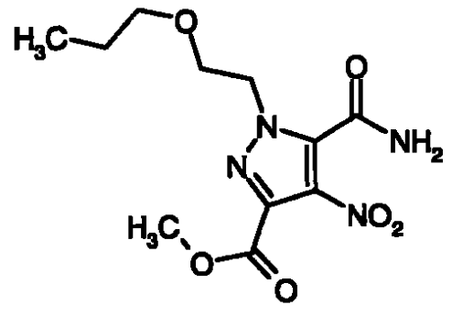
A mixture of the diester from preparation 145 (14g, 44mmol) and potassium hydroxide (2.74g, 48mmol) in methanol (200mL) was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue suspended in water. The aqueous solution was washed with ether

(3x), then acidified to pH 2-3 using hydrochloric acid, and the solution extracted with dichloromethane (9x). These combined organic extracts were dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo* to afford the title compound as a white solid, 13.2g.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.83 (t, 3H), 1.49 (m, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.78 (t, 2H). LRMS:m/z APCI+ 302 $[MH]^+$

Preparation 147

Methyl 5-carbamoyl-4-nitro-1-(2-propoxyethyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylate

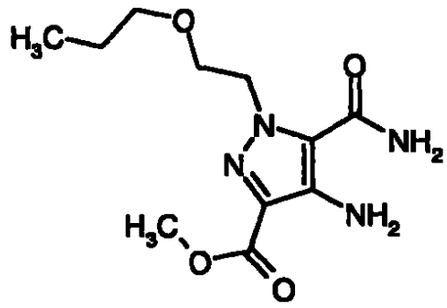


Oxalyl chloride (11.48mL, 132mmol) was added dropwise over 30 minutes to a cooled (-5°C) solution of the acid from preparation 146 (13.2g, 44mmol) and *N,N*-dimethylformamide (150μL) in dichloromethane (140mL), and the solution stirred for an hour, then allowed to warm slowly to room temperature, and stirred for a further 1.5 hours. The solution was evaporated *in vacuo* and the residue azeotroped with dichloromethane. The product was dissolved in tetrahydrofuran (150mL), the solution cooled in an ice-bath, and 0.88 ammonia (60mL) added dropwise over 10 minutes. The reaction was allowed to warm to room temperature over an hour, then evaporated *in vacuo*. The residue was triturated with water, the resulting solid filtered off and dried at 70°C to afford the title compound, 10.22g.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.81 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 3.32 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.40 (t, 2H), 8.33 (br s, 1H), 8.48 (br s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 301 $[MH]^+$

Preparation 148

Methyl 4-amino-5-carbamoyl-1-(2-propoxyethyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylate

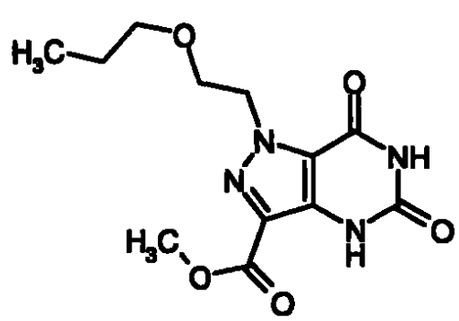


A solution of the nitro compound of preparation 147 (10g, 33mmol) and palladium hydroxide on carbon (933mg) in ethanol (180mL) was heated to 75°C, then ammonium formate (2.1g, 33.3mmol) added, and the reaction stirred for a further 3 hours. The mixture was filtered through Arbocel®, washing through with ethanol and the combined filtrate evaporated *in vacuo* to give the title compound as a pale pink solid, 9.1g.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.84 (t, 3H), 1.51 (m, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.56 (t, 2H). LRMS:m/z APCI+ 271 $[MH]^+$

Preparation 149

Methyl 5,7-dioxo-1-(2-propoxyethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



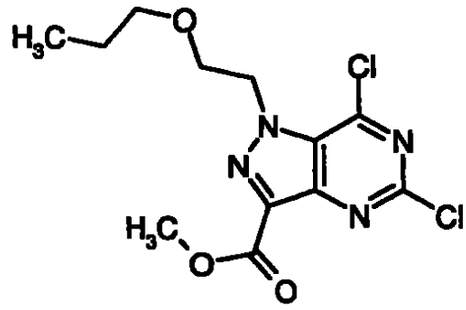
A mixture of the compound from preparation 148 (9g, 33mmol), 1,1'-carbonyl diimidazole (5.4g, 33mmol) and *N,N*-dimethylformamide (400mL) was stirred for 30 minutes at room temperature then warmed to 75°C for 18 hours. Tlc analysis showed starting material remaining, so additional 1,1'-carbonyl diimidazole (400mg, 2.5mmol) was added and the mixture stirred for a further 1.5 hours. The mixture was concentrated *in vacuo*, the residue suspended in water and stirred

for 30 minutes. The resulting precipitate was filtered off and dried to afford the title compound as a pale pink solid, 6.05g.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.72 (t, 3H), 1.37 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.64 (t, 2H), 10.77 (s, 1H), 11.37 (s, 1H).

Preparation 150

Methyl 5,7-dichloro-1-(2-propoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

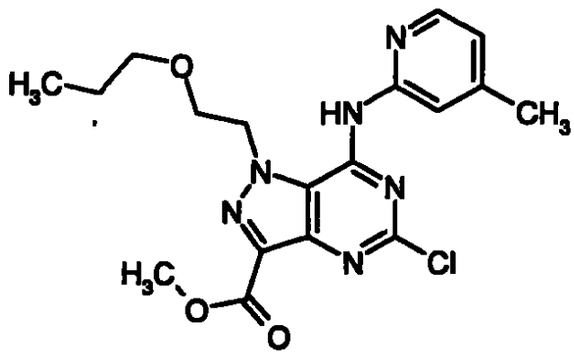


A mixture of the compound from preparation 149 (3g, 10mmol), phosphorous oxychloride (14.2mL, 152mmol) and tetraethylammonium chloride (3.95g, 30mmol) in propionitrile (80mL) was heated at 115°C for 18 hours. The mixture was evaporated *in vacuo*, and the residue re-suspended in phosphorous oxychloride (15mL, 160mmol) and propionitrile (80mL), and the reaction stirred at 115°C for a further 18 hours. The mixture wa concentrated *in vacuo*, and the residue azeotroped with toluene. The residue was partitioned carefully between water and ethyl acetate, the layers separated, and the aqueous phase extracted with further ethyl acetate. The combined organic solutions were washed with brine, dried over magneisum sulphate and evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using pentane:ethyl acetate (75:25) as eluant to afford the title compound, 3.1g.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.65 (t, 3H), 1.33 (m, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.94 (t, 2H).

Preparation 151

Methyl 5-chloro-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1-(2-propoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

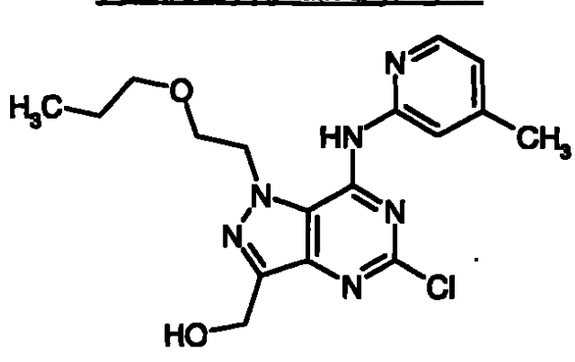


A mixture of the chloro compound from preparation 150 (1g, 3mmol), and 2-amino-4-methylpyridine (389mg, 3.6mmol) in dimethylsulfoxide (4.1mL) was stirred at room temperature for 4 hours. The mixture was partitioned between ethyl acetate and water and the layers separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3x), and the combined organic solutions were washed with water (3x) and brine, then dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of ethyl acetate:pentane (20:80 to 50:50) to give the title compound, 452mg.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.72 (m, 3H), 1.25 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 3.52 (t, 2H), 3.99 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.98 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 8.18 (s, 1H).

Preparation 152

N-[5-Chloro-3-hydroxymethyl-1-(2-propoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine

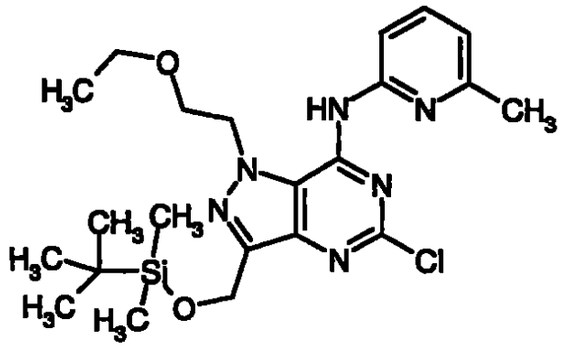


Diisobutylaluminium hydride (4.95mL, 1M in tetrahydrofuran, 4.95mmol) was added over 10 minutes to a cooled (-78°C) solution of the compound from preparation 151 (250mg, 0.62mmol) in tetrahydrofuran (6.5mL) and once addition was complete the reaction was allowed to warm to -10°C and stirred for 10 minutes. The solution was re-cooled to -78°C, additional diisobutylaluminium hydride (2mL, 1M in tetrahydrofuran, 2mmol) was added and the mixture warmed to -5°C and stirred for 30 minutes. The reaction was re-cooled to -78°C and quenched with ammonium chloride solution (5mL). The mixture was partitioned between water (50mL) and dichloromethane (50mL) and filtered through Arbocel®, washing through with dichloromethane. The filtrate was separated, the organic phase was dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using methanol:dichloromethane (1:99) to afford the title compound as a yellow solid, 112mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.70 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.82 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).
LRMS:m/z APCI+ 377 $[MH]^+$

Preparation 153

N-[3-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxymethyl)-5-chloro-1-(2-ethoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-6-methylpyridin-2-ylamine



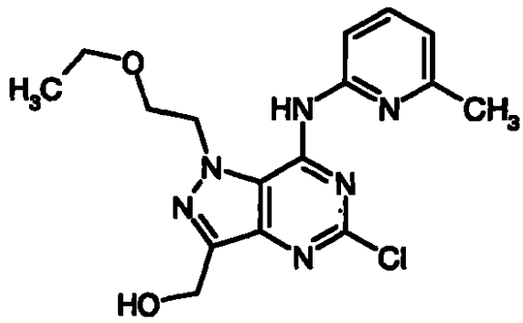
Sodium bis(trimethylsilyl)amide (677.1mg, 3.7mmol) was added portionwise to a cooled solution of 2-amino-6-methylpyridine (400mg, 3.7mmol) in tetrahydrofuran (5mL) so as to maintain the temperature at 25°C, and once addition was complete the solution was stirred for 20 minutes. A solution of the chloro compound from preparation 108 (500mg, 1.23mmol) was added dropwise

and the reaction then stirred for 1 hour at room temperature. The reaction was quenched by the addition of ammonium chloride solution, and the mixture partitioned between dichloromethane and water. The layers were separated and the organic phase washed with water and brine, then dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (100:0 to 90:10) to afford the title compound as a yellow solid, 450mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.12 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.13 (t, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 3.93 (t, 2H), 4.84 (t, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.98 (m, 1H), 7.73 (t, 1H), 8.25 (m, 1H). LRMS:m/z APCI+ 477 $[MH]^+$

Preparation 154

[5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-7-(6-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-3-yl]methanol

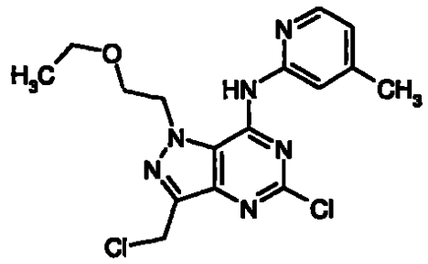


A mixture of the protected alcohol from preparation 153 (450mg, 0.94mmol) and tetrabutylammonium fluoride (1.89mL, 1M in tetrahydrofuran, 1.89mmol) in tetrahydrofuran (5mL) was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between dichloromethane and water. The phases were separated, the organic layer washed with water and brine, then dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The product was triturated with ether to afford the title compound as a pale yellow solid, 260mg.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 0.92 (t, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.56 (q, 2H), 3.83 (t, 2H), 4.67 (d, 2H), 4.77 (t, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 10.08 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 363 $[MH]^+$

Preparation 155

N-[5-Chloro-3-chloromethyl-1-(2-ethoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine



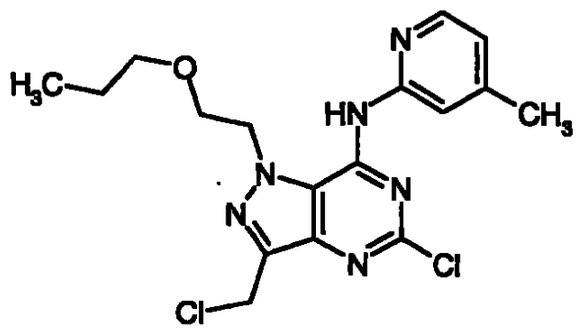
The alcohol of preparation 106 (1.80g, 5.00mmol) was dissolved in dichloromethane (15mL) and the solution treated with thionyl chloride (1.50mL, 17mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours and concentrated *in vacuo*. The residue was azeotroped with toluene and then dried *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol (100:0 to 95:5) to yield the title product, 980mg.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.92 (t, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 5.20 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.97 (m, 1H)

LRMS:m/z APCI+ 381 $[MH]^+$

Preparation 156

N-[5-Chloro-3-chloromethyl-1-(2-propoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine

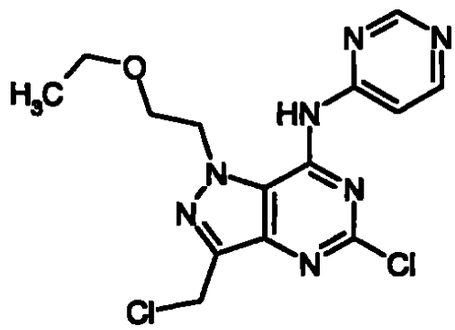


Thionyl chloride (170μL, 23.4mmol) was added to a solution of the hydroxy compound from preparation 152 (220mg, 0.58mmol) in dichloromethane (2mL) and the solution stirred at room temperature for 2.5 hours. The reaction mixture was evaporated *in vacuo* to give the title compound as a pale yellow foam.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.60 (t, 3H), 1.30 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 5.24 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 9.06 (s, 1H). LRMS:m/z ES+ 395 $[MH]^+$

Preparation 157

N-[5-Chloro-3-chloromethyl-1-(2-ethoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-pyrimidin-4-ylamine

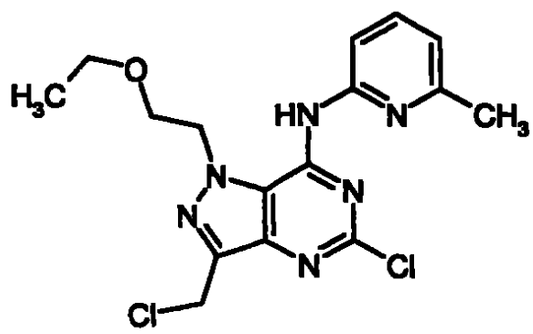


The title compound was obtained as a yellow solid from the alcohol from preparation 110, following a similar procedure to that described in preparation 156.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 3.68 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.75 (t, 2H), 4.88 (s, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 9.00 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 368 $[MH]^+$

Preparation 158

N-[5-Chloro-3-chloromethyl-1-(2-ethoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-6-methylpyridin-2-ylamine

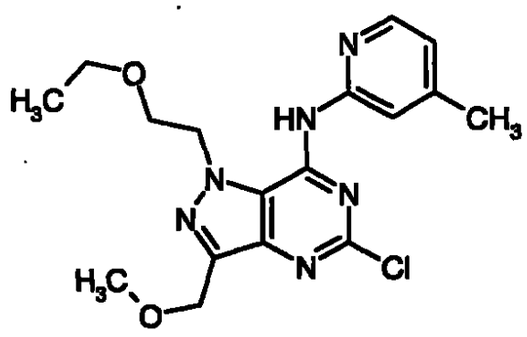


The title compound was obtained as a white foam from the alcohol from preparation 154, following a similar procedure to that described in preparation 156.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.87 (t, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.47 (q, 2H), 3.89 (t, 2H), 4.96 (s, 2H), 5.30 (t, 2H), 7.19 (d, 1H), 8.19 (t, 1H), 9.04 (d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 381 $[MH]^+$

Preparation 159

N-[5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-3-methoxymethyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine

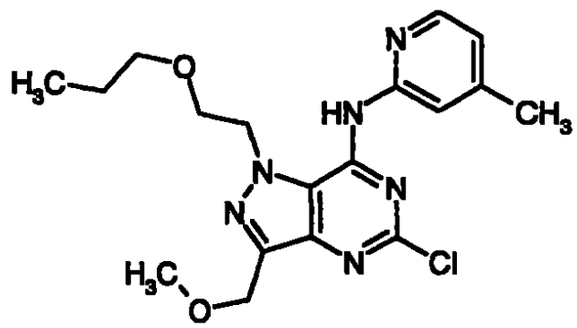


Sodium methoxide (25% in methanol, 8.4mL, 39.5mmol) was added to a solution of the chloro compound from preparation 155 (3g, 7.9mmol) in methanol (30mL), and the reaction stirred at room temperature for 72 hours. The mixture was evaporated *in vacuo*, and the residue was partitioned between dichloromethane and water. The layers were separated, the organic phase washed with water, and evaporated *in vacuo*. The product was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate as eluant to afford the title compound as a yellow solid.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.93 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.33 (s, 1H).

Preparation 160

N-[5-Chloro-3-methoxymethyl-1-(2-propoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine

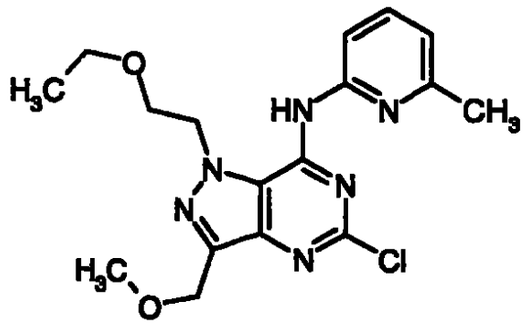


The title compound was obtained as a yellow solid in 80% yield from the chloro compound from preparation 156, following the procedure described in preparation 159.

^{1}H NMR (CD_3OD+TFA-d, 400MHz) δ: 0.61 (t, 3H), 1.40 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.84 (t, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.25 (d, 1H).

Preparation 161

N-[5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-3-methoxymethyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-6-methylpyridin-2-ylamine



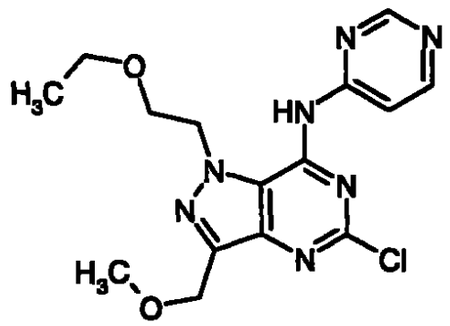
A mixture of the chloro compound from preparation 158 (280mg, 0.73mmol) and sodium methoxide (198mg, 3.67mmol) in methanol (4mL) was stirred at room temperature for 18 hours. Tlc analysis showed starting material remaining, so additional sodium methoxide (79.2mg, 1.46mmol) was added and the reaction stirred for a further hour. The reaction was quenched by the addition of 10% aqueous citric acid solution, and the mixture evaporated *in vacuo*. The residue was partitioned between dichloromethane and water, and the layers separated.

The organic phase was washed with 10% aqueous citric acid solution and water, then dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol (100:0 to 98:2) to afford the title compound as a yellow solid, 190mg.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.22 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.78 (m, 4H), 6.87 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 8.22 (d, 1H), 10.05 (br s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 377 $[MH]^+$

Preparation 162

N-[5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-3-methoxymethyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-pyrimidin-4-yl-amine

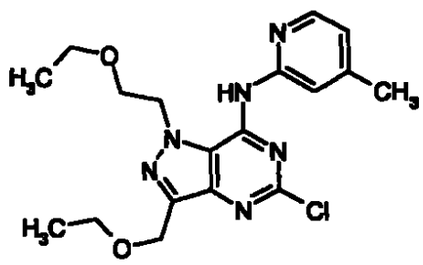


The title compound was obtained as a pale yellow solid from the chloro compound from preparation 157, following the procedure described in preparation 161.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.19 (t, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.67 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.85 (t, 2H), 8.44 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.87 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 364 $[MH]^+$

Preparation 163

N-[5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-3-ethoxymethyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine

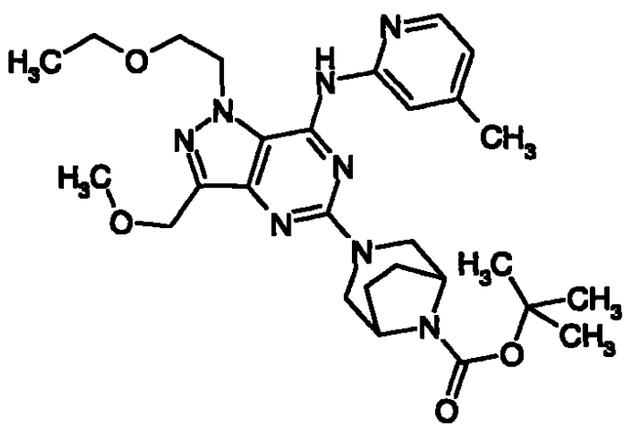


The title compound was obtained as an off-white solid in 70% yield, from the chloro compound from preparation 155 and sodium ethoxide in ethanol, following the procedure described in preparation 159, except ethyl acetate:pentane was the column eluant.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.21 (t, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.55-3.68 (m, 4H), 3.92 (t, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.84 (t, 2H), 6.99 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.34 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 391 $[MH]^+$

Preparation 164

tert-Butyl 3-[1-(2-ethoxyethyl)-3-methoxymethyl-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate



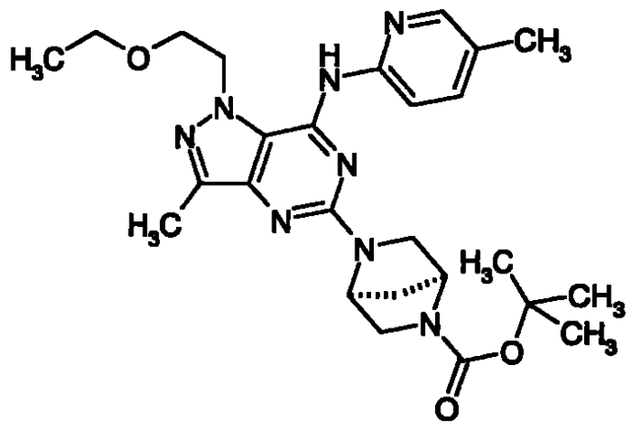
The monochloro compound of preparation 159 (100mg, 0.27mmol), *tert*-butyl 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (Tet. Lett. 43 (2002), 899-902) (229mg, 1.08mmol) and *N*-ethyldiisopropylamine (232µL, 1.33mmol) were dissolved in dimethylsulfoxide (3mL) and the reaction mixture heated to 120°C for 18 hours in a sealed vessel. The reaction mixture was diluted with

dichloromethane and washed with water (x2), 10% aqueous citric acid solution and brine. The organic phase was dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol (100:0 to 95:5) to yield the title product.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.79 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 4.67 (m, 4H), 6.91 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.18 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 553 $[MH]^+$

Preparation 165

tert-Butyl (1*S*, 4*S*)-5-[1-(2-ethoxyethyl)-3-methyl-7-(5-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

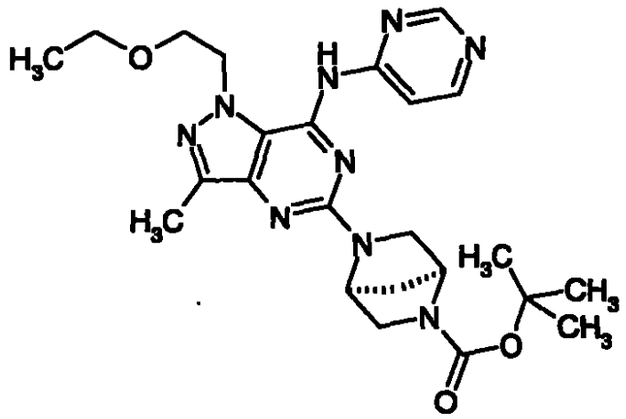


The title product was prepared by a method similar to that described for preparation 164 using the monochloro compound of preparation 121 and *tert*-butyl (1*S*, 4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate .

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 1.39-1.46 (s, 9H), 2.00 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.54-3.67 (m, 4H), 3.85 (t, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.62 (t, 2H), 4.92 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.26 (m, 1H). LRMS:m/z APCI+ 509 $[MH]^+$

Preparation 166

tert-Butyl (1*S*, 4*S*)-5-[1-(2-ethoxyethyl)-3-methyl-7-(pyrimidin-4-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

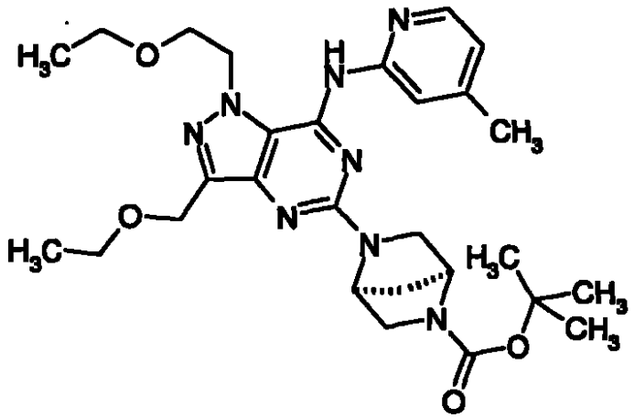


The title product was prepared by a method similar to that described for preparation 164 using the monochloro compound of preparation 72 and *tert*-butyl (1*S*, 4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate .

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.22 (t, 3H), 1.33 (2xs, 9H), 2.01 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.47 (m, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.91 (m, 2H), 4.63 (t, 2H), 5.01 (m, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.80 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 496 $[MH]^+$

Preparation 167

tert-Butyl (1*S*, 4*S*)-5-[1-(2-ethoxyethyl)-3-ethoxymethyl-7-(pyrimidin-4-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate



A mixture of the chloro compound from preparation 163 (100mg, 0.26mmol), *tert*-butyl (1*S*, 4*S*) -2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate (202.3mg, 1.02mmol) and *N*-ethyldiisopropylamine (226µL, 1.3mmol) in dimethylsulfoxide

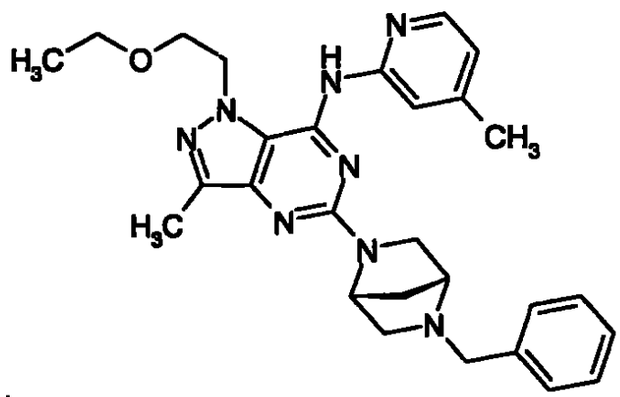
(3mL) was heated at 120°C for 18 hours in a sealed vessel. The cooled reaction was partitioned between dichloromethane and water, the layers separated, and the organic phase washed with water, then brine and dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The product was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate as eluant to afford the title compound as an orange oil.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.19 (t, 3H), 1.40-1.48 (2xs, 9H), 2.00 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 3.56-3.71 (m, 6H), 3.89 (t, 2H), 4.57 (m, 1H), 4.69-4.75 (m, 4H), 4.95 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.34 (s, 1H).

LRMS:m/z ES+ 553 $[MH]^+$

Preparation 168

N-[5-((1*R*, 4*R*)-5-Benzyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1-(2-ethoxyethyl)-3-methyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine

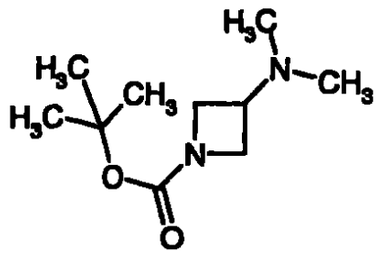


The monochloro compound of preparation 120 (180mg, 0.52mmol), (1*R*,4*R*)-2-benzyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane dihydrobromide (EP 400661, ex 8) (545mg, 2.90mmol) and *N*-ethyldiisopropylamine (723µL, 4.16mmol) were dissolved in dimethylsulfoxide (3mL) and the reaction mixture heated to 120°C for 18 hours in a sealed vessel. The reaction mixture was partitioned between water (50mL) and ethyl acetate (50mL) and the aqueous separated and washed with ethyl acetate (50mL). The organics were combined, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:methanol (100:0 to 95:5) to yield the title product, 62mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.12 (t, 3H), 1.96 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.59 (m, 3H), 3.80-3.95 (m, 7H), 4.62 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.35 (m, 5H), 8.12 (d, 1H), 8.35 (m, 1H). LRMS:m/z APCI+ 499 $[MH]^+$

Preparation 169

tert-Butyl 3-dimethylaminoazetidine-1-carboxylate

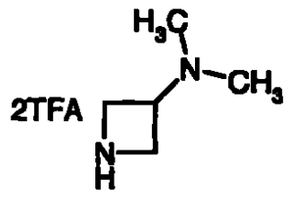


A mixture of *tert*-butyl 3-iodoazetidine-1-carboxylate (EP 1176147, prep 18) (5g, 17.6mmol) and dimethylamine (27mL, 33% in ethanol, 176mmol) was heated to 80°C for 28 hours in a sealed vessel. The cooled mixture was evaporated *in vacuo* and the residue pre-adsorbed onto silica gel. This was then purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:hexane (50:50) as eluant to afford the title compound as a yellow oil, 1.07g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.38 (s, 9H), 2.08 (s, 6H), 2.94 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.84 (m, 2H).

Preparation 170

3-Dimethylaminoazetidine bis(trifluoroacetate)



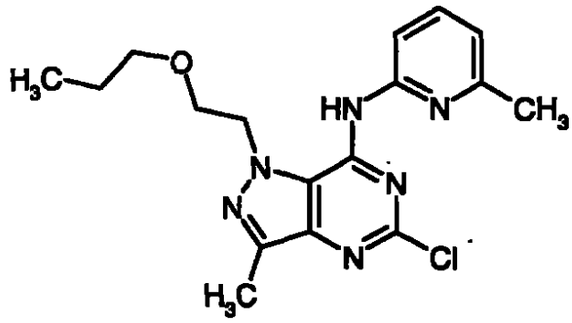
A mixture of the compound from preparation 169 (760mg, 3.79mmol) and trifluoroacetic acid (4mL) in dichloromethane (12mL) was stirred at room temperature for 1 hour. The solution was concentrated *in vacuo* and the residue azeotroped with toluene and dichloromethane. The product was triturated with

ethyl acetate and the resulting solid filtered off and dried to afford the title compound, 600mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 2.80 (s, 6H), 4.23 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.45 (m, 2H).

Preparation 171

N-[5-Chloro-3-methyl-1-(2-propoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-6-methylpyridin-2-ylamine

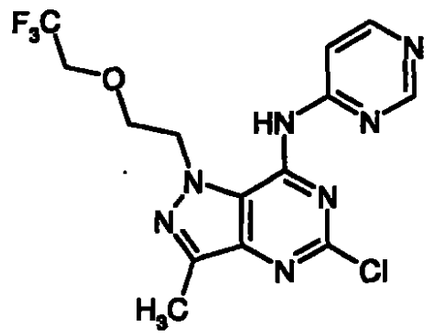


Sodium bis(trimethylsilyl)amide (1.43g, 7.8mmol) was added portionwise to a solution of 2-amino-6-methylpyridine (421.7mg, 3.9mmol) in tetrahydrofuran (7mL), and the solution then stirred for 10 minutes. A solution of the chloro compound from preparation 62 (750mg, 2.6mmol) in tetrahydrofuran (7mL) was added dropwise and the reaction stirred at room temperature for 2 hours. Aqueous saturated ammonium chloride solution was added dropwise and the mixture then extracted with dichloromethane. The organic solution was washed with water and brine, then dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The product was recrystallised from isopropyl acetate to afford the title compound as an off-white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.79 (t, 3H), 1.69 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.56 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 4.72 (t, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.23 (d, 1H), 9.94 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 361 $[MH]^+$

Preparation 172

N-(5-Chloro-3-methyl-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl)pyrimidin-4-ylamine

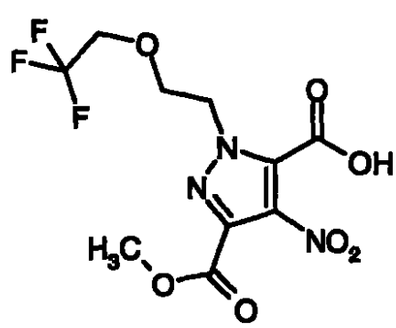


Sodium bis(trimethylsilyl)amide (1.46g, 7.99mmol) was added portionwise to a solution of 4-aminopyrimidine (864mg, 8.0mmol) in tetrahydrofuran (10mL), and the solution then stirred for 15 minutes. A solution of the chloro compound from preparation 130 (1.17g, 4.0mmol) in tetrahydrofuran (10mL) was added dropwise and the reaction stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was partitioned between ethyl acetate (50mL) and water (100mL) and the layers separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (100mL) and the combined organic solutions were dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate as eluant, and the resulting solid triturated with ether to afford the title compound as a yellow solid, 1.02g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 2.50 (s, 3H), 4.00-4.10 (m, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.85 (t, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.85 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 410 $[MNa]^+$

Preparation 173

3-(Methoxycarbonyl)-4-nitro-1-[2-(2,2,2,-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid

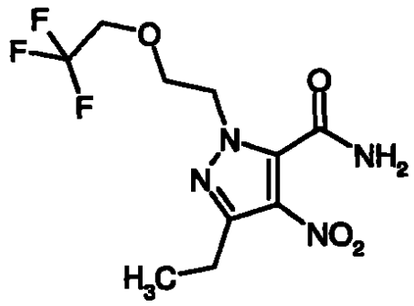


A solution of diisopropyl azodicarboxylate (71.9mL, 366mmol) in tetrahydrofuran (80mL) was added dropwise to a solution of dimethyl 4-nitropyrazole-3,5-dicarboxylate (60g, 260mmol) and triphenylphosphine (96.15g, 366mmol) in tetrahydrofuran (650mL) with stirring under nitrogen, keeping the reaction temperature between 0°C and 10°C by cooling in an ice bath. After the addition was complete, the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 days. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in methanol (800mL) and cooled to 0°C. A solution of potassium hydroxide (16.16g, 288mmol) in methanol (200mL) was added at 0°C and the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 16 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between water (600 mL) and ethyl acetate (600mL). The aqueous layer was washed with ethyl acetate (2 x 200mL) and the aqueous phase was acidified with hydrochloric acid to pH1. The aqueous solution was extracted with ethyl acetate (3 x 400mL), and these combined extracts were dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a colourless solid, 52.86g, 59%.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 3.77 (q, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 4.84 (t, 2H).

Preparation 174

3-Ethyl-4-nitro-1-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethylpyrazole-5-carboxamide



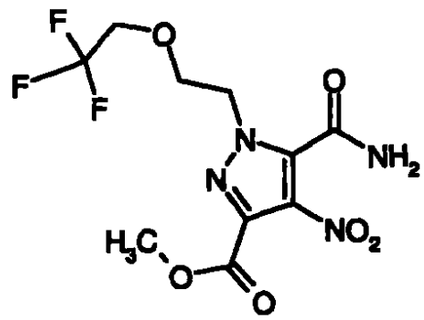
A solution of diisopropyl azodicarboxylate (53.74g, 266mmol) in tetrahydrofuran (50mL) was added dropwise to a solution of 3-ethyl-4-nitropyrazole-5-carboxamide (EP 1176142, pg 18) (35.0g, 190mmol), and triphenylphosphine (69.79g, 266mmol) in tetrahydrofuran (450mL) with stirring under nitrogen, keeping the reaction temperature between 0°C and 10°C by cooling in an ice bath. After the addition was complete, the mixture was allowed to stir for 2 hours, then warmed to room temperature. The solvent was removed *in vacuo*

and the residue was recrystallised twice from hot isopropanol to afford the title compound as a colourless solid, 49.06g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.25 (t, 3H), 2.92 (q, 2H), 3.78 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 5.95 (br s, 1H), 7.11 (br s, 1H).

Preparation 175

Methyl 5-(carbamoyl)-4-nitro-1-[2-(2,2,2,-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxylate

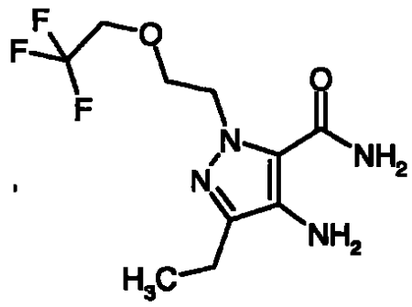


The acid from preparation 173 (70.0g, 204mmol) was dissolved in a mixture of dichloromethane (1000mL) and *N*,*N*-dimethylformamide (1mL) under nitrogen at 20°C. Oxalyl chloride (25mL, 366mmol) was added dropwise with stirring. The mixture was stirred for 16 hours then concentrated *in vacuo*, and the residue azeotroped with dichloromethane (3x200mL). The residue was dissolved in tetrahydrofuran (1000mL), cooled to -78°C and 0.88 ammonia (70 mL) was added dropwise keeping the mixture at -78°C. After the addition was complete the mixture was stirred for 1 hour, and then an excess of hydrochloric acid was added at -78°C (to give pH1). The mixture was allowed to warm to room temperature and the solvent was removed *in vacuo*. The resulting cream-coloured solid was collected by filtration and washed with water (3 x 100mL). The solid was triturated with a mixture of diethyl ether and methanol (20:1, 20 mL/g) to give the title compound as a colourless solid, 40.0g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 3.78 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.98 (t, 2H), 4.76 (t, 2H), 5.91 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H).

Preparation 176

4-Amino-3-ethyl-1-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethylpyrazole-5-carboxamide

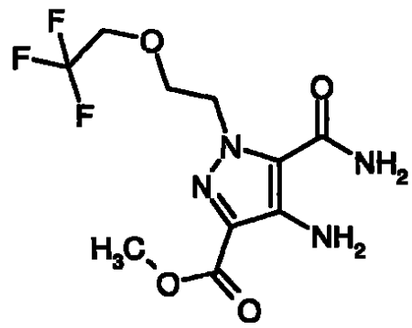


A solution of the compound from preparation 174 (23.34g, 75mmol) in methanol (400mL) was hydrogenated over 10% palladium on charcoal (6.0g) at 300kPa and 50°C for 2 hours. Another 2.0 g of catalyst was added and hydrogenation continued for another 14 hours. The hot solution was filtered through Arbocel and the filter cake was washed with methanol (4 x 100mL). The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue azeotroped with toluene (100mL) to give the title compound as a red oil, 19.06g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.21 (t, 3H), 2.55 (q, 2H), 3.16 (br s, 2H), 3.79 (q, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.61 (t, 2H),

Preparation 177

Methyl 4-amino-5-carbamoyl-1-[2-(2,2,2,-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxylate

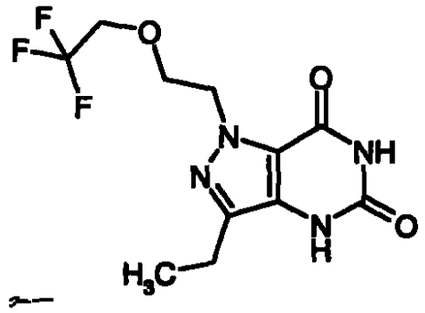


A solution of the compound from preparation 175 (40.0g, 118mmol) in methanol (640mL) was hydrogenated over 10% palladium on charcoal (10.0g) at 300kPa and 50°C for 3 hours. The hot solution was filtered through Arbocel® and the filter cake was washed with dichloromethane. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give the title compound as an off-white solid, 34.2g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 3.80 (q, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.07 (t, 2H), 4.63 (t, 2H), 6.29 (br s, 2H).

Preparation 178

3-Ethyl-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1,4-dihydropyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-5,7-dione

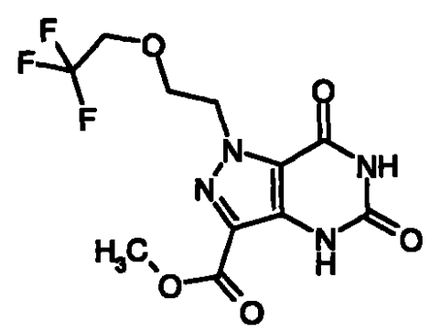


A solution of the compound from preparation 176 (19.06g, 68.0mmol) in acetonitrile (150mL) was added dropwise over 2 hours to a stirred solution of N,N-carbonyl diimidazole (16.55g, 100mmol) in refluxing acetonitrile (850mL) under nitrogen. The mixture was heated under reflux for 2 hours, cooled and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was triturated with water (150 mL), the resulting colourless solid was filtered off and washed with water (100mL), and dried *in vacuo* at 80°C, to afford the title compound, 17.53g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.26 (t, 3H), 2.67 (q, 2H), 3.78 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.63 (t, 2H), 7.94 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H). LRMS:m/z ES- 305 $[M-H]^-$

Preparation 179

Methyl 5,7-dioxo-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

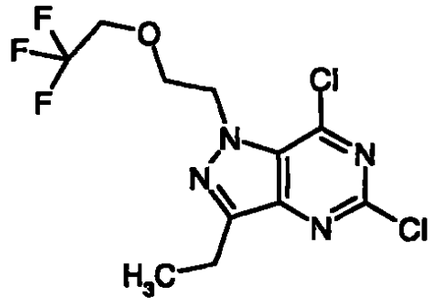


A solution of the compound from preparation 177 (21.7g, 70.0mmol) in acetonitrile (150mL) was added dropwise over 2 hours to a stirred solution of N,N-carbonyl diimidazole (17.02g, 105mmol) in refluxing acetonitrile (850mL) under nitrogen. The mixture was heated under reflux for 2 hours, cooled and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was triturated with water (150 mL) and the resulting pale grey solid was filtered off, washed with water (3 x 100mL), and dried *in vacuo* at 80°C, to afford the title compound, 21.26g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 3.79 (q, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.07 (t, 2H), 4.77 (t, 2H), 7.87 (br s, 1H), 8.41 (br s, 1H). LRMS:m/z ES- 335 $[M-H]^-$

Preparation 180

5,7-Dichloro-3-ethyl-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine

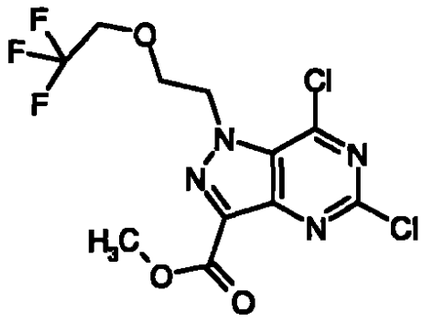


Phosphorous oxychloride (22.8mL, 0.24mol) was added to a suspension of the dione from preparation 178 (5g, 16mmol) and tetraethylammonium chloride (8.11g, 48mmol) in propionitrile (75mL), and the mixture stirred at 106°C for 18 hours. The cooled mixture was concentrated *in vacuo* and the residue azeotroped with toluene (2x50mL). The residual oil was dissolved in ethyl acetate (50mL), washed with water (200mL), dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*, to afford the title compound, 4.98g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.40 (t, 3H), 3.05 (q, 2H), 3.70 (q, 2H), 4.05 (t, 2H), 4.90 (t, 2H).

Preparation 181

Methyl 5,7-dichloro-1-[2-(2,2,2,-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

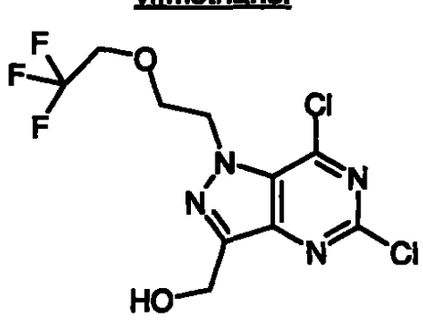


Phosphorous oxychloride (56mL, 0.60mol) was added to a suspension of the dione from preparation 179 (13.5g, 40mmol) and tetraethylammonium chloride (20.0g, 120mmol) in propionitrile (150mL), and the mixture stirred under reflux for 18 hours. The cooled mixture was concentrated *in vacuo* and the residue azeotroped with toluene (2x50mL). The residue was partitioned between dichloromethane (500mL) and water (500mL), the layers separated, and the aqueous extracted with further dichloromethane (500mL). The combined organic solutions were washed with water (200mL), brine (100mL), dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of ethyl acetate:pentane (34:66 to 50:50) to afford the title compound as a white solid, 9.4g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 3.75 (q, 2H), 4.10 (m, 5H), 5.05 (t, 2H).

Preparation 182

{5,7-Dichloro-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-3-yl}methanol

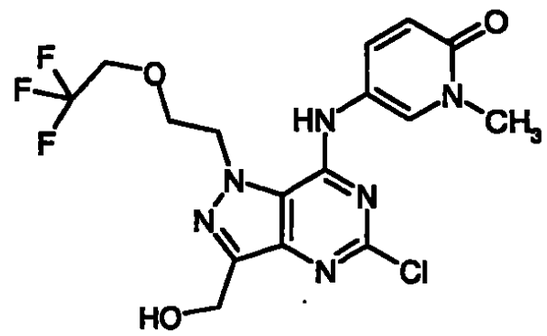


Diisobutylaluminium hydride (33.2mL, 1M in tetrahydrofuran , 33.2mmol) was added dropwise to a cooled (-78°C) solution of the ester from preparation 181 (3.1g, 8.31mmol) in tetrahydrofuran (50mL), so as to maintain the temperature below -70°C. Once addition was complete the reaction was allowed to warm to -10°C and stirred for 1 hour. Tlc analysis showed starting material remaining, so the reaction was re-cooled to -78°C, additional diisobutylaluminium hydride (8.3mL, 1M in tetrahydrofuran , 8.3mmol) was added, the reaction warmed again to -10°C and the reaction stirred for a further 20 minutes. The reaction was cooled again to -78°C, hydrochloric acid (2M, 30mL) added and the mixture allowed to warm to room temperature and stirred for 18 hours. The mixture was diluted with water and extracted with dichloromethane (2x). The combined organic solutions were washed with water and brine, dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol (100:0 to 97:3) to afford the title compound as an orange oil, 2.22g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 2.69 (s, 1H), 3.75 (q, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.91 (t, 2H), 5.09 (s, 2H). LRMS:m/z APCI+ 345 $[MH]^+$

Preparation 183

5-{5-Chloro-3-hydroxymethyl-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-ylamino}-1-methyl-1*H*-pyridin-2-one



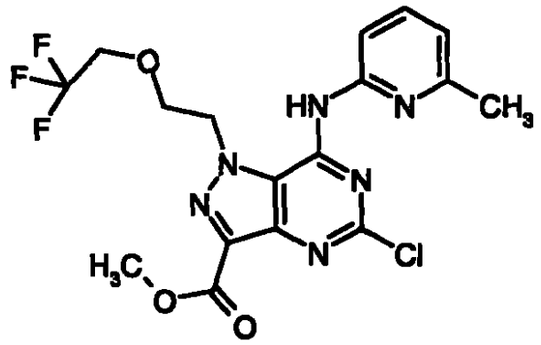
A mixture of the dichloro compound from preparation 182 (500mg, 1.45mmol), the amine from preparation 131 (198mg, 1.6mmol), and *N*-ethyldiisopropylamine (530μL, 3.0mmol) in dimethylsulfoxide (5mL), was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction was poured into water and the mixture acidified by the

addition of hydrochloric acid. This mixture was extracted with dichloromethane (2x), the combined organic extracts washed with water (2x), dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The residual green solid was pre-adsorbed onto silica gel, and then purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol (98:2 to 90:10) to afford the title compound as a cream-white solid, 160mg.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 3.45 (s, 3H), 3.92 (t, 2H), 4.01 (q, 2H), 4.13 (d, 2H), 4.87 (t, 2H), 5.24 (m, 1H), 6.46 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.81 (s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 433 $[MH]^+$

Preparation 184

Methyl 5-chloro-7-(6-methylpyridin-2-ylamino)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

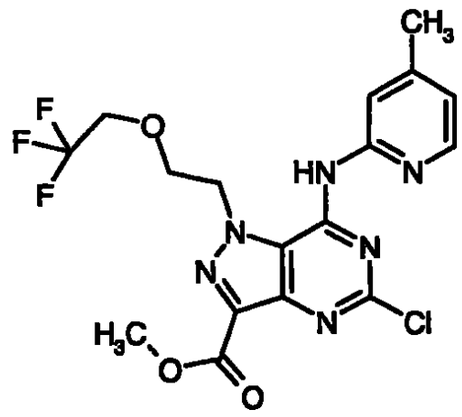


A mixture of the dichloro compound from preparation 181 (2g, 5.36mmol) and 2-amino-6-methylpyridine (1.74g, 16.1mmol) in acetonitrile (15mL) were heated under reflux for 5 hours. The mixture was cooled in an ice-bath, and diluted with 10% citric acid solution (12mL) and this mixture stirred for 15 minutes. The resulting precipitate was filtered off, washed with acetonitrile:water solution (50:50, 10mL) and dried to afford the title compound as a pale pink solid, 1.8g.

^{1}H NMR (DMSO-d_6+TFA-d, 400MHz) δ: 2.59 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (m, 4H), 5.15 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.02 (d, 1H).

Preparation 185

Methyl 5-chloro-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

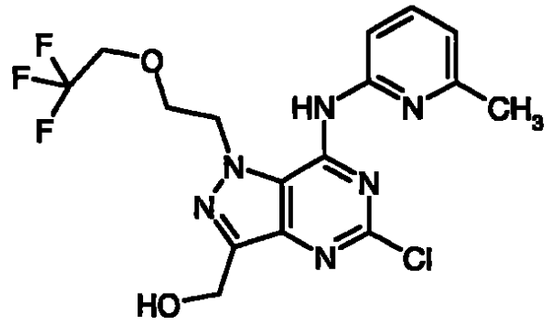


The title compound was obtained as a pale yellow solid from the dichloro compound from preparation 181, following the procedure described in preparation 184.

^{1}H NMR (DMSO-d_6+TFAd, 400MHz) δ: 2.50 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.00-4.10 (m, 4H), 5.05 (t, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 445 $[MH]^+$

Preparation 186

{5-Chloro-7-(6-methylpyridin-2-ylamino)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-3-yl}methanol



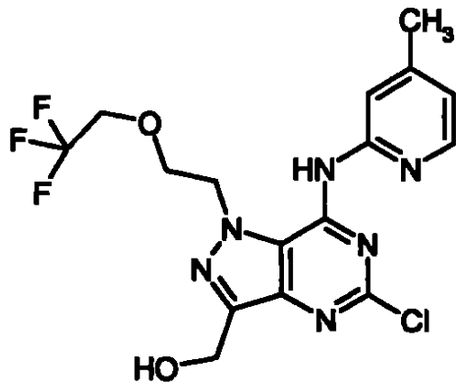
Diisobutylaluminium hydride (7mL, 1M in tetrahydrofuran , 7mmol) was added to a cooled (-10°C) solution of the ester from preparation 184 (1.2g, 2.7mmol) in tetrahydrofuran (25mL), and the reaction stirred for an hour at -10°C, followed by 1 hour at 0°C. Tlc analysis showed starting material remaining, so additional diisobutylaluminium hydride (5.4mL, 1M in tetrahydrofuran, 5.4mmol) was added

and the reaction stirred at 10°C for 10 minutes. The reaction was cooled to -5°C, hydrochloric acid (1N, 50mL) added and the mixture poured into additional hydrochloric acid (2N, 50mL). This mixture was stirred for 30 minutes, then extracted with dichloromethane (300mL in total) and dichloromethane:methanol (95:5 by volume, 3x200mL), and the combined organic extracts dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The product was triturated and sonicated with ether and the resulting solid dried *in vacuo* to afford the title compound as a yellow powder, 760mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 2.70 (s, 3H), 3.95 (q, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.85 (s, 2H), 5.05 (t, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.30 (m, 1H).

Preparation 187

{5-Chloro-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-3-yl}methanol

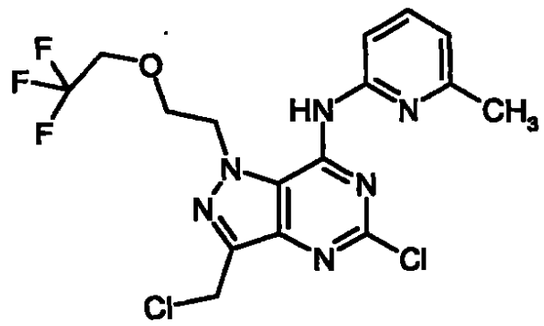


The title compound was prepared in 92% yield as a pink solid, from the compound from preparation 185, following a similar procedure to that described in preparation 186.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 2.52 (s, 3H), 3.98 (q, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.85 (s, 2H), 5.00 (t, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.21 (d, 1H).

Preparation 188

N-(5-Chloro-3-chloromethyl-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-6-methylpyridin-2-ylamine

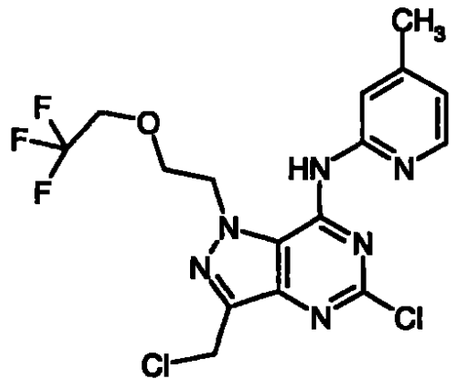


Thionyl chloride (0.3mL, 3.84mmol) was added to a suspension of the alcohol from preparation 186 (400mg, 0.96mmol) in dichloromethane (6mL), and the reaction stirred for 10 minutes. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue azeotroped with dichloromethane (3x10mL) to afford the title compound.

LRMS:m/z APCI+ 435 $[MH]^+$

Preparation 189

N-(5-Chloro-3-chloromethyl-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-4-methylpyridin-2-ylamine

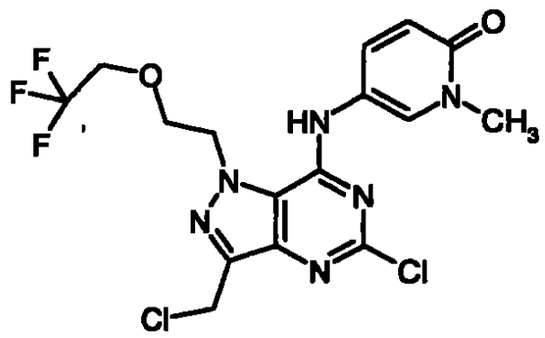


The title compound was obtained from the alcohol from preparation 187, following the procedure described in preparation 188.

LRMS:m/z APCI+ 435 $[MH]^+$

Preparation 190

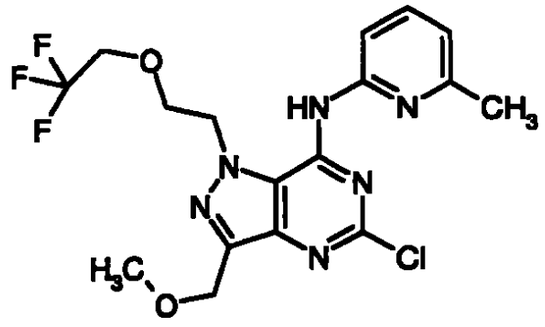
5-[5-Chloro-3-chloromethyl-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-ylamino)-1-methyl-1*H*-pyridin-2-one



The title compound was obtained as an off-white solid, from the alcohol from preparation 183, following the procedure described in preparation 188.
LRMS:m/z APCI+ 451 $[MH]^+$

Preparation 191

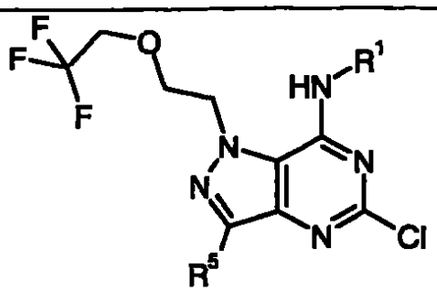
N-(5-Chloro-3-methoxymethyl-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-6-methylpyridin-2-ylamine

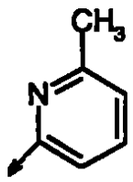
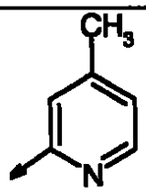
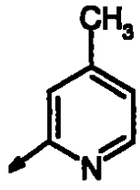
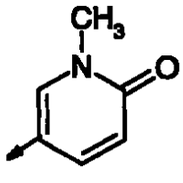


A mixture of the chloride from preparation 188 (100mg, 0.23mmol), sodium methoxide (25-30% solution in methanol, 0.2mL, 0.91mmol) and sodium iodide (10mg) in tetrahydrofuran (1mL) was stirred at room temperature for 30 minutes. The mixture was diluted with 10% citric acid solution, and extracted with dichloromethane (3x100mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate, and evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (99:1) as eluant to afford the title compound.
LRMS:m/z APCI+ 431 $[MH]^+$

Preparations 192 to 195

The following compounds were prepared from the appropriate dichloro compounds of preparations 188-190, following the procedure described in preparation 191.



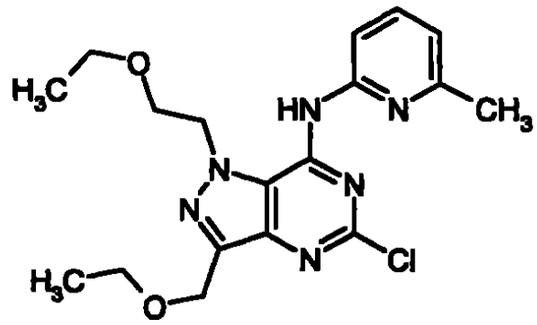
Prep	R^1	R^5	Data
192		$CH_3CH_2OCH_2$-	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 2.40-2.60 (m, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.90-4.18 (m, 4H), 4.80 (s, 2H), 4.90, 5.10 (mx2, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.30 (m, 1H). LRMS:m/z APCI+ 445 $[MH]^+$
193[a]		CH_3OCH_2-	LRMS:m/z ES+ 431.2 $[MH]^+$
194		$CH_3CH_2OCH_2$-	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.78 (m, 2H), 4.90, 5.10 (mx2, 2H), 6.90-8.30 (m, 3H). LRMS:m/z APCI+ 445 $[MH]^+$
195[b]		CH_3OCH_2-	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 3.51 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.91 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.77-4.80 (m, 4H), 6.59 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.09 (d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 447 $[MH]^+$

a-product was isolated by trituration/sonication with ether, and not purified by column chromatography.

b-the reaction was performed with methanol as the solvent, for 18 hours in the absence of catalytic NaI.

Preparation 196

N-[5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-3-ethoxymethyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-6-methylpyridin-2-ylamine



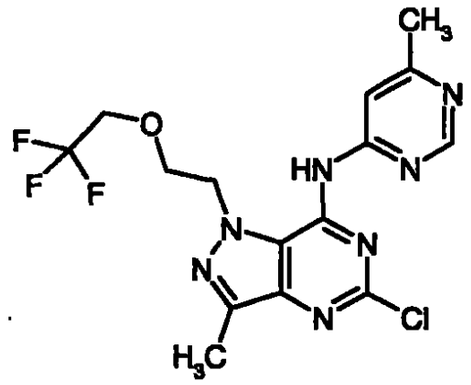
Sodium ethoxide (1.15mL, 21% wt/vol in ethanol, 5.25mmol) was added to a solution of the compound from preparation 158 (500mg, 1.31mmol) in ethanol (50mL), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. Saturated ammonium chloride (50mL) was added and the ethanol removed *in vacuo*. The aqueous residue was diluted with water (10mL) and extracted with ethyl acetate (70mL). The organic solution was dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound, 420mg.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.16 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.65 (q, 4H), 3.95 (t, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.85 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.29 (d, 1H).

LRMS:m/z APCI+ 391 $[MH]^+$

Preparation 197

N-(5-Chloro-3-methyl-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-6-methylpyrimidin-4-ylamine



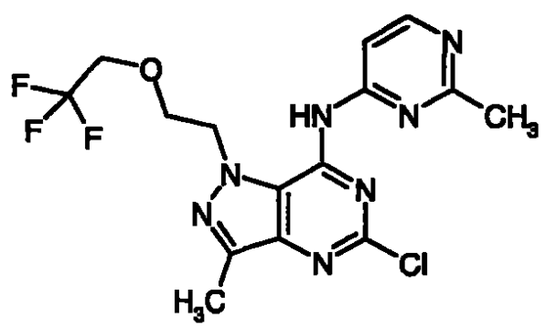
Sodium bis(trimethylsilyl)amide (917mg, 15mmol) was added to a suspension of the amine from preparation 133 (300mg, 2.25mmol) in tetrahydrofuran (30mL), with ice cooling. The mixture was stirred for 10 minutes, then the compound from preparation 130 (822mg, 2.5mmol) was added and the reaction stirred for an hour at 0°C. 10% Citric acid solution (5mL) was added and the mixture concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between ethyl acetate (150mL) and water (100mL), the layers separated, the organic phase dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo* to give the title compound as a pale yellow solid, 968mg.

^{1}H NMR (DMSO-d_6+TFA-d, 400MHz) δ: 2.48 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.84-3.94 (m, 4H), 4.73 (t, 2H), 7.85 (s, 1H), 9.08 (s, 1H).

LRMS:m/z APCI+ 402 $[MH]^+$

Preparation 198

N-(5-Chloro-3-methyl-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamine

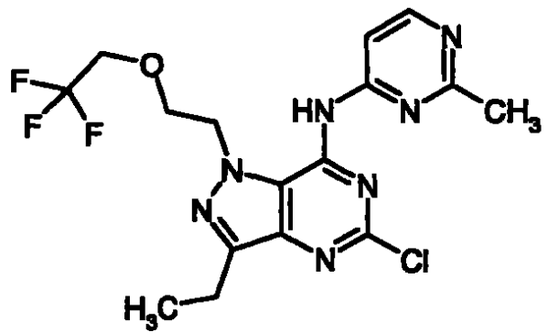


The title compound was obtained in 98% yield as an off-white solid from the compound from preparation 130 and 4-amino-2-methylpyrimidine (J. Het. Chem. 14; 1413; 197), following the procedure described in preparation 197.

^{1}H NMR (DMSO-d_6+TFA-d, 400MHz) δ: 2.50 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.85-3.90 (m, 4H), 4.78 (t, 2H), 7.90 (d, 1H), 8.78 (d, 1H). LRMS:m/z APCI+ 402 $[MH]^+$

Preparation 199

N-(5-Chloro-3-ethyl-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamine

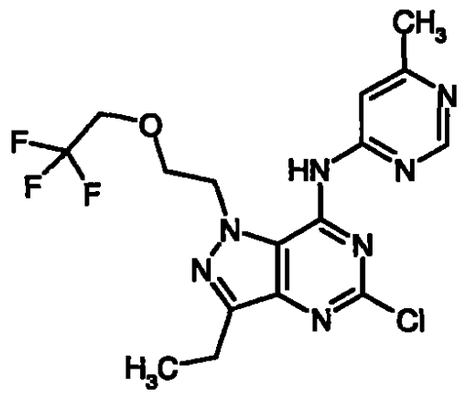


A solution of sodium bis(trimethylsilyl)amide (740mg, 4.06mmol) in tetrahydrofuran (10mL) was added dropwise to a suspension of 4-amino-2-methylpyrimidine (J. Het. Chem. 14; 1413; 197), (445mg, 4.06mmol) in tetrahydrofuran (10mL), with ice cooling. The mixture was stirred for 15 minutes, then a solution of the compound from preparation 180 (700mg, 2.04mmol) in tetrahydrofuran (10mL) was added and the reaction stirred for an hour at room temperature. The mixture was partitioned between 10% citric acid solution (100mL) and ethyl acetate (100mL) and the layers separated. The organic phase was washed with water (100mL) and brine (100mL), then dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo* to give the title compound as a yellow solid, 880mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.37 (t, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.96 (q, 2H), 4.06 (q, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.86 (m, 2H), 8.20 (m, 1H), 8.55 (m, 1H). LRMS:m/z APCI- 414 $[M-H]^-$

Preparation 200

N-(5-Chloro-3-ethyl-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-6-methylpyrimidin-4-ylamine

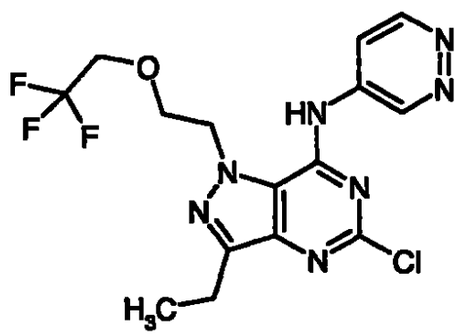


The title compound was obtained as a pale yellow solid from the compounds from preparation 133 and 180, following the procedure described in preparation 199.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.27 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.85 (q, 2H), 3.94 (q, 2H), 4.01 (t, 2H), 4.86 (m, 2H), 8.18 (m, 1H), 8.61 (m, 1H). LRMS:m/z APCI- 414 $[M-H]^-$

Preparation 201

N-(5-Chloro-3-ethyl-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl)pyridazin-4-ylamine

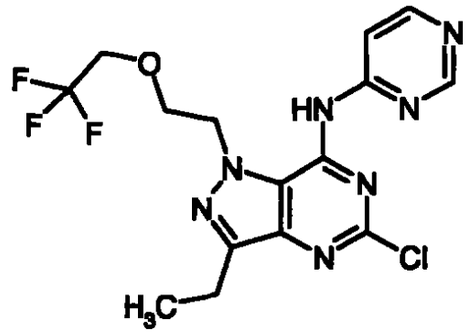


The title compound was obtained in 64% yield from the compound from preparation 180 and 4-aminopyridazine (J. Het. Chem. 19; 1285; 1982), following a similar procedure to that described in preparation 199, except, the compound was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (90:10) as eluant.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.37 (t, 3H), 2.96 (q, 2H), 3.96 (q, 2H), 4.06 (t, 2H), 4.95 (t, 2H), 8.31 (m, 1H), 9.01 (m, 1H), 9.42 (m, 1H). LRMS:m/z APCI+ 403 $[MH]^+$

Preparation 202

N-(5-Chloro-3-ethyl-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl)pyrimidin-4-ylamine

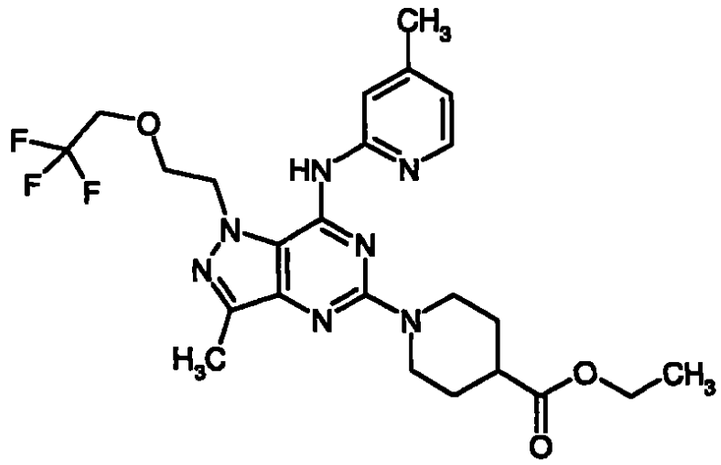


A solution of sodium bis(trimethylsilyl)amide (1.07g, 5.82mmol) in tetrahydrofuran (10mL) was added to a solution of 4-aminopyrimidine (550mg, 5.82mmol) in tetrahydrofuran (10mL) with ice cooling. The solution was stirred for 15 minutes, then a solution of the compound from preparation 180 (1g, 2.91mmol) in tetrahydrofuran (10mL) was added and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was diluted with ethyl acetate (100mL) and washed with water. The aqueous solution was extracted with ethyl acetate (100mL) and the combined organic solutions dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate as eluant to afford the title compound as a yellow solid, 770mg.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.40 (t, 3H), 3.00 (q, 2H), 4.05 (q, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.80 (t, 2H), 8.40 (m, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.55 (br s, 1H). LRMS:m/z APCI+ 403 $[MH]^+$

Preparation 203

Ethyl 1-{3-methyl-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl}piperidine-4-carboxylate



2-Amino-4-methylpyridine (162mg, 1.5mmol) was added to a solution of the dichloro compound from preparation 130 (165mg, 0.5mmol) in dimethylsulfoxide (2mL) and the reaction stirred at 80°C for 5 hours. Ethyl isonipecotate (308µL, 2mmol) was added, and the reaction stirred for a further 8 hours at 120°C. The cooled mixture was partitioned between dichloromethane (100mL) and 0.5M citric acid solution (100mL), and the layers separated. The organic layer was washed with water (100mL), dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol (100:0 to 98:2) to give the title compound as a yellow gum, 200mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.25 (t, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 4.00 (q, 2H), 4.06 (t, 2H), 4.12 (q, 2H), 4.60 (m, 2H), 4.71 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.20 (m, 1H).
LRMS:m/z APCI+ 522 $[MH]^+$

Assay

The compounds of the invention are inhibitors of cyclic guanylate monophosphate (cGMP)-specific phosphodiesterase type 5 (PDE-5 inhibitors). Preferred compounds suitable for use in accordance with the present invention

are potent and selective PDE-5 inhibitors. *In vitro* PDE inhibitory activities against cyclic guanosine 3',5'-monophosphate (cGMP) and cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP) phosphodiesterases can be determined by measurement of their IC_{50} values (the concentration of compound required for 50% inhibition of enzyme activity).

The required PDE enzymes can be isolated from a variety of sources, including human corpus cavernosum, human and rabbit platelets, human cardiac ventricle, human skeletal muscle and bovine retina, essentially by a modification of the method of Thompson, WJ *et al.*; Biochemistry 18(23), 5228-5237, 1979, as described by Ballard SA et al.; J. Urology 159(6), 2164-2171, 1998. In particular, cGMP-specific PDE-5 and cGMP-inhibited cAMP PDE-3 can be obtained from human corpus cavernosum tissue, human platelets or rabbit platelets; cGMP-stimulated PDE-2 was obtained from human corpus cavernosum; calcium/calmodulin (Ca/CAM)-dependent PDE-1 from human cardiac ventricle; cAMP-specific PDE-4 from human skeletal muscle; and photoreceptor PDE-6 from bovine retina. Phosphodiesterases 7-11 can be generated from full length human recombinant clones transfected into SF9 cells.

Assays can be performed either using a modification of the "batch" method of Thompson WJ and Appleman MM; Biochemistry 10(2),311-316, 1971, essentially as described by Ballard SA et al.; J. Urology 159(6), 2164-2171, 1998, or using a scintillation proximity assay for the direct detection of [^{3}H]-labelled AMP/GMP using a modification of the protocol described by Amersham plc under product code TRKQ7090/7100. In summary, for the scintillation proximity assay the effect of PDE inhibitors was investigated by assaying a fixed amount of enzyme in the presence of varying inhibitor concentrations and low substrate, (cGMP or cAMP in a 3:1 ratio unlabelled to [^{3}H]-labeled at a concentration of ~1/3 K_m or less) such that $IC_{50} \cong K_i$. The final assay volume was made up to 100µL with assay buffer [20mM Tris-HCl pH 7.4, 5mM $MgCl_2$, 1mg/mL bovine serum albumin]. Reactions were initiated with enzyme, incubated for 30-60min at 30°C to give <30% substrate turnover and terminated with 50µL yttrium silicate SPA beads (containing 3mM of the respective

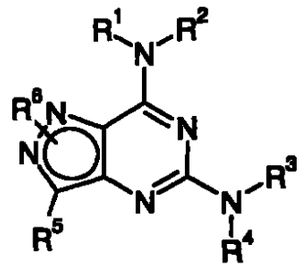
unlabelled cyclic nucleotide for PDEs 9 and 11). Plates were re-sealed and shaken for 20min, after which the beads were allowed to settle for 30min in the dark and then counted on a TopCount plate reader (Packard, Meriden, CT) Radioactivity units were converted to % activity of an uninhibited control (100%), plotted against inhibitor concentration and inhibitor IC_{50} values obtained using the 'Fit Curve' Microsoft Excel extension.

All compounds of the invention have an activity against PDE-5 of less than 10,000nM. IC_{50} values for representative preferred compounds are listed in the table below.

Example	IC_{50} (nM)	Example	IC_{50} (nM)
2	0.50	211	2.7
11	0.31	224	0.2
15	0.11	247	0.47
20	0.64	248	0.30
23	0.47	249	0.16
91	22.6	250	2.37
138	0.33	251	0.25
141	0.15	252	2.81
161	0.5	253	1.20
162	0.24	255	1.43
181	0.41	256	3.89
184	2.94	258	1.99
185	1.32	261	0.57
191	2.4	262	0.93
193	1.01	263	0.27

Claims

1. A compound of formula (I)



(I)

wherein

R^1 is a cyclic group selected from R^A, R^B, R^C and R^D, each of which is optionally substituted with one or more R^7 groups;

R^2 is hydrogen or C_1-C_2 alkyl;

R^3 and R^4 are each independently C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl or C_3-C_{10} cycloalkyl, each of which is optionally substituted with one or more R^8 groups, or R^E, which is optionally substituted with one or more R^9 groups, or hydrogen;

or $-NR^3R^4$ forms R^F, which is optionally substituted with one or more R^{10} groups;

R^5 is C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 haloalkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl or C_3-C_7 cycloalkyl, each of which is optionally substituted by one or more groups selected from hydroxy, C_1-C_8 alkoxy, C_1-C_8 haloalkoxy, C_3-C_7 cycloalkyl and C_3-C_7 cycloalkoxy, or hydrogen;

R^6, which may be attached at N^1 or N^2, is R^{6A} or hydrogen;

R^{6A} is C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 haloalkyl, C_2-C_8 alkenyl or C_2-C_8 alkynyl, each of which is optionally substituted by C_1-C_8 alkoxy, (C_3-C_8 cycloalkyl)C_1-C_8 alkoxy, C_1-C_8 haloalkoxy or a cyclic group selected from R^J, R^K, R^L and R^M, or R^{6A} is R^N, C_3-C_7 cycloalkyl or C_3-C_7 halocycloalkyl, each of which is optionally substituted by C_1-C_8 alkoxy or C_1-C_8 haloalkoxy;

R^7 is halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_3-C_{10} halocycloalkyl, oxo, phenyl, OR^{12}, $OC(O)R^{12}$, NO_2, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{12}, $CONR^{12}R^{13}$ or CN;

R^8 is halo, phenyl, C_1-C_6 alkoxyphenyl, OR^{12}, $OC(O)R^{12}$, NO_2, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{12}, $CONR^{12}R^{13}$, CN, C_3-C_6 cycloalkyl, R^G or R^H, the last two of which are optionally substituted with one or more R^9 groups;

R^9 is C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or CO_2R^{12};

R^{10} is halo, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_3-C_{10} halocycloalkyl, phenyl, OR^{12}, $OC(O)R^{12}$, NO_2, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{13}, $CONR^{12}R^{13}$, CN, oxo, C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl, the last two of which are optionally substituted by R^{11};

R^{11} is OH, phenyl, $NR^{12}R^{13}$ or $NR^{12}CO_2R^{14}$;

R^{12} and R^{13} are each independently hydrogen, C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl;

R^{14} is C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl;

R^A and R^J are each independently a C_3-C_{10} cycloalkyl or C_3-C_{10} cycloalkenyl group, each of which may be either monocyclic or, when there are an appropriate number of ring atoms, polycyclic and which may be fused to either

(a) a monocyclic aromatic ring selected from a benzene ring and a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing up to three heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur, or

(b) a 5-, 6- or 7-membered heteroalicyclic ring containing up to three heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur;

R^B and R^K are each independently a phenyl or naphthyl group, each of which may be fused to

(a) a C_5-C_7 cycloalkyl or C_5-C_7 cycloalkenyl ring,

(b) a 5-, 6- or 7-membered heteroalicyclic ring containing up to three heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur, or

(c) a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing up to three heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur;

R^C, R^L and R^N are each independently a monocyclic or, when there are an appropriate number of ring atoms, polycyclic saturated or partly unsaturated ring system containing between 3 and 10 ring atoms, of which at least one is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur, which ring may be fused to a C_5-C_7 cycloalkyl or C_5-C_7 cycloalkenyl group or a monocyclic aromatic ring selected from a benzene ring and a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing up to three heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur;

R^D and R^M are each independently a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing up to three heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur, which ring may further be fused to

(a) a second 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing up to three heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur;

(b) C_5-C_7 cycloalkyl or C_5-C_7 cycloalkenyl ring;

(c) a 5-, 6- or 7-membered heteroalicyclic ring containing up to three heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur; or

(d) a benzene ring;

R^E, R^F and R^G are each independently a monocyclic or, when there are an appropriate number of ring atoms, polycyclic saturated ring system containing between 3 and 10 ring atoms, of which at least one is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur;

and

R^H is a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing up to three heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur;

a tautomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or polymorph of said compound or tautomer.

2. A compound according to claim 1 wherein R^6 is R^{6A}.

3. A compound according to either claim 1 or claim 2 wherein R^1 is R^D, which is optionally substituted with one or more R^7 groups.

4. A compound according to claim 3 wherein R^D is a 5-membered heteroaromatic ring containing a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur and optionally up to two further nitrogen atoms in the ring, or a 6-membered heteroaromatic ring including 1, 2 or 3 nitrogen atoms.

5. A compound according to claim 4 wherein R^D is pyrazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidyl or pyrazinyl.

6. A compound according to any one of claims 1 to 5 wherein R^7 is fluoro, methyl, ethyl, hydroxy, methoxy, propoxy, trifluoromethyl, oxo or CONHMe.

7. A compound according to any one of claims 1 to 6 wherein R^2 is hydrogen.

8. A compound according to any one of claims 1 to 7 wherein R^3 is hydrogen, C_1-C_8 alkyl, which is optionally substituted with one or more R^8 groups, or R^E, which is optionally substituted with one or more R^9 groups; and wherein R^E is a monocyclic or, when there are an appropriate number of ring atoms, polycyclic saturated ring system containing between 3 and 7 ring atoms, of which at least one is a heteroatom selected from nitrogen, oxygen and sulphur.

9. A compound according to any one of claims 1 to 8 wherein R^4 is hydrogen, methyl or ethyl.

10. A compound according to any one of claims 1 to 7 wherein $-NR^3R^4$ forms R^F, which is optionally substituted with one or more R^{10} groups and R^F is a monocyclic or,

when there are an appropriate number of ring atoms, polycyclic saturated ring system containing between 3 and 10 ring atoms containing one or two nitrogen atoms and optionally one other atom selected from oxygen and sulphur.

11. A compound according to any one of claims 1 to 10 wherein R^5 is methyl, ethyl or propyl, each of which is optionally substituted by hydroxy, methoxy or ethoxy.

12. A compound according to any one of claims 1 to 11 wherein R^6 is attached at N^1 of the pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine ring system.

13. A compound according to any one of claims 1 to 12 wherein R^{6A} is C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl, each of which is optionally substituted by C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, (C_3-C_6 cycloalkyl)methoxy, cyclopropyl, cyclobutyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl or pyridinyl, or R^{6A} is tetrahydropyranyl.

14. A compound according to claim 1 selected from:

1-(2-ethoxyethyl)-3-methyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-*N*-pyrimidin-4-yl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-amine,

1-(2-ethoxyethyl)-3-ethyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-*N*-pyrimidin-4-yl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-amine,

1-(2-ethoxyethyl)-3-ethyl-N^5-methyl-N^5-(1-methylpiperidin-4-yl)-N^7-pyrimidin-4-yl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-5,7-diamine,

3-methyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-1-(2-n-propoxyethyl)-*N*-pyrimidin-4-yl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-amine,

5-[(2*R*,5*S*)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-1-(2-ethoxyethyl)-3-methyl-*N*-pyrimidin-4-yl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-amine,

5-[(2*R*,5*S*)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-1-(2-ethoxyethyl)-3-ethyl-*N*-pyrimidin-4-yl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-amine,

1-(2-ethoxyethyl)-N^5,3-dimethyl-N^7-(4-methylpyridin-2-yl)-N^5-[(3*S*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-5,7-diamine,

1-(2-ethoxyethyl)-3-ethyl-N^5-methyl-N^7-(4-methylpyridin-2-yl)-N^5-[(3*S*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-5,7-diamine,

1-(2-ethoxyethyl)-3-(methoxymethyl)-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-*N*-(4-methylpyridin-2-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-amine,

1-(2-ethoxyethyl)-3-(methoxymethyl)-N^5,N^5-dimethyl-N^7-(4-methylpyridin-2-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-5,7-diamine,

{1-(2-ethoxyethyl)-5-[*N*-ethyl-*N*-methylamino]-7-[(4-methylpyridin-2-yl)amino]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-3-yl}methanol,

1-(2-isopropoxyethyl)-3-methyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-*N*-pyrimidin-4-yl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-amine,

1-(2-ethoxyethyl)-N^5,3-dimethyl-N^5-[(3*S*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]-N^7-pyrimidin-4-yl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-5,7-diamine,

1-(2-ethoxyethyl)-3-ethyl-N^5-methyl-N^7-(5-methylpyridin-2-yl)-N^5-[(3*S*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-5,7-diamine,

1-methyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-3-propyl-*N*-pyrimidin-4-yl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-amine,

N-[5-((1*R*, 4*R*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1-(2-ethoxyethyl)-3-ethyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine,

N-[5-((1*S*, 4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1-(2-ethoxyethyl)-3-ethyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-4-methylpyridin-2-ylamine,

N-{1-(2-ethoxyethyl)-3-methoxymethyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-6-methylpyridin-2-ylamine,

N-{3-methyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl}pyrimidin-4-ylamine,

N-{5-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-3-methyl-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-6-methylpyridin-2-ylamine,

N-{3-ethyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl}pyrimidin-4-ylamine,

N-{3-methyl-5-(piperazin-1-yl)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-6-methylpyridin-2-ylamine,

1-{3-methyl-7-(6-methylpyrimidin-4-ylamino)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl}piperidine-4-carboxylic acid,

N-{3-ethyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl}pyridazin-4-ylamine,

N-{3-ethyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-2-methylpyrimidin-4-ylamine,

3-ethyl-N^6-methyl-N^6-(1-methylpiperidin-4-yl)-N^7-(6-methylpyrimidin-4-yl)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-5,7-diamine,

N-{3-methoxymethyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-6-methylpyridin-2-ylamine,

N-{3-ethoxymethyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-6-methylpyridin-2-ylamine,

N-{3-methoxymethyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-4-methylpyridin-2-ylamine,

1-{3-methyl-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl}piperidine-4-carboxylic acid,

N-{3-ethoxymethyl-5-[(3*R*)-3-methylpiperazin-1-yl]-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-4-methylpyridin-2-ylamine,

1-{3-ethyl-7-(6-methylpyrimidin-4-ylamino)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl}piperidine-4-carboxylic acid, and

3,N^5-dimethyl-N^5-(1-methylpiperidin-4-yl)-N^7-(6-methylpyrimidin-4-yl)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-5,7-diamine

and tautomers thereof and pharmaceutically acceptable salts, solvates and polymorphs of said compound or tautomer.

15. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1 to 14, or pharmaceutically acceptable salts, solvates or polymorphs thereof, and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

16. A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1 to 14, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or polymorph thereof, for use as a medicament.

17. A method of treatment of a disorder or condition where inhibition of PDE-5 is known, or can be shown, to produce a beneficial effect, in a mammal, comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of

formula (I) as claimed in any one of claims 1 to 14, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or polymorph thereof.

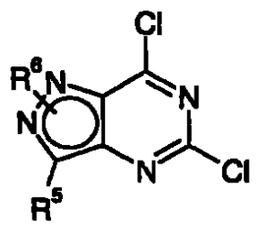
18. Use of a compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1 to 14, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or polymorph thereof, in the preparation of a medicament for the treatment of a disorder or condition where inhibition of PDE-5 is known, or can be shown, to produce a beneficial effect.

19. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1 to 14, or pharmaceutically acceptable salts, solvates or polymorphs thereof, and a second pharmaceutically active agent selected from aspirin, angiotensin II receptor antagonists (such as losartan, candesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan and eprosartan), calcium channel blockers (such as amlodipine), beta-blockers (i.e. beta-adrenergic receptor antagonists such as sotalol, propranolol, timolol, atenolol, carvedilol and metoprolol), CI1027, CCR5 receptor antagonists, imidazolines, soluble guanylate cyclase activators, diuretics (such as hydrochlorothiazide, torsemide, chlorothiazide, chlorthalidone and amiloride), alpha-adrenergic antagonists (such as doxazosin), ACE (angiotensin converting enzyme) inhibitors (such as quinapril, enalapril, ramipril and lisinopril), aldosterone receptor antagonists (such as eplerenone and spironolactone), neutral endopeptidase inhibitors, antidiabetic agents (such as insulin, sulfonylureas (such as glyburide, glipizide and glimepiride), glitazones (such as rosiglitazone and pioglitazone) and metformin), cholesterol lowering agents (such as atorvastatin, pravastatin, lovastatin, simvastatin, clofibrate and rosuvastatin), and alpha-2-delta ligands (such as gabapentin, pregabalin, [(1*R*,5*R*,6*S*)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, 3-(1-(aminomethyl)-cyclohexylmethyl)-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-one, C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]methylamine, (3*S*,4*S*)-(1-aminomethyl-3,4-dimethylcyclopentyl)acetic acid, (1α,3α,5α)-(3-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)acetic acid, (3*S*,5*R*)-3-aminomethyl-5-methyloctanoic acid, (3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylheptanoic acid, (3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylnonanoic acid and (3*S*,5*R*)-3-amino-5-methyloctanoic acid).

20. Use of a compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1 to 14, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or polymorph thereof, in the preparation of a

medicament combined with a second pharmaceutically active agent selected from aspirin, angiotensin II receptor antagonists (such as losartan, candesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan and eprosartan), calcium channel blockers (such as amlodipine), beta-blockers (i.e. beta-adrenergic receptor antagonists such as sotalol, propranolol, timolol, atenolol, carvedilol and metoprolol), CI1027, CCR5 receptor antagonists, imidazolines, soluble guanylate cyclase activators, diuretics (such as hydrochlorothiazide, torsemide, chlorothiazide, chlorthalidone and amiloride), alpha adrenergic antagonists (such as doxazosin), ACE (angiotensin converting enzyme) inhibitors (such as quinapril, enalapril, ramipril and lisinopril), aldosterone receptor antagonists (such as eplerenone and spironolactone), neutral endopeptidase inhibitors, antidiabetic agents (such as insulin, sulfonylureas (such as glyburide, glipizide and glimepiride), glitazones (such as rosiglitazone and pioglitazone) and metformin), cholesterol lowering agents (such as atorvastatin, pravastatin, lovastatin, simvastatin, clofibrate and rosuvastatin), and alpha-2-delta ligands (such as gabapentin, pregabalin, [(1*R*,5*R*,6*S*)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, 3-(1-(aminomethyl)-cyclohexylmethyl)-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-one, C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]methylamine, (3*S*,4*S*)-(1-aminomethyl-3,4-dimethylcyclopentyl)acetic acid, (1α,3α,5α)-(3-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)acetic acid, (3*S*,5*R*)-3-aminomethyl-5-methyloctanoic acid, (3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylheptanoic acid, (3*S*,5*R*)-3-amino-5-methylnonanoic acid and (3*S*,5*R*)-3-amino-5-methyloctanoic acid), for the treatment of a disease or condition where inhibition of PDE-5 is known, or can be shown, to produce a beneficial effect.

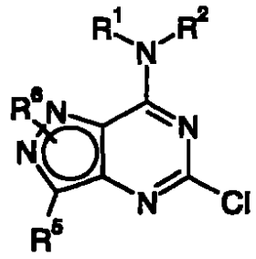
21. A compound of formula (VII)



(VII)

wherein R^5 and R^6 are as defined in claim 1.

22. A compound of formula (VIII)



(VIII)

wherein R^1, R^2, R^5 and R^6 are as defined in claim 1.

23. A process for the preparation of a compound of formula (I) as defined in claim 1 comprising the step of treating a compound of formula (VII) as defined in claim 22 with a compound HNR^3R^4, where R^3 and R^4 are as defined in claim 1.

Compuestos farmacéuticos novedosos

La presente invención se refiere a una serie de 5,7-diaminopirazolo[4,3-*d*] pirimidinas, que son inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (denominados de aquí en adelante en esta memoria descriptiva inhibidores de la PDE – 5) específicos del guanilato monofosfato cíclico (abreviadamente en inglés cGMP) que son útiles en el tratamiento de hipertensión y otros trastornos, a los procedimientos para su preparación, los intermedios usados en su preparación, a las composiciones que los contienen y los usos de dichos compuestos y composiciones.

i) Hipertensión

La presión sanguínea (abreviadamente en inglés BP) está definida por numerosos parámetros hemodinámicos bien tomados en aislamiento o en combinación. La presión sanguínea sistólica (abreviadamente en inglés SBP) es la presión arterial máxima alcanzada en las contracciones del corazón. La presión sanguínea diastólica es la presión arterial mínima alcanzada en las relajaciones de corazón. La diferencia entre la SBP y la DBP se define como la presión de pulso (PP).

La hipertensión, o BP elevada, se ha definido como una SBP de al menos 18,7 kPa y/o una DBP de al menos 12 kPa. Mediante esta definición, el predominio de hipertensión en países desarrollados es aproximadamente 20% de la población adulta que alcanza aproximadamente 60 – 70% de los que tienen 60 o más años, aunque una fracción significativa de de estos sujetos hipertensos tienen una BP normal cuando se mide en una situación no clínica.

Alrededor del 60% de esta población hipertensa de más edad tienen hipertensión sistólica aislada (abreviadamente en inglés ISH), es decir tienen una elevada SBP y una DBP normal. La hipertensión se asocia con un riesgo elevado de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, fibrilación atrial, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular periférica y alteración renal (Fagard, Rh; Am. J. Geriatric Cardiology 11 (1), 23 – 28, 2002; Brown, MJ y Haycock, S; Drugs 59 (Suppl 2), 1 – 12, 2000).

La patopsicología de la hipertensión es el tema de un debate continuo. Aunque se está generalmente de acuerdo en que la hipertensión es el resultado de un desequilibrio entre el rendimiento cardiaco y la resistencia vascular periférica, y que la mayoría de los sujetos hipertensos tienen un rendimiento cardiaco anormal y una resistencia periférica elevada existe duda sobre qué parámetro cambia primero (Beepers, G y col.; BMJ 322, 912 – 916, 2001).

A pesar del gran número de fármacos disponible en diversas categorías farmacológicas, incluyendo diuréticos, los antagonistas alfa adrenérgicos, los antagonistas beta adrenérgicos, los bloqueantes de los canales de calcio, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (abreviadamente en inglés ACE) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina, todavía no está satisfecha la necesidad de un tratamiento eficaz de la hipertensión.

ii) Inhibidores de la PDE – 5

Las células endoteliales vasculares secretan óxido nítrico (abreviadamente NO). Éste actúa sobre las células del músculo liso vascular y conduce a la activación de la guanilatociclasa y la acumulación del guanilato

monofosfato cíclico (abreviadamente en inglés cGMP). La acumulación de cGMP produce que los músculos se relajen y los vasos sanguíneos se dilaten. Esta dilatación reduce la resistencia vascular y de esta manera conduce a una reducción de la presión sanguínea.

El cGMP se inactiva mediante la hidrólisis a guanilato 5'-monofosfato (abreviadamente en inglés GMP) mediante una fosfodiesterasa específica de cGMP. Una fosfodiesterasa importante se ha identificado como fosfodiesterasa tipo 5 (abreviadamente en inglés PDE – 5). Los inhibidores de la PDE – 5 disminuyen la velocidad de hidrólisis de cGMP y de esta manera potencian la acción del óxido nítrico.

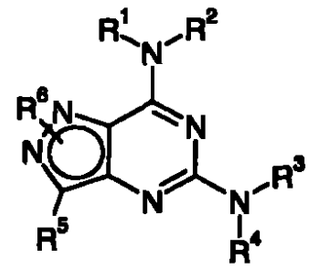
Los inhibidores de la PDE – 5 se han descrito en varias clases químicas, incluyendo: pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-onas (por ejemplo, las solicitudes de patentes internacionales publicadas WO 93/06104, WO 98/49166, WO 99/54333, WO 00/24745, WO 01/27112 y WO 01/27113); pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-7-onas (por ejemplo, la solicitud de patente internacional publicada WO 93/07149); pirazolo[4,3-*d*]pirimidinas (por ejemplo, la solicitud de patente internacional publicada WO 01/18004); quinazolin-4-onas (por ejemplo, la solicitud de patente internacional publicada WO 93/12095); pirido[3,2-*d*]pirimidin-4-onas (por ejemplo, la solicitud de patente internacional publicada WO 94/05661); purin-6-onas (por ejemplo, la solicitud de patente internacional publicada WO 94/00453); hexahidro-pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-*b*]indol-1,4-dionas (por ejemplo, la solicitud internacional publicada WO 95/19978) e imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazinonas (por ejemplo, la solicitud internacional publicada WO 99/24433).

Aunque se han sugerido como agentes para el tratamiento de afecciones

relativas tales como angina, los inhibidores de la PDE – 5 no se han adoptado todavía como agentes para el tratamiento de hipertensión. Se conocen los inhibidores de la PDE – 5 para el tratamiento de disfunción eréctil masculina, por ejemplo, sidenafil, tadalafil y valdenafil. Permanece una demanda de nuevos inhibidores de la PDE – 5, particularmente con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas mejoradas.

Los documentos WO 02/00660 y WO 01/18004 describen pirazolo[4,3-*d*]pirimidinas con un efecto inhibidor de la PDE – 5, que se pueden usar para tratar trastornos del sistema cardiovascular.

Según un primer aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que

R^1 es un grupo cíclico seleccionado entre R^A, R^B, R^C y R^D, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7;

R^2 es hidrógeno o alquilo $C_1 - C_2$;

R^3 y R^4 son cada uno de ellos independientemente alquilo $C_1 - C_8$, alquenilo $C_2 - C_8$, alquinilo $C_2 - C_8$ o cicloalquilo $C_3 - C_{10}$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^8, o R^E, que está

opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9, o hidrógeno;

o $-NR^3R^4$ forma R^F, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{10};

R^5 es alquilo $C_1 - C_6$, haloalquilo $C_1 - C_6$, alquenilo $C_2 - C_6$, alquinilo $C_2 - C_6$ o cicloalquilo $C_3 - C_7$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre hidroxi, alcoxi $C_1 - C_6$, haloalcoxi $C_1 - C_6$, cicloalquilo $C_3 - C_7$ y cicloalcoxi $C_3 - C_7$, o hidrógeno;

R^6, que puede estar unido a N^1 o N^2, es R^{6A} o hidrógeno;

R^{6A} es alquilo $C_1 - C_6$, haloalquilo $C_1 - C_6$, alquenilo $C_2 - C_6$ o alquinilo $C_2 - C_6$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alcoxi $C_1 - C_6$, (cicloalquil $C_3 - C_6$) alcoxi $C_1 - C_6$, haloalcoxi $C_1 - C_6$ o un grupo cíclico seleccionado entre R^J, R^K, R^L y R^M, o R^{6A} es R^N, cicloalquilo $C_3 - C_7$ o halocicloalquilo $C_3 - C_7$, cada uno los cuales está opcionalmente sustituido con alcoxi $C_1 - C_6$ o haloalcoxi $C_1 - C_6$.

R^7 es halo, alquilo $C_1 - C_6$, haloalquilo $C_1 - C_6$, alquenilo $C_2 - C_6$, alquinilo $C_2 - C_6$, cicloalquilo $C_3 - C_{10}$, halocicloalquilo $C_3 - C_{10}$, oxo, fenilo, OR^{12}, $OC(O)R^{12}$, NO_2, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{12}, $CONR^{12}R^{13}$ o CN;

R^8 es halo, fenilo, alcoxi $C_1 - C_6$ fenilo, OR^{12}, $OC(O)R^{12}$, NO_2, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{12}, $CONR^{12}R^{13}$, CN, cicloalquilo $C_3 - C_6$, R^G o R^H, los dos últimos de los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^9;

R^9 es alquilo $C_1 - C_6$, haloalquilo $C_1 - C_6$ o CO_2R^{12};

R^{10} es halo, cicloalquilo $C_3 - C_{10}$, halocicloalquilo $C_3 - C_{10}$, fenilo, OR^{12}, $OC(O)R^{12}$, NO_2, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{13},

$CONR^{12}R^{13}$, CN, oxo, alquilo $C_1 - C_6$ o haloalquilo $C_1 - C_6$, los dos últimos de los cuales están opcionalmente sustituidos con R^{11};

R^{11} es OH, fenilo, $NR^{12}R^{13}$ o $NR^{12}CO_2R^{14}$;

R^{12} y R^{13} son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, alquilo $C_1 - C_6$ o haloalquilo $C_1 - C_6$;

R^{14} es alquilo $C_1 - C_6$ o haloalquilo $C_1 - C_6$;

R^A y R^J son cada uno de ellos independientemente un grupo cicloalquilo $C_3 - C_{10}$ o cicloalquenilo $C_3 - C_{10}$, cada uno de los cuales puede ser bien monocíclico o, cuando hay un número apropiado de átomos en el anillo, policíclico y que puede estar condensado a

(a) un anillo aromático monocíclico seleccionado entre un anillo benceno y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o

(b) un anillo heteroalicíclico de 5, 6 ó 7 eslabones conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^B y R^K son cada uno de ellos independientemente un grupo fenilo o naftilo, cada uno de los cuales se puede condensar a

(a) un anillo cicloalquilo $C_5 - C_7$ o cicloalquenilo $C_5 - C_7$,

(b) un anillo heteroalicíclico de 5, 6, ó 7 eslabones conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o

(c) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones conteniendo

hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^C, R^L y R^N son cada uno de ellos independientemente un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado monocíclico o, cuando hay un número apropiado de átomos en el anillo, policíclico conteniendo entre 3 y 10 átomos en el anillo, de los que al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo se puede condensar a un grupo cicloalquilo $C_5 - C_7$ o cicloalquenilo $C_5 - C_7$ o un anillo aromático monocíclico seleccionado entre un anillo benceno y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^D y R^M son cada uno de ellos independientemente un anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo se puede además condensar a

(a) un segundo anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

(b) un anillo cicloalquilo $C_5 - C_7$ o cicloalquenilo $C_5 - C_7$;

(c) un anillo heteroalicíclico de 5, 6, ó 7 eslabones conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o

(d) un anillo benceno;

R^E, R^F y R^G son cada uno de ellos independientemente un sistema de

anillo saturado monocíclico o, cuando hay un número apropiado de átomos en el anillo, policíclico conteniendo entre 3 y 10 átomos en el anillo, de los que al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

y

R^H es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

un tautómero del mismo o una sal, solvato o polimorfo de dicho compuesto o tautómero farmacéuticamente aceptable.

Salvo que se indique otra cosa, un grupo alquilo o alcoxi puede ser lineal o ramificado y contener entre 1 y 8 átomos de carbono, preferiblemente entre 1 y 6 y particularmente entre 1 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo y hexilo. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi y n-buoxi.

Salvo que se indique otra cosa, un grupo alquenilo o alquinilo puede ser lineal o ramificado y contener entre 2 y 8 átomos de carbono, preferiblemente entre 2 y 6 y particularmente entre 2 y 4 átomos de carbono y pueden contener hasta 3 enlaces dobles o triples que pueden estar conjugados. Los ejemplos de alquenilo y alquinilo incluyen vinilo, alilo, butadienilo y propargilo.

Salvo que se indique otra cosa, un grupo cicloalquilo o cicloalcoxi puede contener entre 3 y 10 átomos en el anillo, puede ser bien monocíclico o, cuando hay un apropiado número de átomos en el anillo, policíclico. Los ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo.

Salvo que se indique otra cosa, un grupo cicloalquenilo puede contener

entre 3 y 10 átomos en el anillo, puede ser bien monocíclico o, cuando hay un apropiado número de átomos en el anillo, policíclico y puede contener hasta tres dobles enlaces. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo son ciclopentenilo y ciclohexenilo.

Arilo incluye fenilo, naftilo, antracenilo y fenantrenilo.

Salvo que se indique otra cosa, un grupo heteroalicíclico contiene entre 3 y 10 átomos en el anillo hasta 4 de los cuales pueden ser heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre, y pueden ser saturados o parcialmente insaturados. Los ejemplos de grupos heteroalicíclicos son oxiranilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, sulfolanilo, dioxolanilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, tiazolinilo y diazapanilo.

Salvo que se indique otra cosa, un grupo heteroarilo contiene entre 3 y 10 átomos en el anillo hasta 4 de los cuales pueden ser heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tetrazolilo, triazinilo. Además, el término heteroarilo incluye grupos heteroarilo condensados, por ejemplo bencimidazolilo, benzoxazolilo, imidazopiridinilo, benzoxazinilo, benzotiazinilo, oxazolopiridinilo, benzofuranilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, ftalimido, benzofuranilo, benzodiazepinilo, indolilo e isoindolilo.

Para evitar dudas, los sistemas heteroaromáticos oxosustituidos tales como piridinonilo, piranonilo, imidazolonilo y los similares también se

consideran que son grupos heteroarilo.

Halo significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

Haloalquilo incluye monohaloalquilo, polihaloalquilo y perhaloalquilo, tales como 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, clorodifluorometilo y triclorometilo. Haloalcoxi incluye monohaloalcoxi, polihaloalcoxi y perhaloalcoxi, tales como 2-bromoetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, clorodifluorometoxi y triclorometoxi. Halocicloalquilo incluye monohalocicloalquilo, polihalocicloalquilo y perhalocicloalquilo.

Salvo que se indique otra cosa, el término sustituido significa sustituido con uno o más grupos definidos. En el caso en que los grupos se puedan seleccionar entre un número de grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser el mismo o diferente.

En una realización preferida, R^1 es R^A, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7; y

R^A es un grupo cicloalquilo $C_3 - C_{10}$, que puede ser bien monocíclico o, cuando hay un número apropiado de átomos en el anillo, policíclico, que puede estar condensado a

(a) un anillo aromático monocíclico seleccionado entre un anillo benceno y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o

(b) un anillo heteroalicíclico de 5, 6 ó 7 eslabones conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Preferiblemente, R^A es un grupo monocíclico cicloalquilo $C_3 - C_8$.

Más preferiblemente, R^A es un grupo monocíclico cicloalquilo $C_5 - C_7$.

Lo más preferiblemente, R^A es ciclopentilo o ciclohexilo.

En otra realización preferida, R^1 es R^B, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7.

Preferiblemente, R^B es fenilo.

En otra realización preferida, R^1 es R^C, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7.

Preferiblemente, R^C es un sistema de anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado conteniendo entre 3 y 8 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Más preferiblemente, R^C es un sistema de anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado conteniendo entre 5 y 7 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Más preferiblemente, R^C es un sistema de anillo monocíclico saturado conteniendo entre 5 y 7 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Más preferiblemente, R^C es piperidinilo.

En otra realización preferida, R^1 es R^D, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7.

Preferiblemente, R^D es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Más preferiblemente, R^D es un anillo heteroaromático de 5 eslabones

conteniendo un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente hasta dos átomos de nitrógeno adicionales en el anillo, o un anillo heteroaromático de 6 eslabones incluyendo 1,2 ó 3 átomos de nitrógeno.

Más preferiblemente, R^D es furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo.

Más preferiblemente, R^D es pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo.

Preferiblemente, R^7 es halo, alquilo $C_1 - C_6$, haloalquilo $C_1 - C_6$, oxo, OR^{12} o $CONR^{12}R^{13}$.

Más preferiblemente, R^7 es halo, alquilo $C_1 - C_3$, haloalquilo $C_1 - C_3$, oxo, alcoxi $C_1 - C_3$, hidroxi o CONH(alquilo $C_1 - C_3$).

Más preferiblemente, R^7 es fluoro, metilo, etilo, hidroxi, metoxi, propoxi, trifluorometilo, oxo o CONHMe.

Preferiblemente, R^2 es hidrógeno o metilo.

Más preferiblemente, R^2 es hidrógeno.

Preferiblemente, R^3 es hidrógeno, alquilo $C_1 - C_6$, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^8, o R^E, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9; y en el que R^E es un sistema de anillo saturado monocíclico o, cuando hay un número apropiado de átomos en el anillo, policíclico conteniendo entre 3 y 7 átomos en el anillo, de los que al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Más preferiblemente, R^3 es hidrógeno, alquilo $C_1 - C_4$, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^8, o R^E, que está

opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9; y en el que R^E es un sistema de anillo monocíclico saturado conteniendo entre 3 y 7 átomos en el anillo, de los que al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

En una realización preferida, R^3 es R^E, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 y en la que R^E es un sistema de anillo monocíclico saturado conteniendo entre 3 y 7 átomos en el anillo conteniendo un átomo de nitrógeno.

Más preferiblemente, R^E es azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

En otra realización preferida, R^3 es alquilo $C_1 - C_4$, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^8 y en el que R^8 es halo, fenilo, alcoxi $C_1 - C_6$ fenilo, OR^{12}, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, CO_2R^{12}, $CONR^{12}R^{13}$, R^G o R^H, los dos últimos de los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^9.

Más preferiblemente, R^8 es hidroxi, metoxi, metoxifenilo, NH_2, NHMe, NMe_2, $NHCO_2{}^tBu$, $NMeCO_2{}^tBu$, CO_2H, CONHMe, R^G o R^H, los dos últimos de los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^9.

En una realización preferida, R^8 es R^G, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 y en el que R^G es un sistema de anillo monocíclico saturado conteniendo entre 3 y 7 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Más preferiblemente, R^G es un sistema de anillo monocíclico saturado conteniendo entre 3 y 7 átomos en el anillo conteniendo un átomo de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno.

Más preferiblemente, R^G es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo.

En una realización preferida, R^6 es R^H, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 y en el que R^H es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones conteniendo hasta dos átomos de nitrógeno.

Más preferiblemente, R^H es pirazolilo.

Preferiblemente, R^9 es metilo o $CO_2{}^tBu$.

En otra realización preferida, R^3 es hidrógeno o alquilo $C_1 - C_4$, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^8, o R^3 es azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9, en la que

R^8 es hidroxi, metoxi, metoxifenilo, NH_2, NHMe, NMe_2, $NHCO_2{}^tBu$, $NMeCO_2{}^tBu$, CO_2H, CONHMe, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o pirazolilo, los cuatro últimos de los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^9 y en la que

R^9 es metilo o $CO_2{}^tBu$.

En una realización preferida R^4 es hidrógeno, alquilo $C_1 - C_6$, haloalquilo $C_1 - C_6$, alquenilo $C_2 - C_6$ o alquinilo $C_2 - C_6$.

Más preferiblemente, R^4 es hidrógeno, alquilo $C_1 - C_6$ o haloalquilo $C_1 - C_6$.

Más preferiblemente, R^4 es hidrógeno, metilo o etilo.

En otra realización preferida, $-NR^3R^4$ forma R^F, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{10} y en la que R^F es un sistema de anillo saturado monocíclico o, cuando hay un número apropiado de átomos en el anillo, policíclico conteniendo entre 3 y 10 átomos en el anillo conteniendo al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente otro átomo seleccionado entre

oxígeno y azufre.

Más preferiblemente, R^F es un sistema de anillo saturado monocíclico o, cuando hay un número apropiado de átomos en el anillo, policíclico conteniendo entre 3 y 10 átomos en el anillo conteniendo uno o dos átomos de nitrógeno y opcionalmente otro átomo seleccionado entre oxígeno y azufre.

Más preferiblemente, R^F se selecciona entre azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-ilo, homopiperazinilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo, 2,5- diazabiciclo[2.2.2]oct-2-ilo, 2,5-diazabiciclo[4.3.0]non-2-ilo, 3,8- diazabiciclo[3.2.1]oct-3-ilo, 3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-ilo, 1,4-diazabiciclo[4.3.0]non-4-ilo y 1,4-diazabiciclo[3.2.2]non-4-ilo.

Preferiblemente, R^{10} es halo, OR^{12}, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, CO_2R^{13}, oxo, alquil $C_1 - C_8$ o haloalquilo $C_1 - C_8$, los dos últimos de los cuales están opcionalmente sustituidos con R^{11}.

Más preferiblemente, R^{10} es halo, metilo, etilo, isopropilo, hidroxi, metoxi, NH_2, NHMe, NMe_2, $NHCO_2{}^tBu$, CO_2H, $CO_2{}^tBu$, oxo, bencilo, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHMe$, $-CH_2NMe_2$ o $-CH_2NMeCO_2{}^tBu$.

En una realización particularmente preferida $-NR^3R^4$ forma un anillo de piperazina que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo, y/o forma un puente mediante un grupo $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$. Las piperazinas que forman puente adecuadas incluyen sistemas de anillo 2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-ilo, 3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-ilo y 3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-ilo.

En otra realización preferida, R^3 es alquilo $C_1 - C_6$, que está sustituido con un grupo R^8, o R^E, que está sustituido con un grupo R^9; o $-NR^3R^4$ forma

un grupo cíclico R^F, que está sustituido con un grupo R^{10} y R^8, R^9 y R^{10} son todos CO_2H.

Preferiblemente, R^5 es alquilo $C_1 - C_4$, haloalquilo $C_1 - C_4$, cada uno de los cuales está sustituido con hidroxi, alcoxi $C_1 - C_4$ o haloalcoxi $C_1 - C_4$.

En una realización más preferida, R^5 es alquilo $C_1 - C_4$, hidroximetilo o alcoxi $C_1 - C_4$ metilo.

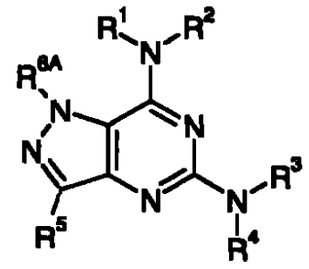
En otra realización más preferida, R^5 es metilo, etilo o propilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxi, metoxi o etoxi.

Más preferiblemente, R^5 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, hidroximetilo, metoximetilo o etoximetilo.

Preferiblemente, R^6 es R^{6A}.

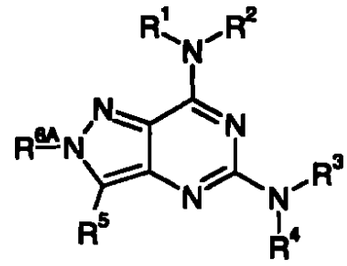
Cuando R^6 es hidrógeno, los compuestos de fórmula (I) en los que R^6 se une a N^1 y N^2 son tautómeros. Estos tautómeros tenderán a coexistir tanto en el estado sólido como en solución, y no se separarán fácilmente. Las cantidades de cada tautómero presente en cualquier mezcla en equilibrio se determinará mediante las estabilidades termodinámicas relativas de las dos formas. En la mayoría de los casos, el tautómero 1*H* tenderá a ser la forma predominante.

Cuando R^6 es R^{6A}, se pueden distinguir dos regioisómeros de los compuestos de fórmula (I). En una, realización preferida de la invención, R^{6A} está posicionado en N^1 para proporcionar los compuestos de fórmula (I^A):



(I^A)

En una realización alternativa, R^{6A} se posiciona en N^2 para proporcionar los compuestos de fórmula (I^B):



(I^B)

Preferiblemente R^{6A} es alquilo $C_1 - C_6$ o haloalquilo $C_1 - C_6$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alcoxi $C_1 - C_6$ o haloalcoxi $C_1 - C_6$, (cicloalquil $C_3 - C_6$) alcoxi $C_1 - C_6$ o un grupo cíclico seleccionado entre R^J, R^L y R^M, o R^{6A} es R^N;

R^J es un grupo cicloalquilo $C_3 - C_7$ monocíclico;

R^L y R^N son cada uno de ellos independientemente un sistema de anillo monocíclico, saturado o parcialmente insaturado conteniendo entre 4 y 7 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y

R^M es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones conteniendo hasta

tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Más preferiblemente, R^{6A} es alquilo $C_1 - C_4$ o haloalquilo $C_1 - C_4$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alcoxi $C_1 - C_4$, haloalcoxi $C_1 - C_4$, (cicloalquilo $C_3 - C_6$) alcoxi $C_1 - C_6$ o un grupo cíclico seleccionado entre R^J, R^L y R^M, o R^{6A} es R^N;

R^J es ciclopropilo o ciclobutilo;

R^L y R^N son cada uno de ellos independientemente un sistema de anillo monocíclico saturado conteniendo bien 5 ó 6 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y

R^M es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones conteniendo un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Más preferiblemente, R^{6A} es alquilo $C_1 - C_4$ o haloalquilo $C_1 - C_4$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alcoxi $C_1 - C_4$, haloalcoxi $C_1 - C_4$, (cicloalquil $C_3 - C_6$) metoxi o un grupo cíclico seleccionado entre R^J, R^L y R^M, o R^{6A} es R^N;

R^J es ciclopropilo o ciclobutilo;

R^L y R^N son cada uno de ellos independientemente un sistema de anillo monocíclico saturado que contiene bien 5 ó 6 átomos en el anillo conteniendo un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y

R^M es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones conteniendo un átomo de nitrógeno.

Más preferiblemente, R^{6A} es alquilo $C_1 - C_4$ o haloalquilo $C_1 - C_4$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alcoxi $C_1 - C_4$, haloalcoxi

$C_1 - C_4$, (cicloalquil $C_3 - C_6$) metoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o piridinilo, o R^{6A} es tetrahidropiranilo.

Más preferiblemente, R^{6A} es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoxietilo, etoxipropilo, n-propoxietilo, isopropoxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetoxietilo, tetrahidrofuranilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, tetrahidropiranilo o piridinilmetilo.

Una realización particularmente preferida es un compuesto de fórmula (I) en el que R^6 es R^{6A} unido en la posición N^1, y R^{6A} es 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo.

Las realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I) son las que incorporan dos o más de las preferencias anteriores.

Una realización particularmente preferida es un compuesto de fórmula (I) en el que R^1 es un grupo cíclico seleccionado entre R^A, R^B, R^C y R^D, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7;

R^2 es hidrógeno o alquilo $C_1 - C_2$;

R^3 es hidrógeno, alquilo $C_1 - C_4$, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^8, o R^E, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9;

R^4 es hidrógeno, alquilo $C_1 - C_6$ o haloalquilo $C_1 - C_6$,

o $-NR^3R^4$ forma R^F, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{10};

R^5 es alquilo $C_1 - C_6$, haloalquilo $C_1 - C_6$, alquenilo $C_2 - C_6$, alquinilo $C_2 - C_6$ o cicloalquilo $C_3 - C_7$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre hidroxi, alcoxi $C_1 - C_6$, haloalcoxi $C_1 - C_6$, cicloalquilo $C_3 - C_7$ y cicloalcoxi $C_3 - C_7$, o hidrógeno;

R^6 es R^{6A} o hidrógeno;

R^{6A} es alquilo $C_1 - C_4$ o haloalquilo $C_1 - C_4$, cada uno de los cuales está sustituido con alcoxi $C_1 - C_4$, haloalcoxi $C_1 - C_4$ o un grupo cíclico seleccionado entre R^J, R^L y R^M, o R^{6A} es R^N;

R^7 es halo, alquilo $C_1 - C_6$, haloalquilo $C_1 - C_6$, alquenilo $C_2 - C_6$, alquinilo $C_2 - C_6$, cicloalquilo $C_3 - C_{10}$, halocicloalquilo $C_3 - C_{10}$, fenilo, oxo, OR^{12}, $OC(O)R^{12}$, NO_2, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{12}, $CONR^{12}R^{13}$ o CN;

R^8 es halo, fenilo, alcoxi $C_1 - C_6$ fenilo, OR^{12}, $OC(O)R^{12}$, NO_2, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{12}, $CONR^{12}R^{13}$, CN, R^G o R^H, los dos últimos de los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^9;

R^9 es alquilo $C_1 - C_6$, haloalquilo $C_1 - C_6$ o CO_2R^{12};

R^{10} es halo, cicloalquilo $C_3 - C_{10}$, halocicloalquilo $C_3 - C_{10}$, fenilo, OR^{12}, $OC(O)R^{12}$, NO_2, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{13}, $CONR^{12}R^{13}$, CN, oxo, alquilo $C_1 - C_6$ o haloalquilo $C_1 - C_6$, los dos últimos de los cuales están opcionalmente sustituidos con R^{11};

R^{11} es OH, fenilo, $NR^{12}R^{13}$ o $NR^{12}CO_2R^{14}$;

R^{12} y R^{13} son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, alquilo $C_1 - C_6$ o haloalquilo $C_1 - C_6$;

R^{14} es alquilo $C_1 - C_6$ o haloalquilo $C_1 - C_6$;

R^A es un grupo cicloalquilo $C_3 - C_8$ monocíclico;

R^B es fenilo;

R^C es un sistema de anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado conteniendo entre 3 y 8 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^D es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^E es un sistema de anillo monocíclico saturado conteniendo entre 3 y 7 átomos en el anillo, de los que al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^F y R^G son cada uno de ellos independientemente un sistema de anillo saturado monocíclico, o cuando hay un número apropiado de átomos en el anillo, policíclico conteniendo entre 3 y 10 átomos en el anillo, de los que al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^H es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^J es ciclopropilo o ciclobutilo;

R^L y R^N son cada uno de ellos independientemente un sistema de anillo saturado monocíclico conteniendo bien 5 ó 6 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

y

R^M es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones conteniendo un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Más preferiblemente, R^1 es un grupo cíclico seleccionado entre R^A, R^B, R^C y R^D, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7;

R^2 es hidrógeno o alquilo $C_1 - C_2$;

R^3 es hidrógeno, alquilo $C_1 - C_4$, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^8, o R^E, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9;

R^4 es hidrógeno, alquilo $C_1 - C_8$ o haloalquilo $C_1 - C_8$;

o $-NR^3R^4$ forma R^F, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{10};

R^5 es alquilo $C_1 - C_4$ o haloalquilo $C_1 - C_4$, cada uno de los cuales está sustituido con hidroxi, alcoxi $C_1 - C_4$ o haloalcoxi $C_1 - C_4$;

R^6 es R^{6A} o hidrógeno;

R^{6A} es alquilo $C_1 - C_4$ o haloalquilo $C_1 - C_4$, cada uno de los cuales está sustituido con alcoxi $C_1 - C_4$, haloalcoxi $C_1 - C_4$ o un grupo cíclico seleccionado entre R^J, R^L y R^M, o R^{6A} es R^N;

R^7 es halo, alquilo $C_1 - C_6$, haloalquilo $C_1 - C_6$, oxo, OR^{12} o $CONR^{12}R^{13}$;

R^8 es halo, fenilo, alcoxi $C_1 - C_6$ fenilo, OR^{12}, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, CO_2R^{12}, $CONR^{12}R^{13}$, R^G o R^H, los dos últimos de los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^9;

R^9 es alquilo $C_1 - C_6$, haloalquilo $C_1 - C_6$ o CO_2R^{12};

R^{10} es halo, cicloalquilo $C_3 - C_{10}$, halocicloalquilo $C_3 - C_{10}$, fenilo, OR^{12}, $OC(O)R^{12}$, NO_2, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{13}, $CONR^{12}R^{13}$, CN, oxo, alquilo $C_1 - C_6$ o haloalquilo $C_1 - C_6$, los dos últimos de los cuales están opcionalmente sustituidos con R^{11};

R^{11} es OH, fenilo, $NR^{12}R^{13}$ o $NR^{12}CO_2R^{14}$;

R^{12} y R^{13} son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, alquilo $C_1 - C_6$ o haloalquilo $C_1 - C_6$;

R^{14} es alquilo $C_1 - C_6$ o haloalquilo $C_1 - C_6$;

R^A es un grupo cicloalquilo $C_5 - C_7$ monocíclico;

R^B es fenilo;

R^C es un sistema de anillo saturado monocíclico conteniendo entre 5 y 7 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^D es un anillo heteroaromático de 5 eslabones conteniendo un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente hasta dos átomos de nitrógenos adicionales en el anillo, o un anillo heteroaromático de 6 eslabones incluyendo 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno;

R^E es un sistema de anillo saturado monocíclico conteniendo entre 3 y 7 átomos en el anillo conteniendo un átomo de nitrógeno;

R^F es un sistema de anillo saturado monocíclico, o cuando hay un número apropiado de átomos en el anillo, policíclico conteniendo entre 3 y 10 átomos en el anillo conteniendo al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente otro átomo seleccionado entre oxígeno y azufre;

R^G es un sistema de anillo saturado monocíclico conteniendo entre 3 y 7 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^H es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones conteniendo hasta dos átomos de nitrógeno;

R^L y R^N son cada uno de ellos independientemente un sistema de anillo saturado monocíclico conteniendo bien 5 ó 6 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

y

R^M es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones conteniendo un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los compuestos más preferidos son:

1-(2-etoxietil)-3-metil-5-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-*N*-pirimidin-4-il-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina,

1-(2-etoxietil)-3-etil-5-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-*N*-pirimidin-4-il-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina,

1-(2-etoxietil)-3-etil-N^5-metil-N^5-(1-metilpiperidin-4-il)-N^7-pirimidin-4-il-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidina-5,7-diamina,

3-metil-5-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-1-(2-n-propoxietil)-*N*-pirimidin-4-il-1H-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina,

5-[(2*R*,5*S*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-1-(2-etoxietil)-3-metil-*N*-pirimidin-4-il-1H-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina,

5-[(2*R*,5*S*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-1-(2-etoxietil)-3-etil-*N*-pirimidin-4-il-1H-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina,

1-(2-etoxietil)-N^5,3-dimetil-N^7-(4-metilpiridin-2-il)-N^5-[(3*S*)-1-metilpirrolidin- 3-il]- 1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidina-5,7-diamina,

1-(2-etoxietil)-3-etil-N^5-metil-N^7-(4-metilpiridin-2-il)-N^5-[(3*S*)-1-metilpirrolidin-3-il]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidina-5,7-diamina,

1-(2-etoxietil)-3-(metoximetil)-5-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-*N*-(4-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina,

1-(2-etoxietil)-3-(metoximetil)-N^5,N^5-dimetil-N^7-(4-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidina-5,7-diamina,

{1-(2-etoxietil)-5-[*N*-etil-*N*-metilamino]-7-[(4-metilpiridin-2-il)-amino]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-3-il}metanol,

1-(2-isopropoxietil)-3-metil-5-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-*N*-pirimidin-4-il-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina,

1-(2-etoxietil)-N^5,3-dimetil-N^5-[(3*S*)-1-metilpirrolidin-3-il]-N^7-pirimidin-4-il-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidina-5,7-diamina,

1-(2-etoxietil)-3-etil-N^5-metil-N^7-(5-metilpiridin-2-il]-N^5-[(3*S*)-1-metilpirrolidin-3-il]-1*H*- pirazolo[4,3-*d*]pirimidina-5,7-diamina,

1-metil-5-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-3-propil-N-pirimidin-4-il-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina,

N-[5-((1*R*,4*R*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il)-1-(2-etoxietil)-3-etil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina,

N-[5-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il)-1-(2-etoxietil)-3-etil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina,

N-{1-(2-etoxietil)-3-metoximetil-5-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il}-6-metilpiridin-2-ilamina,

N-{3-metil-5-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il}pirimidin-4-ilamina,

N-{5-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-metil-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*- pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il}-6-metilpiridin-2-ilamina,

N-{3-etil-5-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il}pirimidin-4-ilamina,

N-{3-metil-5-(piperazin-1-il)-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il}-6-metilpiridin-2-ilamina,

ácido 1-{3-metil-7-(6-metilpirimidin-4-ilamino)-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5-il}piperidina-4-carboxílico,

N-{3-etil-5-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-

pirazolo[4,3- *d*]pirimidin-7-il}piridazin-4-ilamina,

N-{3-etil-5-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3- *d*]pirimidin-7-il}-2-metilpirimidin-4-ilamina,

3-etil-N^5-metil-N^5-(1-metilpiperidin-4-il)-N^7-(6-metilpirimidin-4-il)-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidina-5,7-diamina,

N-{3-metoximetil-5-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3- *d*]pirimidin-7-il}-6-metilpiridin-2-ilamina,

N-{3-etoximetil-5-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3- *d*]pirimidin-7-il}-6-metilpiridin-2-ilamina,

N-{3-metoximetil-5-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3- *d*]pirimidin-7-il}-4-metilpiridin-2-ilamina,

ácido 1-{3-metil-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1-[2-(2,2,2- trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5-il}piperidina-4-carboxílico,

N-{3-etoximetil-5-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3- *d*]pirimidin-7-il}-4-metilpiridin-2-ilamina,

ácido 1-{3-etil-7-(6-metilpirimidin-4-ilamino)-1-[2-(2,2,2- trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5-il}piperidina-4-carboxílico, y

3,N^5-dimetil-N^5-(1-metilpiperidin-4-il)-N^7-(6-metilpirimidin-4-il)-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidina-5,7-diamina,

y los tautómeros de los mismos y las sales, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o tautómero.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido y básicas (incluyendo las disales) de los mismos.

Las sales de adición de ácido adecuadas se forman entre ácidos que

forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, fosfato ácido, isetionato, D- y L-lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, oronato, pamoato, fosfato, sacarato, estearato, succinato, sulfato, D- y L-tartrato, y tosilato.

Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, de arginina, de benzatina, de calcio, de colina, de dietilamina, de diolamina, de glicina, de lisina, de magnesio, de meglumina, de olamina, de potasio, de sodio, de trometamina y de cinc.

Para una revisión sobre las sales adecuadas, véase Stahl y Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley – VCH, Weinheim, Alemania (2002).

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) se puede preparar fácilmente mezclando juntas las soluciones del compuesto de fórmula (I) y el ácido o la base deseada, según sea apropiado. La sal puede precipitar a partir de la solución y se puede recoger mediante filtración o se puede recuperar mediante la evaporación del disolvente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la invención incluyen hidratos y solvatos en los que el disolvente de cristalización se puede sustituir isotópicamente, por ejemplo, D_2O, acetona-d_6, DMSO-d_6.

También dentro del alcance de la invención están los clatratos, complejos de inclusión de fármaco – huésped en los que, en contraste a los

solvatos anteriormente mencionados, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades no estequiométricas. Para una revisión de dichos complejos, véase J. Pharm Sci, 64 (8), 1269 – 1288 de Haleblian (agosto de 1975).

De aquí en adelante todas las referencias a los compuestos de fórmula (I) incluyen las referencias a las sales de los mismos y los clatratos de los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos.

La invención incluye todos los polimorfos de los compuestos de fórmula (I) como se ha definido en esta memoria descriptiva anteriormente.

También dentro del alcance de la invención son los llamados "profármacos" de los compuestos de fórmula (I). Así que ciertos derivados de los compuestos de fórmula (I) que tienen poca o ninguna actividad farmacológica por ellos mismos pueden, cuando se metabolizan tras la administración en el interior o sobre el cuerpo, dan lugar a los compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada. Dichos derivados se denominan "profármacos".

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden, por ejemplo, producirse reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (I) con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "pro-restos" como se ha descrito, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Finalmente, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden ellos mismos actuar como profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétrico pueden existir en forma de dos o más isómeros ópticos. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alquenilo o alquenileno,

son posibles los isómeros *cis/trans* geométricos (o Z/E), y cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima, se puede producir isomería tautomérica ('tautomería'). A esto sigue que un compuesto individual puede exhibir más de un tipo de isomería.

Incluidos dentro del alcance de la presente invención están todos los isómeros ópticos, isómeros geométricos y formas tautómeras de los compuestos de fórmula (I), incluyendo los compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y las mezclas de uno o más de los mismos.

Los isómeros *cis/trans* se pueden separar mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, cristalización fraccionada y cromatografía.

Las técnicas convencionales para la preparación / aislamiento de estereoisómeros individuales incluyen la conversión de un precursor ópticamente puro adecuado, la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, HPLC quiral, o cristalización fraccionada o las sales diastereoisoméricas formadas mediante la reacción del racemato con un ácido o base ópticamente activos adecuados, por ejemplo, el ácido tartárico.

La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I). Una variación isotópica se define como una en la que al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica usualmente encontrada en la naturaleza.

Los ejemplos de los isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H y ^{3}H, carbono, tales como ^{13}C y ^{14}C, nitrógeno tal como ^{15}N, oxígeno tales

como ^{17}O y ^{18}, fósforo tal como ^{32}P, azufre tal como ^{35}S, flúor tal como ^{18}F, y cloro tal como ^{36}Cl.

La sustitución de los compuestos de la invención con los isótopos tales como deuterio, es decir ^{2}H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas que se producen de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o disminución de los requerimientos de la dosificación, y por lo tanto se pueden preferir en algunas circunstancias.

Ciertas variaciones isotópicas de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en los estudios de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^{3}H, y carbono – 14, es decir ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su fácil incorporación y medios fáciles de detección.

Las variaciones isotópicas de los compuestos de fórmula (I) generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante los procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y las preparaciones acompañantes usando las variaciones isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden liofilizar, secar por pulverización, o secado por evaporación para proporcionar un tapón sólido, polvo o película de material cristalino o amorfo. El secado por frecuencias de microondas o de radio se puede usar para este propósito.

Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de la PDE – 5. De acuerdo con lo anterior, en un aspecto adicional de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, sal o solvato del mismo, como un medicamento, y particularmente como un

medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección donde se conoce, o se puede demostrar que la inhibición de la PDE – 5, produce un efecto beneficioso.

El término "tratamiento" incluye tratamiento paliativo, curativo y profiláctico.

Las enfermedades y afecciones adecuadas para el tratamiento con los compuestos de fórmula (I) incluyen hipertensión (incluyendo hipertensión esencial, hipertensión pulmonar, hipertensión secundaria, hipertensión sistólica aislada, hipertensión asociada a diabetes, hipertensión asociada a aterosclerosis e hipertensión renovascular), insuficiencia cardiaca congestiva, angina (incluyendo angina estable, inestable y variantes (Prinzmetal), accidente cerebrovascular, enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardiaca congestiva, afecciones de la reducción de la abertura de los vasos sanguíneos, (tal como angioplastia coronaria post-percutánea), enfermedad vascular periférica, aterosclerosis, tolerancia inducida por nitratos, tolerancia a nitratos, diabetes, tolerancia a la glucosa alterada, síndrome metabólico, obesidad, disfunción sexual (incluyendo trastorno eréctil masculino, impotencia, trastorno de la excitación sexual femenina, disfunción del clítoris, trastorno del deseo sexual hipoactivo femenino, trastorno de dolor sexual femenino, disfunción orgásmica sexual femenina y disfunción sexual debida a lesión de la médula espinal), parto prematuro, pre-eclampsia, dismenorrea, síndrome ovárico poliquístico, hiperplasia prostática benigna, obstrucción de la salida de la vejiga, incontinencia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia respiratoria aguda, bronquitis, asma crónico, asma alérgico, rinitis alérgica, trastornos de motilidad del intestino, (incluyendo síndrome del intestino

irritable), síndrome de Kawasaki, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, psosiasis, necrosis cutánea, cicatrización, fibrosis, dolor (particularmente dolor neuropático), cáncer, metástasis, calvicie, esófago de nutcraker (peristaltismo sintomático), fisura anal y hemorroides.

En un aspecto adicional, la, presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o un tautómero, sal o solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección en el que se conoce, o se puede demostrar, que la inhibición de la PDE – 5, produce un efecto beneficioso, y en particular las enfermedades y afecciones enumeradas en el párrafo precedente.

En una realización preferida, la enfermedad o afección es hipertensión. Más preferiblemente es hipertensión esencial, hipertensión pulmonar, hipertensión secundaria, hipertensión sistólica aislada, hipertensión asociada a diabetes, hipertensión asociada a aterosclerosis, o hipertensión renovascular.

En otra realización preferida, la enfermedad o afección es diabetes.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección en el que se conoce, o se puede demostrar, que la inhibición de la PDE – 5, produce un efecto beneficioso, en un mamífero, cuyo procedimiento comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización preferida, la enfermedad o afección es hipertensión. Más preferiblemente es hipertensión esencial, hipertensión pulmonar, hipertensión secundaria, hipertensión sistólica aislada, hipertensión asociada a

diabetes, hipertensión asociada a aterosclerosis, o hipertensión renovascular.

En otra realización preferida, la enfermedad o afección es diabetes.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Cuando se usan en combinación con otro agente terapéutico la administración de los dos agentes puede ser simultánea o secuencial. La administración simultánea incluye la administración de una única forma de dosificación que comprende ambos agentes y la administración de los dos agentes en formas separadas de dosificación al mismo tiempo sustancialmente. La administración secuencial incluye la administración de los dos agentes según programas diferentes con tal que haya una superposición en los períodos durante los que se proporciona el tratamiento. Los agentes adecuados con los que los compuestos de fórmula (I) se pueden coadministrar incluyen aspirina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II (tales como losartan, candesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan y eprosartan), bloqueadores de los canales de calcio (tal como amlodipina), bloqueadores beta (es decir, antagonistas de los receptores adrenérgicos beta tales como sotalol, propanolol, timolol, atenolol, carvedilol y metoprolol), CI1027, antagonistas de los receptores CCR5, imidazolinas, activadores solubles de la guanilatociclasa, diuréticos (tales como hidroclorotiazida, torsemida, clorotiazida, clortalidona y amiloride), antagonistas adrenérgicos alfa (tal como doxazosina), inhibidores de la ACE (enzima conversora de la angiotensina) (tales como quinapril, enalapril, ramipril y lisinopril), antagonistas de los receptores de aldosterona (tales como eplerenona y espironolactona), inhibidores de la endopeptidasa neutra, agentes antidiabéticos (tales como insulina, sulfonilureas (tales como gliburida, glipizida

y glimepirida), glitazonas (tales como rosiglitazona y pioglitazona) y metformina), agentes reductores de colesterol (tales como atorvastatina, pravastatina, lovastatina, simvastatina, clofibrato y rosuvastatina), y ligandos alfa-2-delta (tales como gabapentina, pregabalina, ácido [(1*R*,5*R*,6*S*)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-(aminometil)ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, ácido C-[1-(1*H*-tetrazol-5-ilmetil)cicloheptil]metilamina, ácido (3*S*,4*S*)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético, ácido (1α,3α,5α)-(3-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético, ácido (3*S*,5*R*)-3-aminometil-5-metiloctanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilheptanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilnonanoico y ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metiloctanoico).

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo agente farmacéuticamente activo seleccionado entre los enumerados en el párrafo precedente.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en combinación con otros fármacos y generalmente se administrará en forma de una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptable. El término "excipiente" se usa en esta memoria descriptiva para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida del modo particular de administración.

Los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente. La administración oral puede implicar deglución, de manera que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o se puede emplear la administración bucal o

sublingual mediante la cual el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde de la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, grageas, (incluyendo rellenas de líquidos), masticables, multi- y nano-partículas, geles, películas (incluyendo las mucoadhesivas), óvulos, pulverizaciones y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones se pueden emplear como cargas en cápsulas blandas o duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de una bolsita.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas de dosificación de disolución rápida, disgregación rápida tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981 – 986 de Liang y Chen (2001).

La composición de un comprimido típico de acuerdo a la invención puede comprender:

Ingrediente	% en p/p
Compuesto de fórmula (I)	10,00*
Celulosa microcristalina	64,12
Lactosa	21,38
Croscarmelosa de sodio	3,00
Estearato de magnesio	1,5

* Cantidad ajustada de acuerdo con la actividad del fármaco.

Un comprimido típico se puede preparar usando los procedimientos habituales conocidos por un químico de formulación, por ejemplo, mediante compresión directa, granulación (seca, húmeda, o de fusión), coagulación por fusión, o extrusión. La formulación de comprimidos puede comprender una o más capas y se puede recubrir o no.

Los ejemplos de excipientes adecuados para administración oral incluyen vehículos, por ejemplo, celulosa, carbonato de calcio, fosfato cálcico dibásico, manitol y citrato sódico, aglutinantes de granulación, por ejemplo, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y gelatina, disgregantes, por ejemplo, glicolato de almidón sódico y silicatos, agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio y ácido esteárico, agentes humectantes, por ejemplo, laurilsulfato sódico, conservantes, antioxidantes, aromas y colorantes.

Las formulaciones sólidas para la administración oral se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de

liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, dual controlada, dirigida y programada. Los detalles de las tecnologías adecuadas de liberación modificada tales como las dispersiones de alta energía, partículas osmóticas y recubiertas que encuentran en Verma y col., Pharmaceutical Technology On line, 25 (2), 1 – 14 (2001). Otras formulaciones de liberación modificada se describen en la patente de Estados Unidos nº 6.106.864.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en la corriente sanguínea, en el músculo, o en el interior de un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes de tamponación (preferiblemente hasta un pH de entre 3 y 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden ser más adecuadamente se pueden formular en forma de una solución no acuosa estéril o en forma de una forma seca para usar junto con un portador adecuado tal como agua estéril, libre de pirógenos.

La preparación de las formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, se puede llevar a cabo fácilmente usando las técnicas farmacéuticas habituales bien conocidas por los expertos en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de las soluciones parenterales se puede aumentar mediante un procesamiento

adecuado, por ejemplo, el uso de dispersiones secadas por pulverización de alta energía (véase el documento WO 01/47495) y/o mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como el uso de los agentes potenciadores de la solubilidad.

Las formulaciones para la administración parenteral se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, dual controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar tópicamente a la piel o la mucosa, bien dérmicamente o transdérmicamente. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos espolvoreables, apósitos, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina y propilenglicol. Los potenciadores de penetración se pueden incorporar – véase, por ejemplo, Finnin y Morgan, J Pharm Sci, 88 (10), 955 – 958 (octubre 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen la administración mediante iontoforesis, electroporación, fonoforesis, sonoforesis e inyección sin aguja o microaguja.

Las formulaciones para la administración tópica se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, dual controlada, dirigida y programada. De este modo los compuestos de la invención se

pueden formular en una forma más sólida para administración como un depósito implantado proporcionando liberación a largo plazo del compuesto activo.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar intranasalmente o mediante inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (bien solos, en forma de mezcla, por ejemplo, en una combinación seca con lactosa, o en forma de una partícula de componentes mezclados, por ejemplo mezclados con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o en forma de una pulverización en aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, (preferiblemente un atomizador usando componentes electrohidrodinámicos para producir una neblina fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como diclorofluorometano.

El recipiente presurizado, bomba, pulverización, atomizador, o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto activo comprendiendo, por ejemplo, etanol (opcionalmente, etanol acuoso) o un agente alternativo adecuado para liberación dispersante, solubilizante, o de extensión del compuesto activo, el (los) propulsor (es) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán o un ácido oligoláctico.

Antes de uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto del fármaco se microniza hasta un tamaño adecuado para la administración mediante inhalación (típicamente menos de 5 micras). Esto se puede lograr mediante cualquier procedimiento de fragmentación apropiado, tal como la molienda de inyección espiral, molienda de inyección en lecho fluido, tratamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización de alta presión, o secado por pulverización.

Una formulación de solución adecuada para uso en un atomizador usando agentes electrohidrodinámicos para producir una neblina fina pueden contener entre 1 µg y 10 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar entre 1 µl y 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que se pueden usar en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Las cápsulas, los blisters y los cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina o de HPMC) para uso en un inhalador o un insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de rendimiento tal como /-leucina, manitol, o estearato de magnesio.

En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que administra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "bocanada" conteniendo entre 1 µg y 20 mg del compuesto de fórmula (I). La dosis global diaria típicamente variará en el intervalo entre 1 µg y 80 mg que se pueden administrar en una sola dosis o, más usualmente, en forma de dosis divididas a lo largo del día.

Las formulaciones para administración inhalada / intranasal se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, dual controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención se pueden administrar rectalmente o

vaginalmente, por ejemplo, en la forma de un supositorio, pesario, o enema. La manteca de caco es una base de supositorios tradicional, pero se pueden usar diversas alternativas según sea apropiado.

Las formulaciones para administración rectal/vaginal se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, dual controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente al ojo u oído, típicamente en la forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica, de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y para el oído incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de geles absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelan, se pueden incorporar junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también se pueden administrar mediante iontoforesis.

Las formulaciones para administración ocular/para el oído se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, dual controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades

macromoleculares solubles tales como polímeros que contienen ciclodextrina o polietilenglicol para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento de sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad.

Por ejemplo, los complejos fármaco – ciclodextrina, se encuentra que son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar tanto los complejos de inclusión como los de no inclusión. Como una alternativa para dirigir la formación de complejos con el fármaco, se puede usar la ciclodextrina como un aditivo auxiliar, es decir como un vehículo, diluyente, o solubilizante. Los más comúnmente usados para estos propósitos son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, los ejemplos de las cuales se pueden en las solicitudes de patentes internacionales números WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Para administración a los pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo entre 0,1 mg y 500 mg dependiendo, naturalmente, de la forma de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de entre 0,1 mg y 500 mg, aunque una dosis intravenosa puede solamente requerir entre 0,1 mg y 50 mg dependiendo. La dosis diaria total se puede administrar en dosis únicas o divididas.

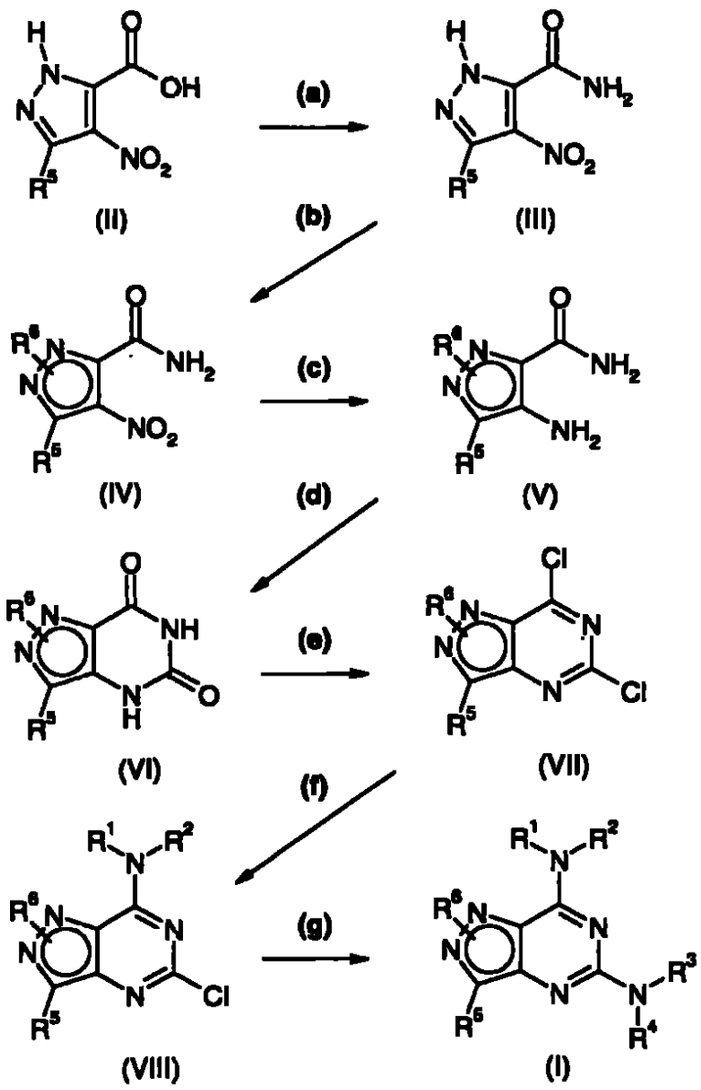
Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de entre 65 y 70 kg. El médico será capaz de determinar fácilmente las dosis para los sujetos cuyo peso cae fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

Los compuestos de la invención se pueden preparar, de manera conocida de una diversidad de formas. En los siguientes esquemas de reacción

y de aquí en adelante, salvo que se establezca otra cosa R^1 a R^6 son como se han definido en el primer aspecto. Estos procedimientos forman aspesctos adicionales de la invención.

1. El esquema 1 resume una vía sintética que es aplicable a la síntesis de los compuestos de fórmula (I), y particularmente para los compuestos de fórmula (I) en la que R^5 es hidrógeno o alquilo o cicloalquilo no sustituido. Los materiales de partida son los ácidos pirazolcarboxílicos de fórmula (II). Algunos compuestos de fórmula (II) son artículos de comercio, y otros se conocen en la bibliografía. Cuando no se conocen se pueden preparar según uno o más de los procedimientos que están disponibles en la técnica, tales como los descritos en la parte 2 más adelante.

Esquema 1



Etapa (a)

El ácido carboxílico de fórmula (II) se convierte en la amida correspondiente de fórmula (III) bien directamente o, preferiblemente, mediante un intermedio de cloruro de ácido. La conversión directa se puede lograr tratando una solución del ácido con exceso de amoníaco en presencia de un agente de acoplamiento tal como una carbodiimida (por ejemplo,

diciclohexilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida) y opcionalmente un hidroxitriazol tal como HOBT o HOAT. Los disolventes adecuados incluyen diclorometano y acetato de etilo. La conversión indirecta se puede lograr mediante la formación de un cloruro de ácido mediante tratamiento con cloruro de oxalilo y *N,N*-dimetilformamida en un disolvente adecuado tal como diclorometano, o con cloruro de tionilo. Una solución del cloruro de ácido en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano o dioxano se trata después con amoníaco gaseoso o amoníaco acuoso para proporcionar la amida de fórmula (III).

Preferiblemente, una solución del ácido de fórmula (II) en diclorometano se trata a temperatura ambiente con cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida durante dos horas. Después la mezcla se enfría hasta -20°C, se añade exceso de amoníaco, y la mezcla se agita durante 2 horas a una temperatura de entre -20°C y la temperatura amiente.

Etapa (b)

Cuando R^6 es R^{6A}, este grupo se puede introducir en una fase de *N*-alquilación. El compuesto de fórmula (III) se puede tratar con una base tal como un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato potásico o carbonato de cesio, o una amina terciaria, por ejemplo trietilamina, *N*-etildiisopropilamina o piridina, y el cloruro (R^{6A}-Cl), bromuro (R^{6A}-Br), yoduro apropiado (R^{6A}-I), mesilato (R^{6A}-OSO_2CH_3) o tosilato (R^{6A}- OSO_2Tol) apropiado en un disolvente adecuado a una temperatura de entre -20°C y 100°C. Los disolventes adecuados incluyen éteres tales como tetrahidroxifurano y dioxano, alcoholes inferiores tal como metanol, etanol y butanol, cetonas tales como acetona y 2-butanona, *N*-metilpirrolidinona, *N,N*-dimetilformamida y acetonitrilo.

Alternativamente, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico se pueden usar como la base. Entonces los disolventes adecuados pueden incluir agua y mezclas de agua y disolventes orgánicos miscibles en agua.

Alternativamente, un alcóxido (C_1 – C_4) de metal alcalino tal como metóxido sódico o *terc*-butóxido potásico se pueden usar como la base. Entonces los disolventes adecuados incluyen los correspondientes alcoholes inferiores (es decir, metanol para metóxido sódico), éteres tales como tetrahidroxifurano y dioxano, *N*-metilpirrolidinona, *N,N*-dimetilformamida y acetonitrilo.

También se pueden usar las bases fuertes tales como hidruro sódico y hexametildisilazida sódica o potásica. Entonces los disolventes adecuados incluyen éteres tales como tetrahidroxifurano y dioxano, *N*-metilpirrolidinona y *N,N*-dimetilformamida.

La reacción también se puede llevar a cabo en condiciones de transferencia de fase usando hidróxido sódico o potásico acuoso como base, diclorometano o cloroformo como disolvente orgánico, y un cloruro o hidróxido de tetraalquilamonio como catalizador de transferencia de fase.

Alternativamente, la transformación se puede lograr usando la reacción de Mitsunobu (Organic Reactions 1992, 42), en la que una solución del compuesto de fórmula (III) y el alcohol apropiado R^{9A}-OH en un disolvente adecuado se trata con trifenilfosfina y un azodicarboxilato de dialquilo tal como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo. Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano y dioxano. Preferiblemente la reacción se realiza a una temperatura entre -10°C y temperatura ambiente.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula (III) se tratan con bien 1 equivalente de R^{6A}-Br y 1 equivalente de carbonato potásico en *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente durante 18 horas, o con 1,2 equivalentes de R^{6A}-OH, 1,4 equivalentes de azodicarboxilato de diisopropilo y 1,4 equivalentes de trifenilfosfina en tetrahidrofurano a una temperatura entre 0ºC y 25ºC durante 2 horas.

Dependiendo de la elección precisa de reactivos y condiciones elegidas, la reacción puede proporcionar el producto N^1-o N^2-alquilado, o una mezcla de los dos. Cuando se produce una mezcla entonces los componentes individuales se pueden separar usando procedimientos convencionales tales como cromatografía o cristalización fraccionada.

Etapa (c)

La reducción del grupo nitro de los compuestos de fórmula (IV) para proporcionar las aminas de fórmula (V) se puede lograr mediante, por ejemplo, hidrogenación por transferencia o catalítica, o mediante una reducción por metales en disolución.

Para la hidrogenación por transferencia, el compuesto nitro se hace reaccionar con un donante de hidrógeno adecuado, tal como formiato de amonio o ciclohexeno, en un disolvente polar, tal como tetrahidrofurano, metanol o etanol, en presencia de un catalizador de metal de transición o de sal de metal de transición, tal como paladio o hidróxido de paladio (II), opcionalmente a presión y temperatura elevadas.

Para hidrogenación catalítica, una solución del compuesto nitro en un disolvente polar, tal como tetrahidrofurano, metanol o etanol, se agita en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición o

de sal de metal de transición, tal como paladio o níquel Raney®, opcionalmente a presión elevada. El catalizador puede estar en solución (catálisis homogénea) o en suspensión (catálisis heterogénea).

Para la reducción por metales en disolución, el componente nitro en etanol se trata con un metal reactivo adecuado, tal como cinc o estaño, en presencia de un ácido tal como ácido acético o ácido clorhídrico. También se pueden usar otros agentes reductores, tales como cloruro de estaño (II).

Preferiblemente, una solución del compuesto de fórmula (IV) en metanol o etanol se trata con 10% (en peso) $Pd(OH)_2$ al 10% sobre carbono y 5 equivalentes de formiato de amonio, y la mezcla se calienta a reflujo durante entre aproximadamente 2 y 18 horas.

Etapa (d)

Una solución de la pirazolcarboxamida (V) y fosgeno o un equivalente del mismo, tal como 1,1'carbonildiimidazol, cloroformiato de triclorometilo o carbonato de bis(triclorometilo), en un disolvente adecuado se agita a una temperatura de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, opcionalmente a presión elevada, durante entre 2 y 18 horas para proporcionar la pirazolopirimidinadiona correspondiente de fórmula (VI). Los disolventes adecuados incluyen acetonitrilo, diclorometano y *N*,*N*-dimetilformamida. Preferiblemente, una solución de la diona y 1 a 2 equivalentes de carbonildiimidazol en acetonitrilo, *N*,*N*-dimetilformamida o diclorometano se calienta a una temperatura entre 50°C y 80°C durante 18 horas.

Etapa (e)

La diona de fórmula (VI) se trata con un gran exceso de un reactivo de

cloración adecuado tal como oxicloruro de fósforo ($POCl_3$) o dicloruro de fenilfosfonilo ($PhP(O)Cl_2$) en presencia de una amina terciaria tal como *N*-etildiisopropilamina, *N*-metilmorfolina, trietilamina o *N,N*-dimetilanilina a temperatura elevada durante 8 – 48 horas para proporcionar la dicloropirazolopirimidina correspondiente de fórmula (VII). La *N,N*-dimetilformamida se puede opcionalmente añadir como catalizador. Alternativamente, la diona se trata con $POCl_3$ o $PhP(O)Cl_2$ en un disolvente adecuado en presencia de un cloruro de tetraalquilamonio, tal como cloruro de tetraetilamonio a elevada temperatura. Los disolventes adecuados incluyen acetonitrilo y propionitrilo.

Preferiblemente, la diona se trata con 10 – 30 equivalentes de $POCl_3$ y 3 – 5 equivalentes de cloruro de tetraetilamonio en propionitrilo a reflujo durante 4 – 18 horas.

Etapa (f)

Una solución del dicloruro de fórmula (VII), la amina HNR^1R^2 y un exceso de una amina terciaria tal como *N*-etildiisopropilamina, *N*-metilmorfolina o triatilamina en un disolvente adecuado se agitan a temperatura ambiente o elevada durante entre 1 y 24 horas para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (VIII). Los disolventes adecuados incluyen diclorometano, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano y *N*-metilpirrolidinona.

Alternativamente, una solución de la amina HNR^1R^2 en un disolvente adecuado se trata con butillitio o hexametildisilazida de sodio a baja temperatura, y el dicloruro se añade a la solución resultante. Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, dioxano y *N*-metilpirrolidinona.

Preferiblemente, bien el dicloruro se trata con 3 – 5 equivalentes de la amina HNR^1R^2 y opcionalmente 3 – 5 equivalentes de *N*-etildiisopropilamina en diclorometano, dimetilsufóxido o una mezcla de dimetilsufóxido y *N*-metipirrolidinona a 20 – 90ºC durante 1 – 18 horas, o una solución de 2 – 4 equivalentes de HNR^1R^2 en tetrahidrofurano se trata con una cantidad equimolecular de butillitio o hexametildisilazida de sodio, se añade 1 equivalente del dicloruro, y se agita la mezcla a temperatura de entre 0ºC y temperatura ambiente durante entre 2 y 3 horas.

Se apreciará que cualquiera de los grupo funcionales que son sustituyentes sobre R^1, y particularmente cualquiera de los grupos amina primaria o secundaria, puede necesitar estar protegido con el fin de permitir que esta reacción se produzca con éxito. Los grupos protectores adecuados se conocen bien en la técnica, y se describen en, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", Green, T. W. y Wutts, P. G. M., 3ª edición, John Wiley y Sons, Ltd, Chichester, 1999. Los ejemplos de los grupos protectores para aminas primarias y secundarias incluyen los grupos *terc*-butiloxicarbonilo (abreviadamente en inglés BOC), benciloxicarbonilo (abreviadamente en inglés CBZ o Z) y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (abreviadamente en inglés Fmoc). Los ácidos carboxílicos se pueden proteger en forma de sus ésteres metílico, etílico, bencílico o *terc*-butílico. Los alcoholes se pueden proteger en forma de derivados éster o éter.

Etapa (g)

Una solución del monocloruro (VIII) y la amina HNR^3R^4 en un disolvente aprótico bipolar adecuado se agita a temperatura elevada durante entre 1 y 24 horas para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (I). Los

disolventes adecuados incluyen dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida y *N*-metilpirrolidinona. Se puede incluir opcionalmente un exceso de amina terciaria tal como *N*-etildiisopropilamina, *N*-metilmorfolina o trietilamina y/o una fuente de fluoruro tal como fluoruro de cesio o fluoruro de tetraetilamonio. Algunas veces es necesario realizar la reacción a presión elevada en un recipiente cerrado, particularmente cuando la amina HNR^3R^4 o el disolvente es volátil.

Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo bajo irradiación por microondas.

Las condiciones preferidas son:

el monocloruro se trata con 3 – 5 equivalentes de la amina HNR^3R^4 y opcionalmente con 3 – 5 equivalentes de *N*-etildiisopropilamina en dimetilsufóxido o *N*-metilpirrolidinona, opcionalmente en un recipiente cerrado herméticamente, a 80 – 125°C durante 12 – 18 horas; o

el monocloruro se trata con 3 – 5 equivalentes de la amina HNR^3R^4 y 1 equivalente de fluoruro de cesio en dimetilsulfóxido o *N*-metilpirrolidinona, opcionalmente en un recipiente cerrado herméticamente, a 100 – 120°C; o

el monocloruro se trata con 3 – 5 equivalentes de la amina HNR^3R^4 y opcionalmente con 3 – 5 equivalentes de *N*-etildiisopropilamina y/o opcionalmente en fluoruro de cesio o fluoruro de tetraetilamonio en *N*-metilpirrolidinona, bajo irradiación por microondas durante 40 minutos.

Se apreciará que, como en la etapa (f) anterior, cualquiera de los grupos funcionales $-NR^3R^4$, y particularmente cualquiera de los grupos amina primaria o secundaria, puede necesitar protegerse con el fin de permitir que esta reacción se produzca con éxito.

En algunos casos, es posible realizar las transformaciones de las etapas

(f) y (g) como una operación de "un recipiente", es decir, sin aislar el monocloruro de fórmula (VIII). El compuesto de fórmula (VII) se trata con la amina HNR^1R^2, como se ha descrito en la etapa (f), después la amina HNR^3R^4 se añade a la mezcla y la reacción se lleva a cabo como se ha descrito en la etapa (g).

Cuando se han usado uno o más grupos protectores en el curso de la síntesis, existirá un protocolo de desprotección final para desenmascarar los grupos funcionales del compuesto diana. Este protocolo puede ser una sola operación o se puede realizar en varias etapas. También se puede combinar con la manipulación de síntesis precedente.

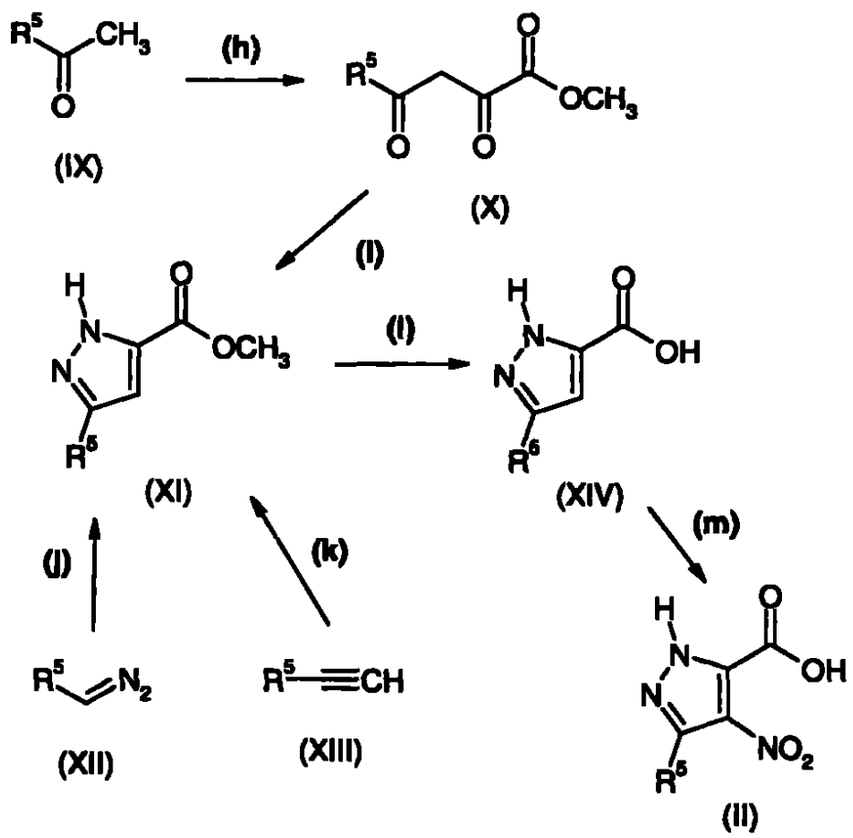
Se conoce bien en la técnica la desprotección, como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", Green, T. W. y Wutts, P. G. M., 3ª edición, John Wiley y Sons, Ltd, Chichester, 1999. Por ejemplo, las aminas protegidas con *terc*-butoxicarbonilo y los ésteres *terc*-butílicos de ácidos carboxílicos se pueden desproteger mediante tratamiento con ácidos tales como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno anhidro en un disolvente adecuado, aminas protegidas con benciloxicarbonilo y ésteres bencílicos de los ácidos carboxílicos se pueden desproteger mediante hidrogenolisis catalítica. Las aminas protegidas con 9-fluorenilmetiloxicarbonilo se pueden desproteger mediante tratamiento con piperidina, y ésteres metílicos y etílicos de ácidos carboxílicos se pueden desproteger mediante tratamiento con un hidróxido de metal alcalino.

Preferiblemente, los grupos protectores *terc*-butiloxicarbonilos y *terc*-butilos se retiran mediante tratamiento con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente durante entre 1 y 18 horas, o, para los

grupos protectores *terc*-butiloxicarbonilo, mediante tratamiento con exceso de cloruro de hidrógeno en dioxano a temperatura ambiente durante 18 horas. Los grupos protectores bencilo se retiran preferiblemente mediante hidrogenación a 60 psi (413,79 kPa) en presencia de $Pd(OH)_2$ en cloruro de hidrógeno etanólico a temperatura ambiente durante 18 horas.

2. El esquema resume dos procedimientos, las síntesis de Knorr y de Pechmann, disponible para la síntesis de ácidos pirazolcarboxílicos de fórmula (II). También se pueden usar otros procedimientos conocidos en la técnica.

Esquema 2



Etapa (h)

Las 1,3-dicetonas de fórmula (X) que son los materiales de partida para la síntesis de pirazoles de Knorr se pueden preparar a partir de las metilcetonas correspondientes de fórmula (IX) usando una condensación de Claisen cruzada. La metilcetona de fórmula (IX) se hace reaccionar con oxalato de dimetilo en un disolvente adecuado en presencia de una base adecuada. Los disolventes adecuados incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano. Las

bases adecuadas incluyen hidruro sódico, *terc*-butóxido potásico y diisopropilamiduro de litio. Alternativamente, se puede usar metóxido sódico como la base y metanol como el disolvente.

Etapa (I)

La 1,3-dicetona de fórmula (X) se puede hacer reaccionar con hidrazina para proporcionar un pirazol de fórmula (XI) siguiendo la metodología bien conocida de la síntesis de pirazoles de Knorr.

Se apreciará que las hidracinas sustituidas $R^{6A}NHNH_2$ también se pueden usar en la síntesis de pirazoles de Knorr para proporcionar los análogos de los compuestos de fórmula (XI) que están *N*-alquilados. Se produce normalmente una mezcla del producto N^1- y N^2-alquilado y los componentes individuales se pueden separar usando los procedimientos convencionales tales como cromatografía o cristalización fraccionada. Después la hidrólisis y nitración según los procedimientos descritos para las etapas (l) y (m) más adelante, seguido de la formación de amidas según el procedimiento descrito en la parte 1, etapa (a), anteriormente, proporciona los compuestos de fórmula (IV) sin la necesidad de la reacción de alquilación de la parte 1, etapa (b).

Etapa (J)

En esta variante de la síntesis de pirazoles de Pechmann, un compuesto diazo de fórmula (XII) se hace reaccionar con propiolato de metilo para proporcionar un pirazol de fórmula (XI). Los compuestos diazo de fórmula (XII) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos, tales como a partir de la amina primaria correspondiente $R^5CH_2NH_2$ mediante un derivado *N*-arilsulfonil-*N*-nitroso.

Etapa (k)

En esta variante alternativa de la síntesis de pirazoles de Pechmann, un acetileno de fórmula (XIII) se hace reaccionar con diazoacetato de metilo para proporcionar un pirazol de fórmula (XI).

Etapa (l)

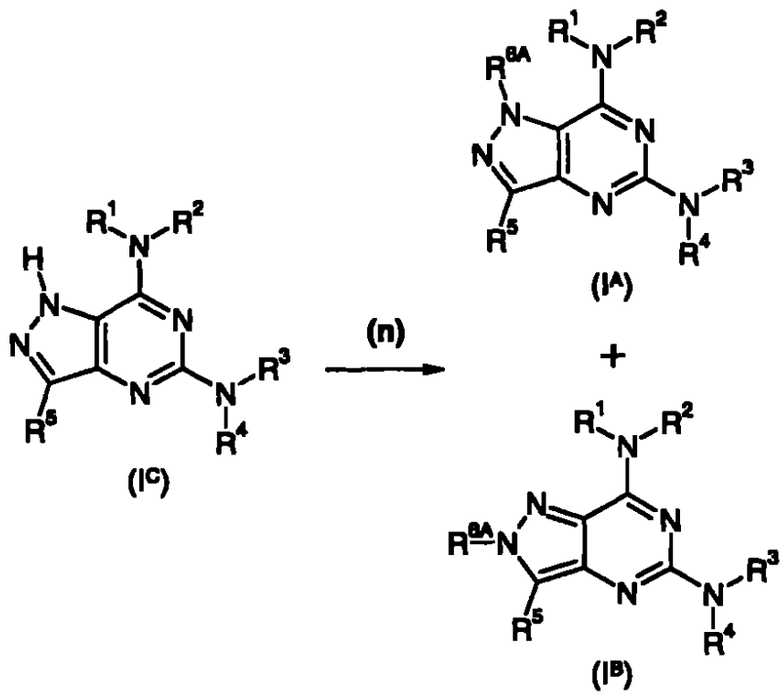
Después la hidrólisis del éster de los compuestos de fórmula (XI) proporciona los compuestos de fórmula (XIV). La conversión se puede lograr convenientemente tratando el compuesto de fórmula (XI) con un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un disolvente adecuado a una temperatura de entre aproximadamente 10°C y la temperatura de ebullición del disolvente. Los disolventes adecuados incluyen agua, metanol, etanol y las mezclas de agua con metanol, etanol, tetrahidrofuano y dioxano.

Etapa (m)

Se conoce bien la nitración de pirazoles. Los compuestos de fórmula (XIV) se tratan con un agente de nitración tal como ácido nítrico o una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico para proporcionar los compuestos de fórmula (II).

3. El esquema 3 proporciona una variación a la vía de síntesis del esquema 1 que es aplicable a la síntesis de los compuestos de fórmula (I) en los que R^6 es R^{6A}, en el que se introduce este grupo en la etapa final.

Esquema 3

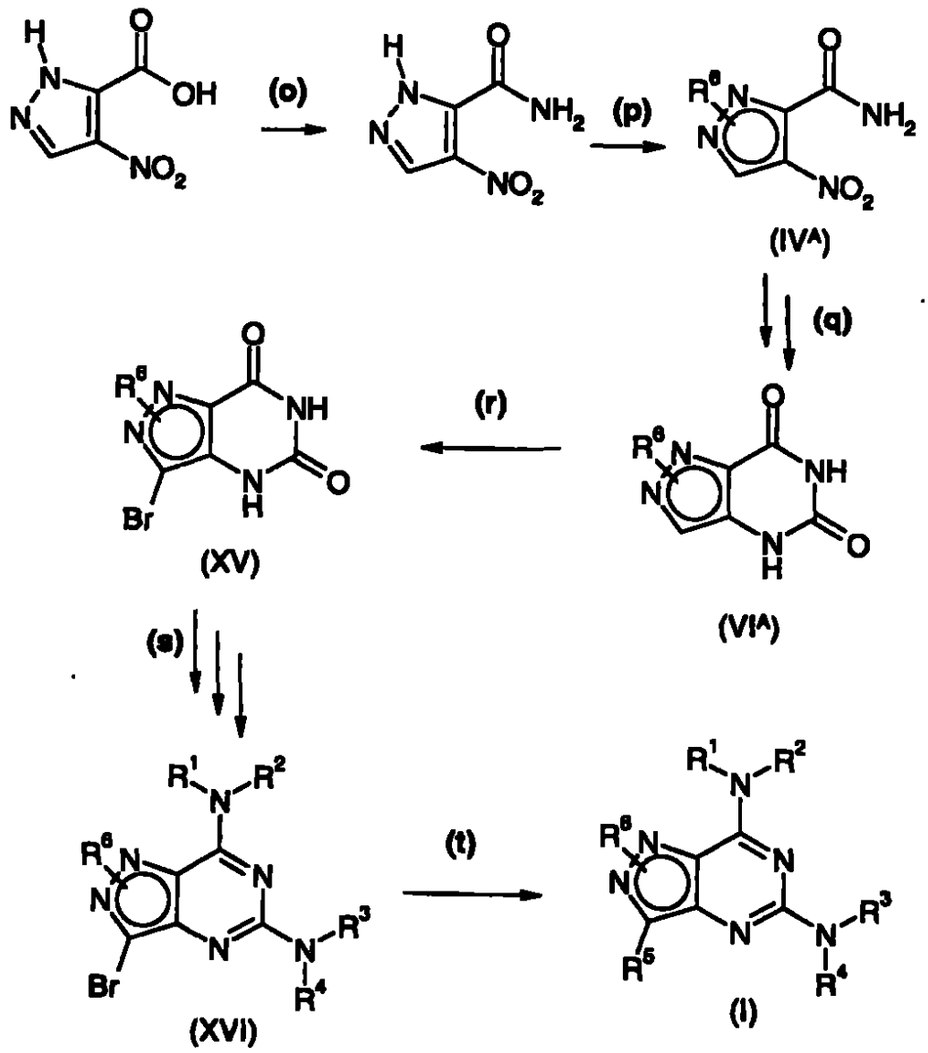


Etapa (n)

Los compuestos de fórmula (I^C), es decir, los compuestos de fórmula (I) en los que R^6 es hidrógeno, se puede convertir en los compuestos N-alquilados de fórmula (I^A) e (I^B) siguiendo los procedimientos descritos en la parte 1, etapa (b), anterior. Cuando la reacción proporciona una mezcla de los dos productos (I^A) e (I^B), éstos se pueden separar usando las técnicas habituales. El uso de los agentes de alquilación más reactivos tiende a promover la formación de los compuestos N^2-sustituidos de fórmula (I^B).

4. La metodología de los esquemas 1 y 2 se aplica generalmente a la

Esquema 4



Etapa (o)

El ácido 4-nitro-(2*H*)-pirazol-3-carboxílico comercialmente disponible se convierte en 4-nitro-(2*H*)-pirazol-3-carboxamida siguiendo los procedimientos

descritos en la parte 1, etapa (a), anterior.

Etapa (p)

Los compuestos de fórmula (IV^A), es decir los compuestos de fórmula (IV) en los que R^5 es hidrógeno, se obtienen siguiendo los procedimientos descritos en la parte 1, etapa (b), descritos anteriormente.

Etapa (q)

Los compuestos de fórmula (VI^A), es decir, los compuestos de fórmula (VI) en los que R^5 es hidrógeno, se obtienen en dos etapas siguiendo los procedimientos descritos en la parte 1, etapas (c) y (d), anteriormente.

Etapa (r)

Los compuestos (VI^A) se pueden bromar para proporcionar los compuestos correspondientes de fórmula (XV) mediante el tratamiento con N-bromosuccionimida en *N,N*-dimetilformamida a temperatura elevada, o con bromo y exceso de acetato sódico en ácido acético a reflujo. Preferiblemente el compuesto de fórmula (VI^A) se trata con N-bromosuccinimida en *N,N*-dimetilformamida a 50°C durante 18 horas.

Etapa (s)

Los compuestos de fórmula (XVI) se obtienen siguiendo los procedimientos descritos en la parte 1 etapas (e), (f) y (g), anteriormente.

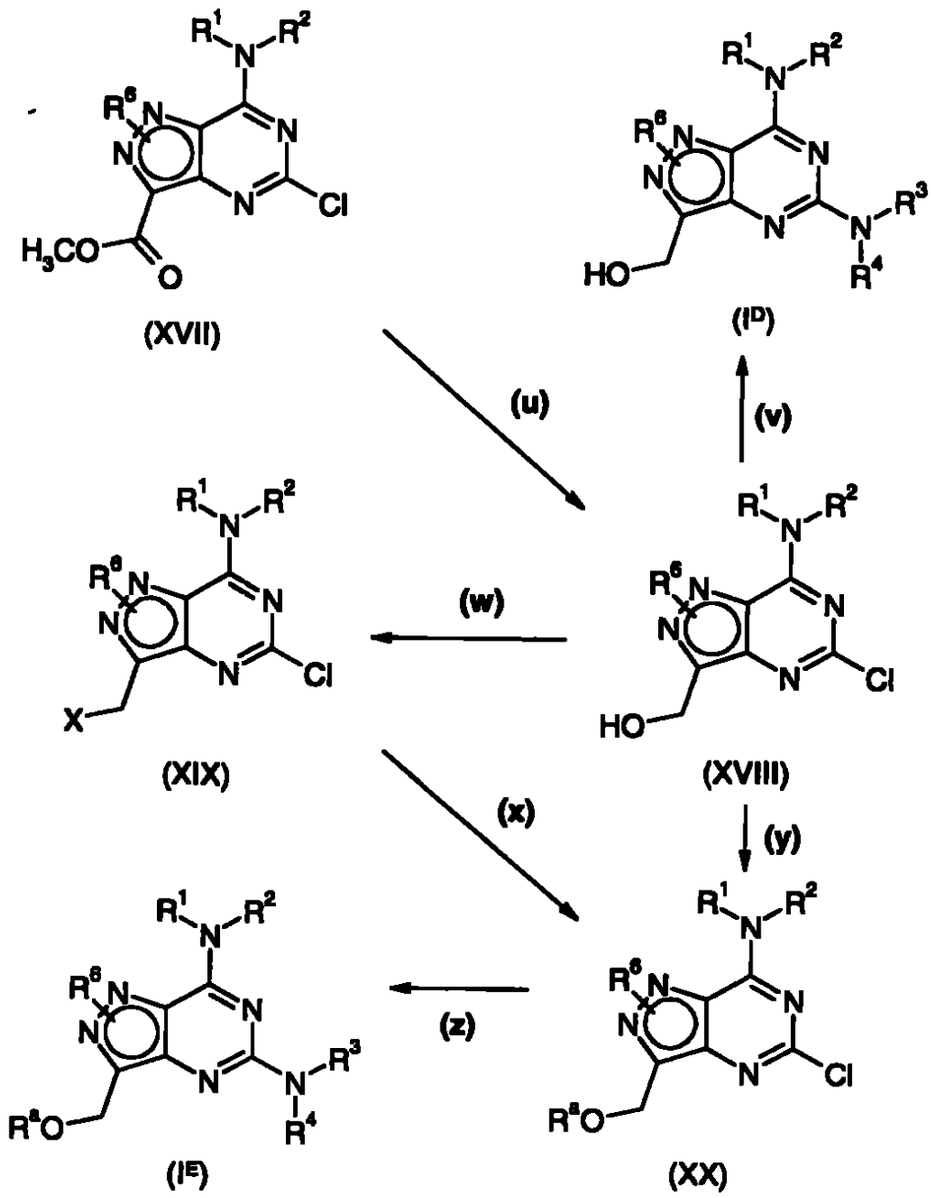
Etapa (t)

Los compuestos de fórmula (XVI) se pueden acoplar a un reactivo adecuado R^5-M, en el que M es un metal, un derivado metálico o un derivado de boro tal como: litio (M = Li); halomagnesio, particularmente cloromagnesio, bromomagnesio y yodomagnesio (M = ClMg, BrMg e IMg); halocinc, particularmente clorocinc, bromocinc y yodocinc (M = ClZn, BrZn e IZn);

trialquilestaño, por ejemplo tri-*n*-butilestaño (M = n-Bu_3Sn); dialquilboro, por ejemplo dietilboro (M = Et_2B); y dialcoxiboro, por ejemplo, dimetoxiboro (M = $H_3CO)_2B$). Generalmente la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador de metal de transición tal como paladio o níquel, o derivados de los mismos, y adicionalmente puede reclamar el uso de una base tal como carbonato potásico, fluoruro de cesio o trietilamina. Los procedimientos de acoplamiento representativos incluyen los protocolos de "Suzuki" y de "Stille", que se describen en detalle en "Metal – Catalysed Cross – Coupling Reactions", F. Diederich (ed.), Wiley – VCH, 1998 (y las referencias citadas en ese documento).

5. El esquema 5 resume las vías de síntesis que son particularmente útiles para la preparación de los compuestos de fórmula (I) en la que R^5 es hidroximetilo, alcoximetilo, haloalcoximetilo o cicloalcoximetilo. En el esquema 5, X representa un grupo saliente tal como un átomo de cloro, bromo o yodo o un grupo alquilo, arilo o perfluoroalquilsulfonato (por ejemplo un metanosulfonato, toluenosulfonato o trifluorometanosulfonato), y R^a representa un grupo alquilo, cicloalquilo o haloalquilo.

Esquema 5



Etapa (u)

La reducción de los ésteres de fórmula (XVII) para proporcionar los alcoholes primarios de fórmula (XVIII) se puede lograr usando un reactivo de hidruro metálico tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, trietilborohidruro de litio o hidruro de diisobutilaluminio (abreviadamente en inglés DIBAL) en un disolvente adecuado a una temperatura inferior a 0ºC. Los disolventes adecuados incluyen hidrocarburos tales como pentano, hexano y tolueno, éteres tales como tetrahidrofurano, y mezclas de los mismos. Alternativamente, el éster se puede reducir mediante hidrogenación en un catalizador de cromito de cobre a temperatura y presión elevadas. Preferiblemente, el éster se trata con 8 – 10 equivalentes de DIBAL en tetrahidrofurano a una temperatura de entre -78ºC y -5ºC durante 15 minutos a 1 hora.

Los ésteres de fórmula (XVII) se pueden preparar según los procedimientos descritos en la parte 6, más adelante.

Etapa (v)

Los compuestos de fórmula (I^D), es decir los compuestos de fórmula (I) en la que R^5 es hidroximetilo, se puede obtener a partir de los alcoholes de fórmula (XVIII) siguiendo los procedimientos de la parte 1, etapa (g).

Etapa (w)

Los compuestos de fórmula (XIX) en la que X es Br se pueden preparar a partir de los alcoholes de fórmula (XVIII) mediante tratamiento con bromuro de hidrógeno o un mezcla de trifenilfosfina y bromo, tetrabrometano o N-bromosuccinimida, opcionalmente en presencia de piridina, en un disolvente adecuado tal como éter dietílico, diclorometano o propionitrilo. Preferiblemente

el alcohol se trata con trifenilfosfina y tetrabromometano en diclorometano a temperatura ambiente durante 1 hora.

Los compuestos de fórmula (XIX) en la que X es Cl se pueden preparar a partir de los alcoholes de fórmula (XVIII) mediante tratamiento con cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo o una mezcla de trifenilfosfina y *N*-clorosuccinimida en un disolvente adecuado tal como diclorometano. Preferiblemente el alcohol se trata con un exceso de cloruro de tionilo en diclorometano durante 2 – 18 horas.

Los compuestos de fórmula (XIX) en la que X es I se pueden preparar a partir del bromuro o cloruro correspondiente mediante tratamiento con yoduro sódico.

Los compuestos de fórmula (XIX) en la que X un alquilsulfonato, arilsulfonato o perfluoroalquilsulfonato se pueden preparar a partir de los alcoholes de fórmula (XVIII) mediante tratamiento con un cloruro o anhídrido de sulfonilo, tal como cloruro de metanosulfonilo (cloruro de mesilo), cloruro de toluenosulfonilo (cloruro de tosilo) o anhídrido trifluorometanosulfónico (anhídrido tríflico), en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina, *N*-etildiisopropilamina o *N*-metilmorfolina, en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano. Alternativamente, se puede usar piridina como disolvente, en cuyo caso no hay necesidad de usar una amina terciaria.

Etapa (x)

Los compuestos de fórmula (XX) se pueden obtener tratando los correspondientes compuestos de fórmula (XIX) con un alcóxido sódico o potásico, $NaOR^a$ o KOR^a. Alternativamente, los compuestos de fórmula (XIX) se pueden tratar con un exceso del alcohol R^aOH y un catalizador tal como

tetrafluoroborato de plata ($AgBF_4$). Los disolventes adecuados incluyen acetonitrilo, *N*-metilpirrolidinona y *N,N*-dimetilformamida. Alternativamente, el alcohol R^aOH se puede usar como disolvente con tal que se pueda retirar fácilmente después de la reacción, por ejemplo mediante evaporación.

Preferiblemente, un compuesto de fórmula (XIX) en la que X es Cl o Br se trata con un exceso de $NaOR^a$ en *N,N*-dimetilformamida o R^aOH a temperatura ambiente durante entre 30 minutos y 72 horas.

Etapa (y)

Los compuestos de fórmulas (XX) también se pueden obtener a partir de alcoholes primarios de fórmula (XVIII) mediante la reacción con un agente alquilante R^a-X, usando los procedimientos análogos a los descritos en la parte (y) anteriormente. Así una solución del alcohol de fórmula (XVIII) en un disolvente adecuado, por ejemplo *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo, se puede tratar con una base fuerte tal como hidruro sódico para formar el alcóxido sódico, y después con el agente alquilante R^a-X.

Se apreciará que esta transformación también se puede llevar a cabo usando los alcoholes primarios de fórmula (I^D) como materiales de partida, cuya transformación conduce a la producción de los compuestos de fórmula (I^E).

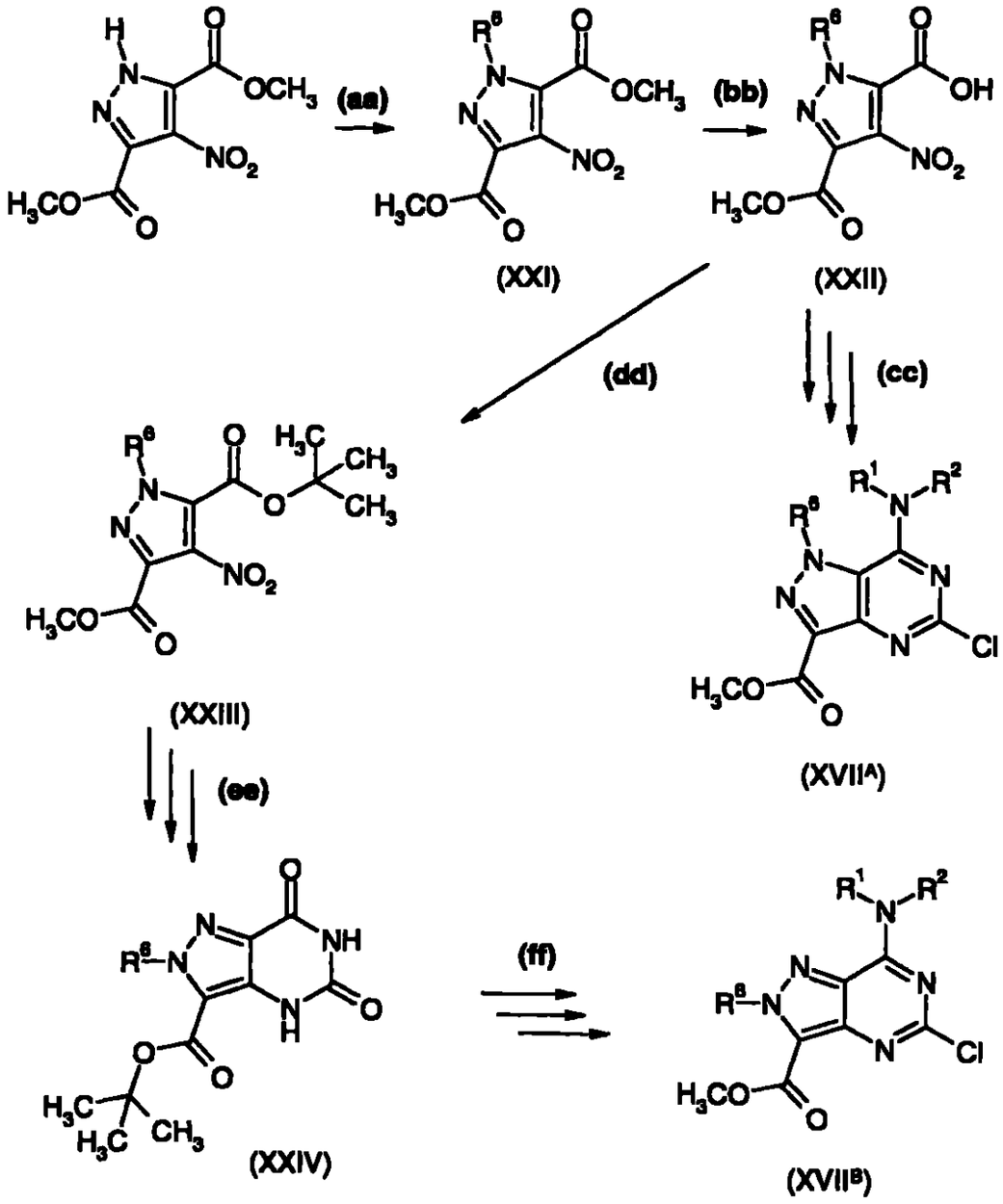
Etapa (z)

Los compuestos de fórmula (I^E), es decir los compuestos de fórmula (I) en la que R^5 es R^aOCH_2-, se pueden obtener a partir de los alcoholes de fórmula (XX) siguiendo los procedimientos de la parte 1, etapa (g).

6. Los ésteres de fórmula (XVII^A), es decir los compuestos de fórmula (XVII) en la que R^A se une en la posición N^1, y de fórmula (XVII^B), es decir los

compuestos de fórmula (XVII) en la que R^6 se une en la posición N^2, se pueden preparar según los procedimientos resumidos en el esquema 6.

Esquema 6



Etapa (aa)

4-Nitropirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo, que se prepara fácilmente según el procedimiento descrito en la solicitud de la patente internacional publicada WO00/24745 (véase la preparación 2, página 48), se puede N-alquilar según los procedimientos descritos en la parte 1, etapa (b), anteriormente. Se apreciará que la sensibilidad de los grupos éster a la hidrólisis y a la trans-esterificación significa que los hidróxidos y alcóxidos de metales alcalinos (distintos de metóxidos) no se pueden usar como bases, y el agua y los alcoholes (distintos de metanol) no se pueden usar como disolventes o codisolventes.

Debido a que los dos átomos de nitrógeno del pirazol son equivalentes, se obtiene un solo producto de alquilación.

Etapa (bb)

La hidrólisis selectiva de los diésteres de fórmula (XXI) con un equivalente de hidróxido de metal alcalino según el procedimiento de Chambers y col., (J. Org. Chem. 50, 4736 – 4738, 1985) escinde el adyacente del éster al nitrógeno sustituido para proporcionar los monoácidos de fórmula (XXII).

Preferiblemente, el diéster se trata con 1 equivalente de hidróxido potásico en metanol a temperatura ambiente durante 18 horas.

Etapa (CC)

Los compuestos de fórmula (XVII^{A}), es decir los compuestos de fórmula (XVII) en la que R^6 se une a en la posición N^1 de la pirazolopirimidina, se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (XXII) siguiendo los procedimientos de la parte 1, etapas (b) a (f).

La introducción del grupo $-NR^1R^2$ preferiblemente se logra tratando el dicloruro correspondiente con 3 – 5 equivalentes de HNR^1R^2 en dimetilsulfóxido a 30°C durante 1 hora.

Etapa (dd)

Los compuestos de fórmula (XVIII) se pueden preparar tratando los monoácidos de fórmula (XXII) con acetato de *terc*-butilo o isobuteno en presencia de un ácido mineral.

Etapa (ee)

La hidrólisis del éster metílico de los compuestos de fórmula (XXIII) según los procedimientos descritos en la parte 2, etapa (l), anteriormente, seguido de la elaboración del monoácido resultante siguiendo los procedimientos de la parte 1, etapas (a) a (d), anteriores, proporciona las pirazolopirimidina-5,7-dionas N^2 sustituidas de fórmula (XXIV).

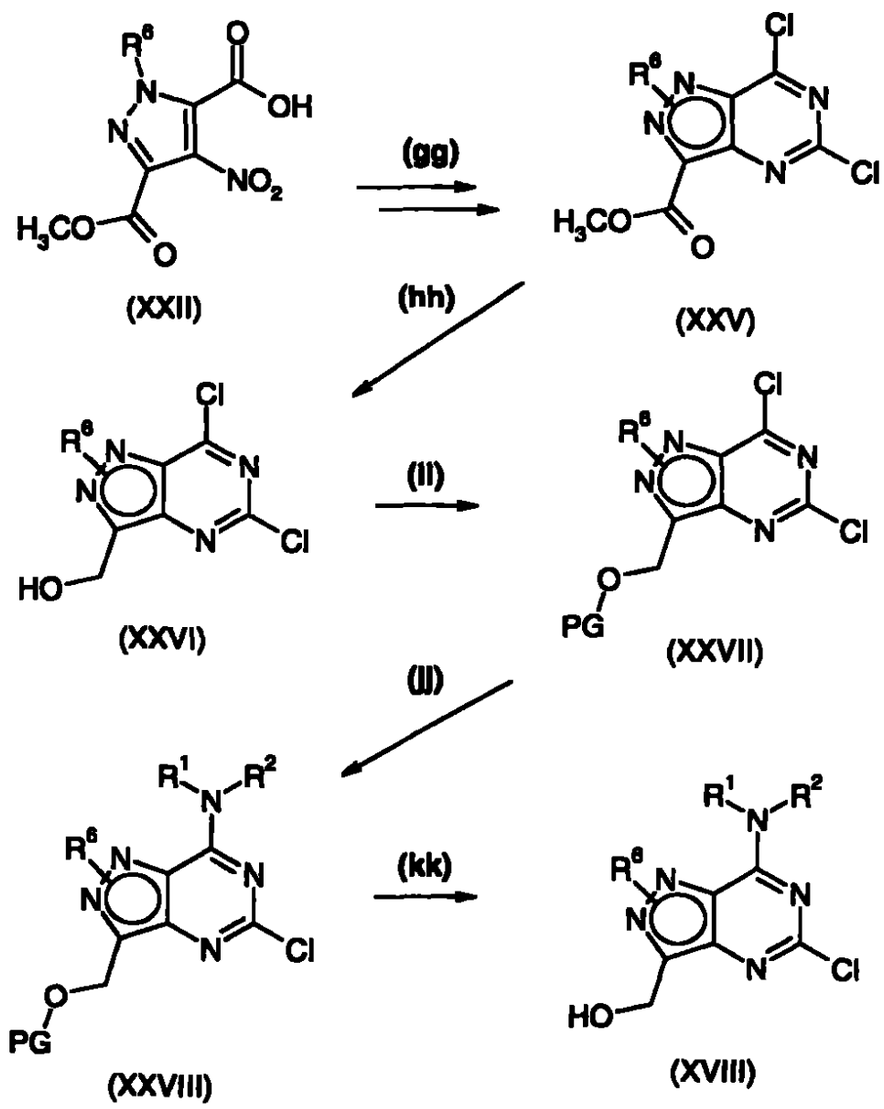
Etapa (ff)

El éster *terc*-butílico de los compuestos de fórmula (XXIV) se escinde mediante tratamiento con ácido tal como el ácido trifluoroacético o una solución de cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado tal como dioxano. El ácido carboxílico resultante se convierte en el éster metílico usando cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica, tal como la formación del cloruro de ácido usando cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo seguido de tratamiento con metanol, o mediante tratamiento con metanol y una carbodiimida. Después el éster metílico se lleva a cabo como se ha descrito en la parte 1, etapas (e) y (f) anteriores, para proporcionarlos compuestos de fórmula (XVII^B).

7. La vía de síntesis ilustrada en el esquema 6 puede ser de baja producción en los casos en los que la amina HNR^1R^2 es sólo débilmente nucleófila, de

manera que R^1 es un anillo pirimidina o pirazina. En estos casos, es necesario reducir el grupo éster antes de la introducción del grupo $-NR^1R^2$, como se ilustra en el esquema 7.

Esquema 7



Etapa (gg)

Los compuestos de fórmula (XXV) se pueden obtener a parir de los compuestos de fórmula (XXII) siguiendo los procedimientos de la parte 1, etapas (b) a (e), anteriores.

Etapa (hh)

Los compuestos de fórmula (XXVI) se pueden obtener a parir de los compuestos de fórmula (XXV) siguiendo los procedimientos de la parte 5, etapas (v), anterior.

Etapa (ii)

Después el alcohol primario se protege para proporcionar los compuestos de fórmula (XXVII), en la que PG es un grupo protector de alcohol. Un grupo protector preferido es un grupo trialquilsislilo, particularmente un grupo *terc*-butildimetilsililo. Preferiblemente, el alcohol se trata con 1.1 equivalentes de cloruro de *terc*-butildimetilsililo y 1.1 equivalentes de imidazol en diclorometano a temperatura ambiente durante 18 horas.

Etapa (jj)

Los compuestos de fórmula (XXVIII) se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (XXVII) siguiendo los procedimientos de la parte 1, etapa (f), anterior.

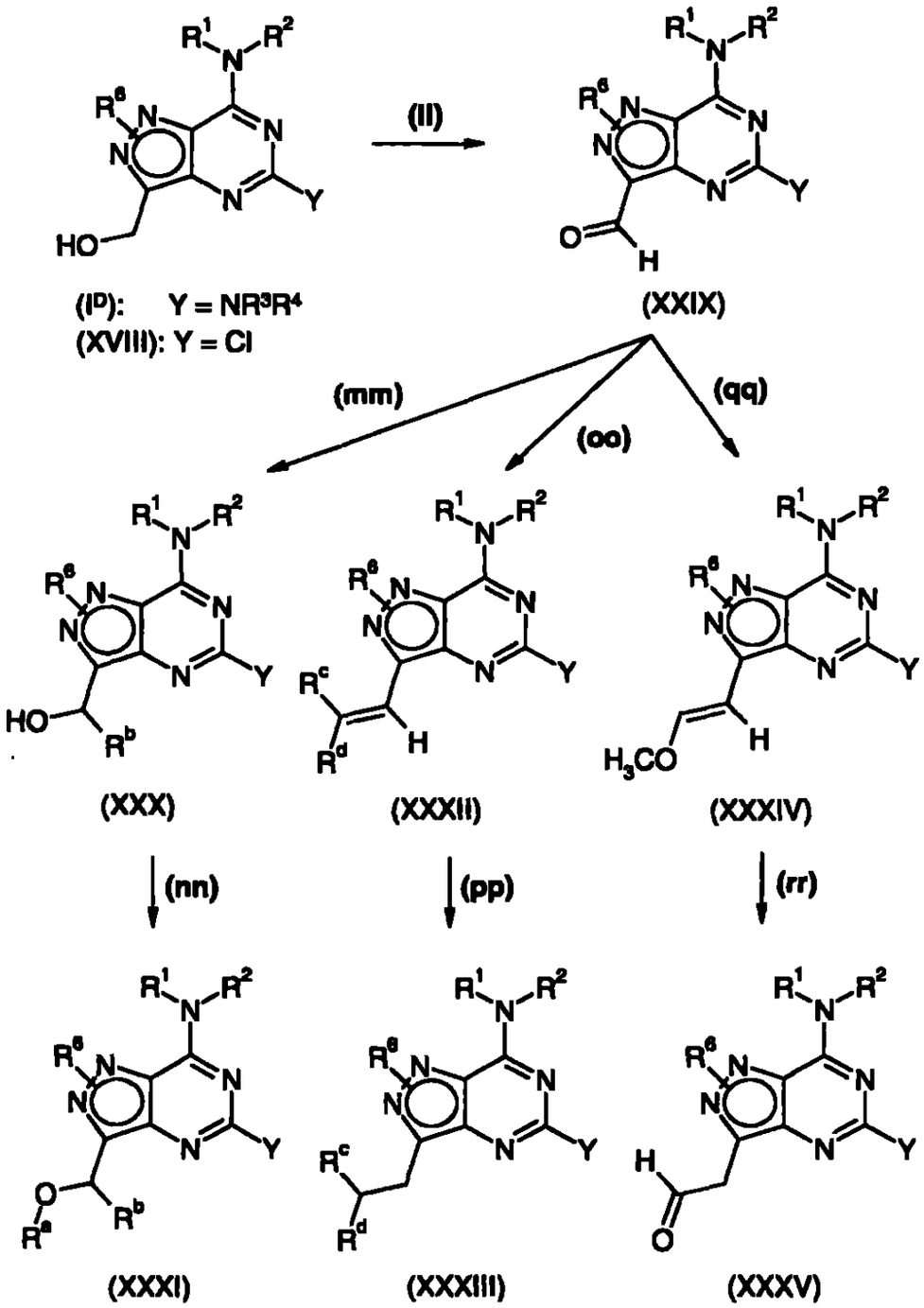
Etapa (kk)

Los compuestos de fórmula (XXVIII) se desprotegen para proporcionar los alcoholes primarios de fórmula (XVIII) usando las condiciones apropiadas. Cuando PG es un grupo trialquilsililo se puede retirar mediante tratamiento con una sal fluoruro, tal como fluoruro de tetrabutilamonio, o con cloruro de hidrógeno en metanol. Preferiblemente, cuando PG es un grupo *terc*-

butildimetilsililo se retira mediante tratamiento con 2 equivalentes de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 18 horas, o con cloruro de hidrógeno en metanol a temperatura ambiente durante 18 horas.

8. Los alcoholes de fórmula (XVIII) e (I^D) se pueden oxidar a los aldehídos correspondientes de fórmula (XXIX), que son intermedios particularmente versátiles en la preparación de los compuestos de fórmula (I). Algunas transformaciones representativas se muestran en el esquema 8. Salvo que se indique otra cosa, en los esquemas 8 a 11 Y es bien Cl o $-NR^3R^4$, y puede ser preferiblemente Cl.

Esquema 8


(II)
(I^D): Y = NR^3R^4
(XVIII): Y = Cl
(XXIX)
(mm)
(oo)
(qq)
(XXX)
(XXXII)
(XXXIV)
(nn)
(pp)
(rr)
(XXXI)
(XXXIII)
(XXXV)

Etapa (ll)

La oxidación de los alcoholes de fórmula (XIX) se puede lograr usando un reactivo de cromo (VI) tal como clorocromato de piridinio, un reactivo de dimetilsulfóxido activado como en el protocolo de oxidación de Swern, un reactivo de yodo hipervalente tal como el peryodinano de Dess – Martin, o una combinación de *N*-metilformolina-*N*-óxido y perrutenato de tetra-n-propilamonio en un disolvente adecuado a una temperatura de entre 0°C y temperatura ambiente. Los disolventes adecuados incluyen diclorometano.

Un reactivo preferido es el peryodinano de Dess – Matin.

En principio, los aldehídos de fórmula (XXIX) también se pueden preparar a partir de los ésteres correspondientes mediante reducción con DIBAL a baja temperatura, pero en la práctica es muy difícil parar la reducción en la fase de aldehído, y el alcohol primario es generalmente el producto principal.

Etapa (mm)

La reacción de los aldehídos de fórmula (XXIX) con un reactivo de Grignard R^bMgHal, en el que R^b es un grupo alquilo o cicloalquilo y Hal es Cl, Br o I, o con un reactivo organolítico R^bLi, proporciona los alcoholes secundarios de fórmula (XXX).

Los compuestos de fórmula (XXX) en la que Y es NR^3R^4 son ellos mismos los compuestos de fórmula (I) en la que R^5 es alquilo sustituido con un grupo hidroxilo.

Etapa (nn)

Los compuestos de fórmula (XXX) se pueden llevar a cabo como se ha descrito en la parte 5 anterior para los análogos de alcoholes primarios. Por

ejemplo, se pueden alquilar para proporcionar los compuestos de fórmula (XXXI) siguiendo los procedimientos descritos en la parte 5, etapas (x) e (y), o la parte 5, etapa (z), anteriores.

Otra posibilidad, no ilustrada en el esquema 8, es oxidar el alcohol secundario usando los procedimientos de la etapa (ll) para obtener una cetona, que puede después elaborarse de una manera análoga a la de los aldehídos de fórmula (XXIX).

Etapa (oo)

Usando la metodología de la reacción de Wittig, los aldehídos de fórmula (XXIX) se pueden tratar con un reactivo fosforano $Ph_3P:C(R^c)R^d$, en el que R^c y R^d son hidrógeno, alquilo o cicloalquilo, para proporcionar los compuestos de fórmula (XXXII), en la que hay un doble enlace adyacente al núcleo de la pirazolopirimidina.

Los compuestos análogos también se pueden preparar a partir de los alcoholes de fórmula (XXX) en la que R^a es $CH(R^c)R^d$ mediante deshidratación catalizada por un ácido, o mediante eliminación catalizada por una base a partir del cloruro o mesilato correspondiente.

Etapa (pp)

Si no se requiere en el producto final, el doble enlace en los compuestos de fórmula (XXXII) se puede reducir mediante hidrogenación catalítica.

Etapa (qq)

El uso de (metoximetilen)trifenilfosforano en la reacción de Wittig de la etapa (oo) proporciona los éteres enólicos de fórmula (XXXIV).

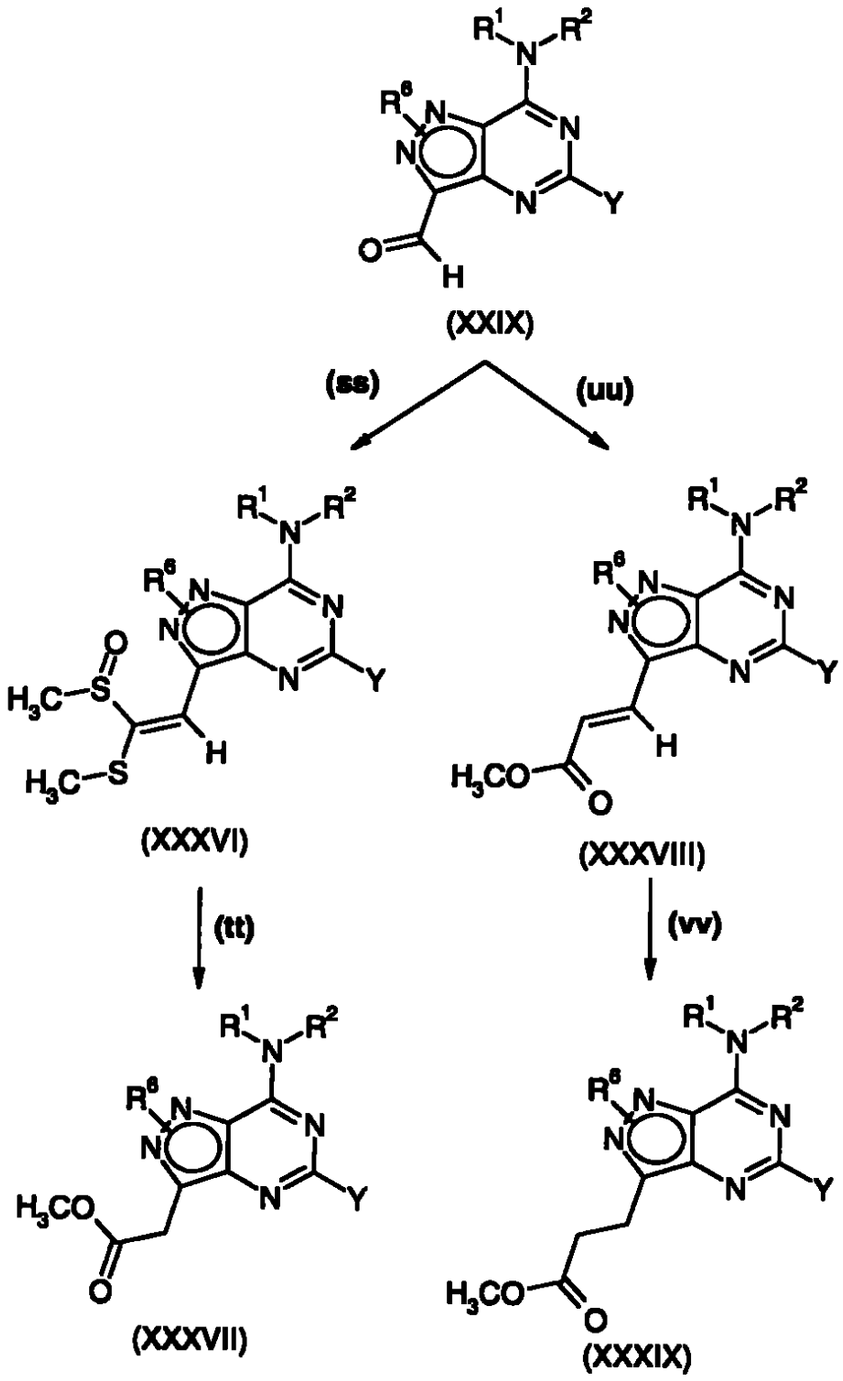
Etapa (rr)

Los éteres enólicos de fórmula (XXXIV) se pueden hidrolizar en una

solución ácida para proporcionar los aldehídos de fórmula (XXXV). Después éstos se elaboran de la misma forma como se ha descrito anteriormente para los aldehídos de fórmula (XXIX).

9. Los aldehídos de fórmula (XXIX) también se pueden homologar para proporcionar ésteres, como se ilustra en el esquema 9. Después los ésteres así obtenidos se elaboran para proporcionar los compuestos de fórmula (I) siguiendo los procedimientos esbozados en la parte 5 y 8 anteriores.

Esquema 9



Etapa (ss)

Los aldehídos de fórmula (XXIX) se tratan con metilmercaptometilsulfóxido de metilo ($CH_3SCH_2S(CO)CH_3$) y en triton B en tetrahidrofurano para proporcionar los intermedios de fórmula (XXXVI).

Etapa (tt)

Los intermedios de fórmula (XXXVI) se tratan con metanol y cloruro de acetilo para proporcionar el éster de fórmula (XXXVII).

Etapa (uu)

Los aldehídos de fórmula (XXIX) se pueden convertir en el éster de acrilato de fórmula (XXXVIII) mediante reacción con un reactivo de fósforo siguiendo los protocolos de las reacciones de Wittig, Horner o Wadsworth – Horner – Emmons. El reactivo se prepara tratando una sal de trifenilfosfonio $Ph_3P^+CH_2CO_2CH_3.X^-$ (Wittig), un óxido de fosfina $Ph_2P(O)CH_2CO_2CH_3$ (Horner), o un fosfonato $(EtO)_2P(O)CH_2CO_2CH_3$ (Wadsworth – Horner – Emmons), con una base tal como butilitio, una dialquilamiduro de litio o un alcóxido de metal alcalino, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

El procedimiento no se limita a la preparación de los ésteres de acrilato α-no sustituidos. El uso de un reactivo de fósforo alquil-sustituido tal como $Ph_3P^+CH(R)CO_2CH_3.X^-$ o el óxido de fosfina o fosfonato equivalente, en el que R es alquilo, proporciona acceso al correspondiente derivado de α-alquilacrilato.

La conversión de los aldehídos de fórmula (XXIX) en ésteres de acrilato de fórmula (XXXVIII) también se puede lograr mediante la reacción con un derivado de malonato siguiendo el procedimiento de condensación de Knoevenagel.

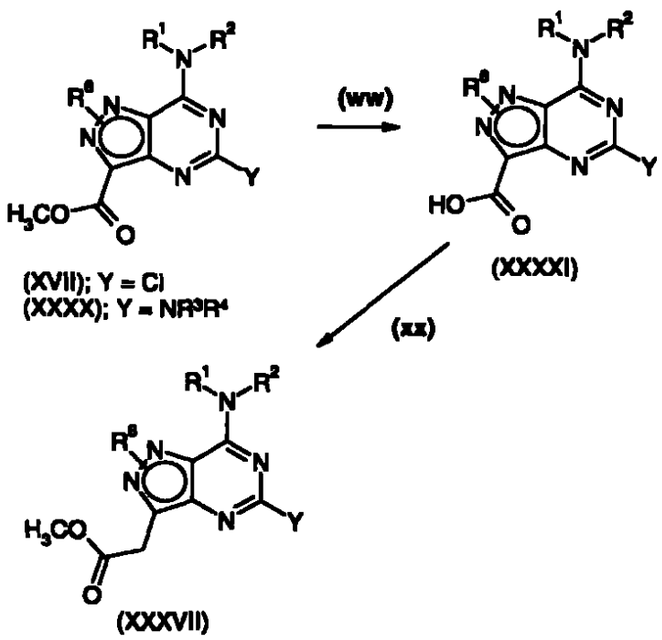
Etapa (vv)

La reducción del doble enlace carbono – carbono de (XXXVIII) para proporcionar los compuestos de fórmula (XXXIX) se puede lograr mediante hidrogenación catalítica usando hidrógeno molecular en presencia de un catalizador de metal de transición tal como paladio, platino o níquel.

Los acrilatos de fórmula (XXXVIII) también se pueden tratar con reactivos de alquilcobre para proporcionar los análogos de los compuestos de fórmula (XXXIX) en la que un sustituyente alquilo se introduce sobre el átomo de carbono adyacente al sistema de anillo de pirazolopirimidina, o con un iluro de sulfonio o un equivalente de carbeno para proporcionar un derivado de 2-(pirazolopirimidinil)ciclopropano-1-carboxilato.

10. Los ésteres homologados de fórmula (XXXVII) también se pueden preparar mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 10.

Esquema 10



Etapa (ww)

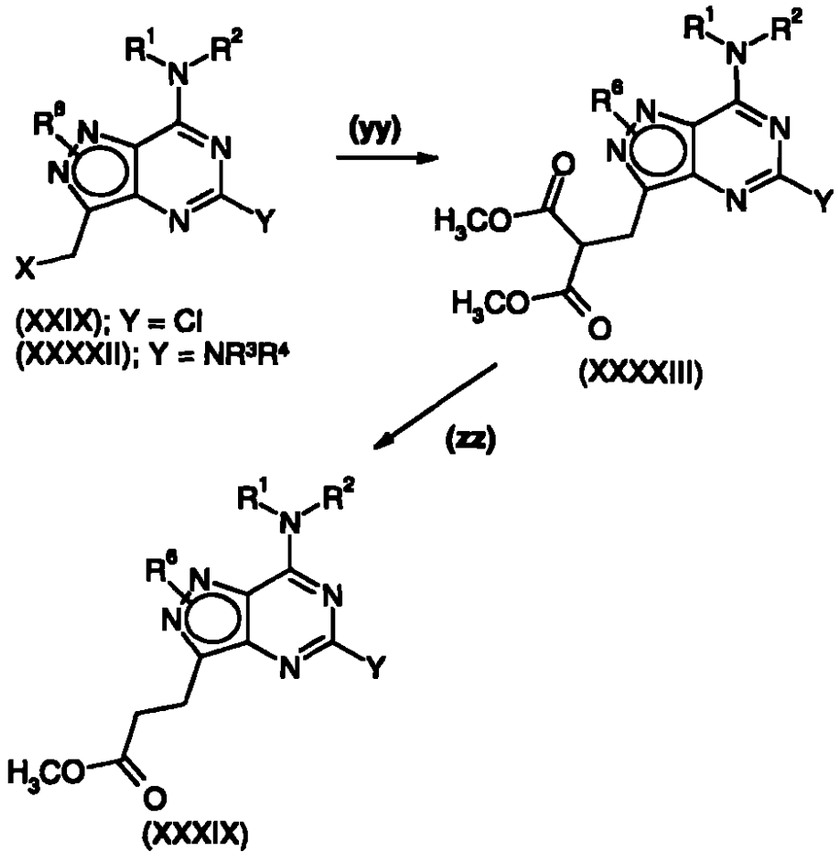
Los ésteres metílicos de fórmulas (XVII) y (XXXX) se pueden hidrolizar para proporcionar los ácidos de fórmula (XXXXI) siguiendo los procedimientos de la parte 2, etapa (n), anterior. (Los ésteres de fórmula (XXXX) se pueden obtener a partir de los ésteres de fórmula (XVII) siguiendo los procedimientos de la parte 1, etapa (a) anteriormente.)

Etapa (xx)

Los ácidos de fórmula (XXXXI) se pueden homologar siguiendo los procedimientos de la reacción de Arndt – Eistert. El ácido carboxílico se convierte en un intermedio de reactivo tal como el cloruro de ácido (mediante la reacción con cloruro de oxalilo) o una mezcla de anhídridos (mediante la reacción con cloroformiato de isobutilo). El intermedio se hace reaccionar con diazometano para proporcionar una α-diazocetona. Ésta se trata con óxido de plata en presencia de metanol para proporcionar el éster homologado de fórmula (XXXVII).

11. Los ésteres homologados de fórmula (XXXIX) también se pueden preparar mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 11.

Esquema 11



Etapa (yy)

Los cloruros de las fórmulas (XXIX) y (XXXXII) se hacen reaccionar con un malonato de dialquilo $(CH_3O_2C)_2CH_2$ y una base en un disolvente adecuado. Típicamente, la base es un alcóxido de metal alcalino tal como etóxido sódico o *terc*-butóxido potásico, y el disolvente es un alcohol tal como metanol o etanol, o un éter tal como tetrahidrofurano. Preferiblemente la base y el disolvente se eligen de manera que se minimice la transesterificación con el reactivo de malonato y el intermedio (XXXXIII).

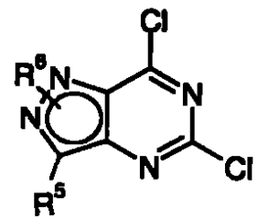
El procedimiento se puede extender a malonatos sustituidos $(CH_3O_2C)_2CHR$, en los que R es un grupo alquilo. Esto proporciona acceso a los compuestos análogos a (XXXIX) en el que el grupo R es un sustituyente en el átomo de carbono adyacente al grupo R^AO_2C. Estos compuestos también se pueden preparar alquilando el intermedio (XXXXIII) con R-Br o R-I en presencia de una base de alcóxido de metal alcalino.

Etapa (zz)

Después el intermedio (XXXXIII) se descarboxila para proporcionar el producto (XXXIX). Esto se puede lograr mediante hidrólisis selectiva usando un equivalente de un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico, seguido de acidificación, o mediante cualquier otro procedimiento conocido en la técnica.

Los compuestos siguientes forman aspectos adicionales de la presente invención:

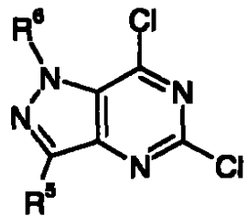
Un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

en la que R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente.

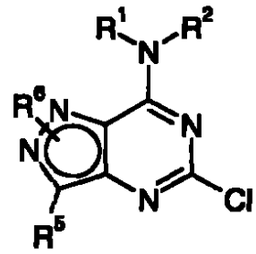
Se prefiere un compuesto de fórmula (VII^A)



(VII^A)

en la que R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente.

Un compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

en la que R^1, R^2, R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente.

Se prefiere un compuesto de fórmula (VIII^A)



(VIII^A)

en la que R^1, R^2, R^5 y R^6 son como se han definido anteriormente.

La invención además se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de punto de fusión

de Gallenkamp usando tubos de capilares de vidrio y están sin corregir. Salvo que se indique otra cosa todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno, usando disolventes anhidros disponibles comercialmente. Las reacciones realizadas bajo irradiación por microondas se llevaron a cabo usando una máquina de Emrys Creator (Personal Chemistry Ltd.) con una potencia de salida de 15 a 300 W a 2,45 GHz. 'Amoníaco 0,88' se refiere a solución acuosa de amoníaco comercialmente disponible de 0,88 de peso específico. La cromatografía en capa fina se realizó sobre placas de gel de sílice pre-recubiertas con vidrio por la parte trasera de Merck (60 F254), y la cromatografía en columna sobre gel de sílice se llevaron a cabo usando gel de sílice de 40 – 63 µm (gel de sílice 60 de Merck). La cromatografía de intercambio iónico se realizó usando la resina de intercambio iónico especificada que se ha prelavado con agua desionizada. Los espectros de RMN se midieron en un espectrómetro Varian Inova 300, Varian Inova 400, o Varian Mercury 400 en los disolventes especificados. En los espectros de RMN, solamente se indican los protones no intercambiables que aparecen distintos de los picos del disolvente. Los espectros de masas de baja resolución se registraron en bien un Fisons Trio 1000, usando ionización positiva por termopulverización, o un Finnigan Navigator, usando ionización positiva o negativa por termopulverización. Los espectros de masas de alta resolución se registraron en un Bruker Apex II FT – MS usando ionización positiva por electropulverización. Los análisis de combustión se llevaron a cabo mediante Exeter Analytical Reino Unido Ltd., Uxbridge, Middlesex. Las rotaciones ópticas se determinaron a 25°C usando un polarímetro Perkin Elmer 341 usando los disolventes y las concentraciones especificadas. Los compuestos de los

ejemplos designados como isómeros ópticos (+) o (-) se atribuyen basándose en el signo de la rotación óptica cuando se determina en un disolvente adecuado.

Abreviaturas y definiciones

Arbocel ™	Agente de filtración, de J. Rettenmaier y Sohne, Alemania
Amberlyst® 15	Resina de intercambio iónico, disponible de Aldrich Chemical Company
IQPA	Ionización química a presión atmosférica
atm	Presión en atmósferas (1 atm = 760 Torr = 101,3 kPa)
Biotage ™	Cromatografía realizada usando cartucho de gel de sílice Flash 75, de Biotage, Reino Unido
BOC	Grupo *terc*-butoxicarbonilo
a	ancho
c	Concentración usada para mediciones de rotación óptica en g por 100 ml (1 mg/ml es *c* 0,10)
cat	Catalítico
d	doblete
dd	doblete de dobletes
Degusa ®	10% en peso de paladio sobre carbono activado, degusta tipo E101 disponible de Aldrich Chemical Company
Develosil	suministrado por Phenomenex – fabricado por Nomura Chemical

Combi-RP C_{30}	Un compuesto de partículas de sílice esféricas (tamaño 3 µm o 5 µm)
Columna hplc	que tiene una superficie unida químicamente de cadenas C30. Estas partículas se envasan en columnas de acero inoxidable de dimensiones de 2 cm de diámetro interno y 25 cm de longitud
Dowex®	resina de intercambio iónico, de Aldrich Chemical Company
ee	exceso enantiomérico
EMAR	espectrometría de masas de alta resolución (ionización por electropulverización de barrido positivo)
Hyflo ™	Hyflo supercel®, de Aldrich Chemical Company
liq	líquido
EMBR	espectrometría de masas de baja resolución (ionización por electropulverización o termopulverización de barrido positivo)
EMBR (ES^-)	espectrometría de masas de baja resolución (barrido negativo de ionización por electropulverización)
m	multiplete
m/z	pico de espectro de masas
gel MCI™	polímero de alta porosidad, CHP20P 75 – 150 µm, de Mitsubishi Chemical Corporation
Columna de hplc	Suministrado por Phenomenex. Compuesto de

de Luna C18	partículas esféricas de sílice (tamaño 5 µm o 10 µm)
de Phenomenex	que tienen una superficie unida químicamente de cadenas C18. Estas partículas se envasan en una columna de acero inoxidable de dimensiones de 2,1 cm de diámetro interno y 25 cm de longitud.
psi	libras por pulgada cuadrada (1 psi = 6,9 kPa)
c	cuartete
R_f	factor de retención sobre TLC
s	singlete
Sep-Pak®	cartucho de gel de sílice de C_{18} de fase inversa, Waters Corporation
t	triplete
TLC	Cromatografía en capa fina
δ	desplazamiento químico

Salvo que se indique otra cosa en esta memoria descriptiva:

PyBOP® significa hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio;

PyBrOP® significa hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio;

CDI dignifica N,N'-carbonildiimidazol;

WSCDI significa clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;

Reactivo de Mukaiyama significa yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio;

DCC significa N,N'diciclohexilcarbodiimida;

HOAT significa 1-hidroxi-7-azabenzotriazol;

HOBT significa hidrato de 1-hidroxibenzotriazol;

Base de Hünig significa *N*-etildiisopropilamina;

Et_3N significa trietilamina;

NMM significa *N*-metilmorfolina;

NMP significa 1-metil-2-pirrolidinona;

DMAP significa 4-dimetilaminopiridina;

NMO significa N-óxido de 4-metilmorfolina;

KHMDS significa bis(trimetilsilil)amiduro de potasio;

NaHMDS significa bis(trimetilsilil)amiduro de sodio;

DIAD significa azodicarboxilato de diisopropilo;

DEAD significa azodicarboxilato de dietilo;

DIBAL significa hidruro de diisobutilaluminio;

Peryodinano de Dess - Martin significa 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona;

TBDMS-Cl significa *terc*-butildimetilclorosilano;

TMS-Cl significa clorotrimetilsilano;

BOC significa *terc*-butoxicarbonilo;

CBz significa benciloxicarbonilo;

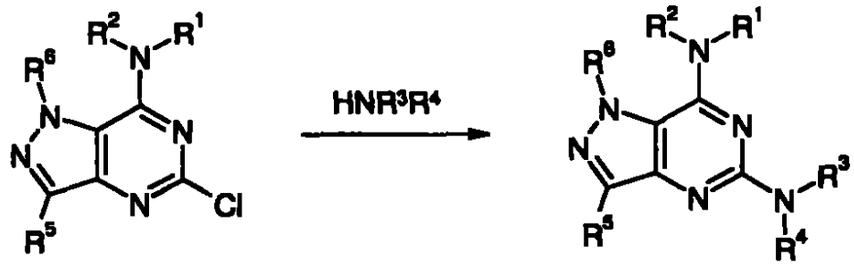
MeOH significa metanol, ETOH significa etanol, y EtOAc significa acetato de etilo;

THF significa tetrahidrofurano, DMSO significa dimetilsulfóxido, y DCM significa diclorometano; DMF significa *N,N*-dimetilformamida;

AcOH significa ácido acético, TFA significa ácido trifluoroacético.

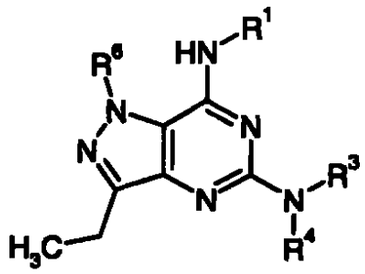
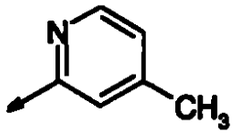
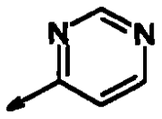
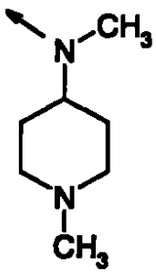
Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la fórmula (I):

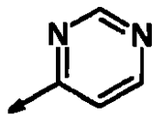
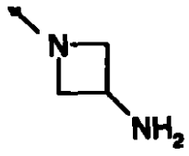
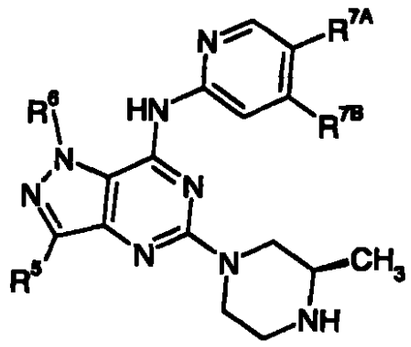
Ejemplos 1 - 28



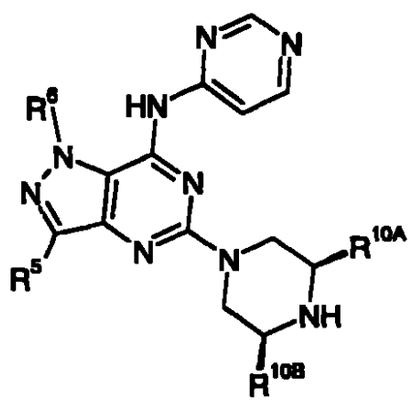
Una solución del monocloruro requerido (véase las preparaciones 68, 70 – 72, 85, 86 y 90) (1 eq), la amina NHR^3R^4 requerida (5 eq) y *N*-etildiisopropilamina (5 eq) en dimetilsulfóxido (3 – 4 $mL.mmol^{-1}$) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 120°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los compuestos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:acetato de etilo,diclorometano:metanol o pentano:acetato de etilo como disolventes.

Los compuestos siguientes se fabricaron mediante el procedimiento descrito anteriormente:

Ej.	
	
1	R^1 =  ; $-NR^3R^4 = -NHCH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,33 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,84 (t, 2H), 4,65 (s a, 2H), 6,92 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,39 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 342, $[MH]^+$
2	R^1 =  ; $-NR^3R^4$ =  ; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,25 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,78 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,92 (c, 2H), 3,07 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,66 (c, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,62 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,08 (s, 1H). EMBR: m/z ES+ 440, $[MH]^+$

3	R^1 =  ; $-NR^3R^4$ =  ; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH$ ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,22 (t, 3H), 1,38 (t, 3H), 2,92 (c, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,92 (m, 3H), 4,42 (m, 2H), 4,63 (t, 2H), 8,43 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,85 (s, 1H) EMBR IQPA m/z 384, $[MH]^+$
4	 $R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$; R^{7A} = H; $R^{7B} = -CH_3$ ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,75 (t, 3H), 1,49 (d, 3H), 1,61 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,07 – 3,41 (m, 5H), 3,52 (t, 2H), 3,89 (t, 2H), 4,64 (t, 2H), 4,74 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 9,68 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 425, $[MH]^+$

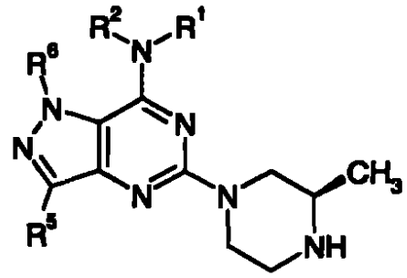
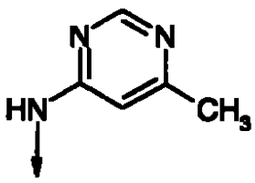
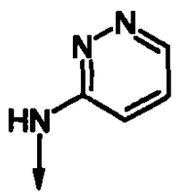
5	R^5 = -$CH(CH_3)_2$; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,02 (d, 3H), 1,33 (d, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,57 (s a, 2H), 6,91 (d, 1H), 8,03 (s a, 1H), 8,17 (d, 1H), 9,79 (a 1H). EMBR: m/z IQPA+ 425, $[MH]^+$
6	R^5 = -CH_3; R^6 = H; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,05 (d, 3H), 2,34 (d, 6H), 2,56 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,78 – 2,95 (m, 2H), 4,45 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,94 (s a, 1H), 12,23 (s a, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 339, $[MH]^+$
7	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,75 (t, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,62 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,65 (m 1H), 2,97 (m, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,51 (t, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,63 (m, 4H), 7,50 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 9,57 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 425, $[MH]^+$
8	R^5 = -$CH(CH_3)_2$; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,00 (d, 3H), 1,32 (d, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 4,33 (d a, 2H), 4,57 (s a, 2H), 7,62 (d, 1H), 8,00 (d a, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,67 (s a, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 425, $[MH]^+$
9	R^5 = -CH_3; R^6 = -$CH(CH_3)_2$; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,25 (d, 3H), 1,52 (d, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,73 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 4,59 (s a, 2H), 5,03 (s a, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,95 (s a, 1H), 8,16 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA + 381, $[MH]^+$

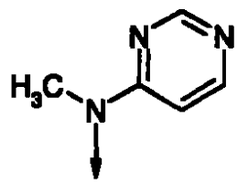
10	 R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_3OCH_3$; R^{10A} = -CH_3; R^{10B} = H ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,01 (d, 3H), 1,94 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,46 (d a, 1H), 2,66 (m a, 2H), 2,80 (m a, 1H), 2,92 (d a, 1H), 3,17 (m, 5H), 4,37 (d a, 2H), 4,43 (t, 2H), 7,85 (d a, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,81 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA + 398, $[MH]^+$
11	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$; R^{10A} = -CH_3; R^{10B} = H ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,25 (t, 3H), 1,34 (d, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,66 (c, 2H), 3,91 (t, 2H), 4,63 (m, 4H), 8,13 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 10,13 (s a, 1H). EMBR: m/z ES+ 398, $[MH]^+$
12	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$; R^{10A} = H ; R^{10B} = -CH_3 ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,25 (t, 3H), 1,40 (d, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,01 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,66 (c, 2H), 3,91 (t, 2H), 4,63 (m, 4H), 8,13 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 10,15 (s a, 1H). EMBR: m/z ES+ 398, $[MH]^+$

13	R^5 = -CH_3; R^9 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$; R^{10A} = - $CH(CH_3)_2$; R^{10B} = H ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,12 (m, 1H), 1,18 (m, 6H), 1,26 (t, 3H), 2,10 (m a, 1H), 2,47 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,91 (t, 2H), 4,64 (t, 2H), 4,70 – 4,86 (m a, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 10,17 (s a, 1H). EMBR: m/z ES+ 426, $[MH]^+$
14	R^5 = -CH_3; R^9 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$; R^{10A} = H; R^{10B} = -$CH(CH_3)_2$ ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,08 (m, 1H), 1,18 (m, 6H), 1,26 (t, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,91 (t, 2H), 4,64 (t, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 10,20 (s a, 1H). EMBR: m/z ES+ 426, $[MH]^+$
15	R^5 = -CH_2CH_3; R^9 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$; R^{10A} = -CH_3; R^{10B} = H ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,26 (t, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,39 (t, 3H), 2,78 – 3,02 (m a, 7H), 3,66 (c, 2H), 3,91 (t, 2H), 4,62 (m, 4H), 8,15 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 10,13 (s a, 1H). EMBR: m/z ES+ 412, $[MH]^+$
16	R^5 = -CH_2CH_3; R^9 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$; R^{10A} = H; R^{10B} = -CH_3 ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,26 (t, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,39 (t, 3H), 2,78 – 3,02 (m a, 7H), 3,66 (c, 2H), 3,91 (t, 2H), 4,62 (m, 4H), 8,15 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 10,13 (s a, 1H). EMBR: m/z ES+ 412, $[MH]^+$
17	R^5 = -CH_2CH_3; R^9 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$; R^{10A} = -$CH(CH_3)_2$; R^{10B} = H ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,21 (d, 6H), 1,27 (t, 3H), 1,39 (t, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,69 (m, 4H), 3,93 (t, 2H), 4,66 (t, 2H), 4,84 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,91 (s, 1H), 10,46 (s a, 1H). EMBR: m/z ES+ 440, $[MH]^+$

18	R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$; R^{10A} = H; R^{10B} = -$CH(CH_3)_2$ ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,08 (d, 6H), 1,21 (t, 3H), 1,39 (t, 3H), 2,90 (m, 4H), 3,11 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,61 (m, 3H), 4,78 (d a, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 10,12 (s a, 1H). EMBR: m/z ES+ 440, $[MH]^+$
19	R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$; R^{10A} = -CH_2CH_3; R^{10B} = H ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,16 (t, 3H), 1,25 (m, 5H), 1,39 (t, 3H), 2,91 (c, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 4,65 (t, 2H), 4,77 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 10,23 (s a, 1H). EMBR: m/z ES+ 426, $[MH]^+$
20	R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$; R^{10A} = -CH_3; R^{10B} = H ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,04 (d, 6H), 1,33 (d, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,08 – 3,11 (m, 2H), 3,30 – 3,40 (m, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,75 (t, 2H), 4,55 (d, 2H), 4,61 (m, 2H), 8,08 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,30 (a 1H), 9,54 (a, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 412, $[MH]^+$
21	R^5 = H; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$; R^{10A} = -CH_3; R^{10B} = H ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,05 (t, 3H), 1,32 (d, 3H), 3,03 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,35 (m, 3H), 3,47 (c, 2H), 3,79 (t, 2H), 4,50 (m, 2H), 4,73 (t, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,72 (d 1H), 9,01 (s, 1H), 9,40 (s a, 1H), 9,52 (s a, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 384, $[MH]^+$
22	R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$; R^{10A} = -CH_3; R^{10B} = -CH_3 ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,18 (d, 6H), 1,22 (t, 3H), 1,36 (t, 3H), 2,53 (t, 2H), 2,89 (m, 4H), 3,65 (c, 2H), 3,88 (m, 2H), 4,63 (m, 4H), 8,20 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,79 (s, 1H). EMBR: m/z ES+ 426, $[MH]^+$

23	$R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$; $R^{10A} = -CH_3$; $R^{10B} = H$ ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,76 (t, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,63 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,59 (m, 2H), 4,65 (t, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,79 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 412, $[MH]^+$
24	$R^5 = -CH_3$; $R^6 = -CH(CH_3)_2$; $R^{10A} = -CH_3$; $R^{10B} = H$ ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,18 (d, 3H), 1,47 (dd, 6H), 2,43 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 4,50 (s a, 2H), 5,00 (a, 1H), 7,88 (s a, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,79 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 368, $[MH]^+$
25[A]	$R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_3OCH_2CH_3$; $R^{10A} = -CH_3$; $R^{10B} = H$ ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,96 (t, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,88 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,94 – 3,20 (m a, 3H), 3,23 – 3,42 (m a, 6H), 4,44 – 4,59 (m a, 4H), 7,81 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,95 (s, 1H). EMBR IQPA m/z 412, $[MH]^+$

26	  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,20 (m, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,64 (c, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,58 (d, 2H), 4,64 (t, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,67 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 412, $[MH]^+$
27	 ; R^5 = -$(CH_2)_2CH_3$; R^6 = -CH_3 ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,92 (t, 3H), 0,99 (d, 3H), 1,72 (c, 2H), 2,38 (t a, 1H), 2,63 (d a, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,88 (d a, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,24 (d a, 2H), 7,66 (m, 1H), 8,01 (d a, 1H), 8,82 (s a, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 368, $[MH]^+$

28	$-NR^1R^2 =$  ; $R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,97 (t, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,41 (t, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,91 (m, 4H), 3,10 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,48 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,97 (t, 2H), 4,59 (t, 2H), 6,39 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,77 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 426, $[MH]^+$

A = los productos se disolvieron en diclorometano, y se trataron con HCl étereo, después se evaporaron a vacío para proporcionar las sales de HCl.

Notas para los ejemplos 1 – 28

Ejemplo 3: acetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo usado como amina NHR^3R^4. El producto se trató con 9 eq de ácido trifluoroacético en diclorometano suficiente para lograr la solución, y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío para producir la sal trifluoroacetato del compuesto mostrado.

Ejemplos 13 y 17: (*2R*)-2-isopropilpiperazina (documento WO 01/32646, pg. 19, descripción 54) usada como amina NHR^3R^4.

Ejemplos 14 y 18: (*2S*)-2-isopropilpiperazina (documento US 6432957, pg. 29, descripción 65) usada como amina NHR^3R^4.

Ejemplos 19: (*2R*)-2-etilpiperazina (preparación 124) usada como amina NHR^3R^4.

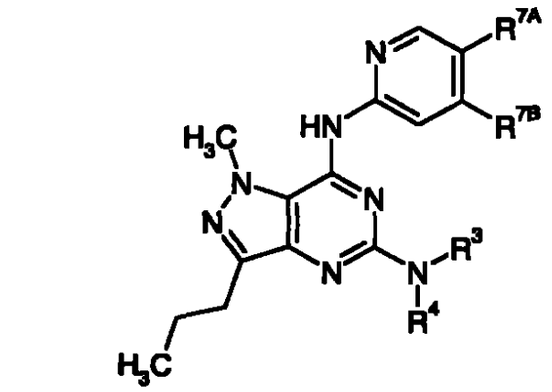
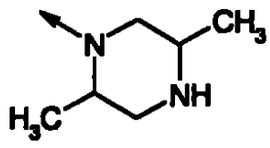
Ejemplos 29 – 90



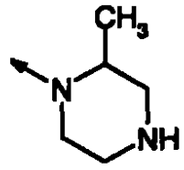
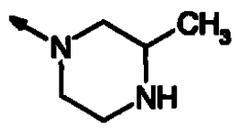
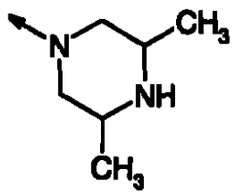
Una solución del monocloruro requerido (véanse las preparaciones 60, 66, 67, 69, 83, 84, 86 – 89) (1 eq.), y *N*-etildiisopropilamina (5 eq) en dimetilsulfóxido (3,5 – 4 mL.mmol^{-1}) se añadió a la solución de la amina apropiada (NHR^3R^4) o amina protegida con BOC (2 – 4 eq), lavando con dimetilsulfóxido según se requiera. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó hasta 120°C durante 18 horas y la mezcla enfriada se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano:acetonitrilo:metanol, o mediante HPLC usando una columna de Develosil Combi-RP C_{30}, y metanol:agua:dietilamina como eluyente, para producir el compuesto del título.

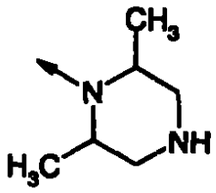
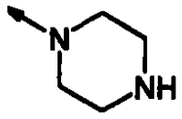
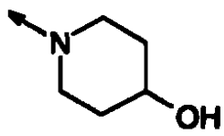
Cuando se requirió la desprotección de la amina los productos brutos se trataron bien con una solución de ácido trifluoroacético:diclorometano (20:80 a 50:50 por volumen) y la reacción se agitó durante 6 horas o se disolvieron en diclorometano y se trataron con una solución de HCl en éter, a temperatura ambiente durante 18 horas. Después las soluciones se evaporaron a vacío y se purificaron cada una mediante cromatografía en columna sobre del de sílice usando diclorometano:metanol: amoníaco 0,88 como eluyente, o mediante

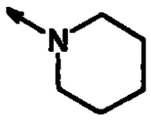
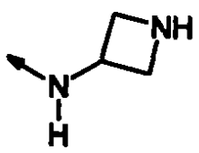
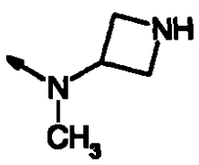
HPLC usando una columna Phenomenex Luna C18 2 x 15 cm 5 µm usando un gradiente de elución de 0,1% de ácido trifluoroacético:acetonitrilo para proporcionar la sal trifluoroacetato del compuesto del título (B).

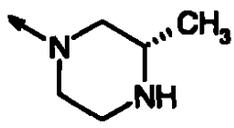
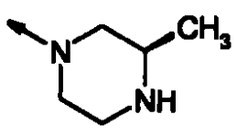
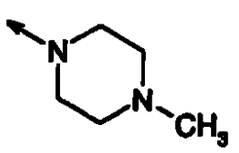
Ej	  ; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H
29[A]	^{1}H RMN (D_2O, 400 MHz) δ: 0,77 (t, 3H), 1,21 (d, 6H), 1,57 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,70 (t, 2H), 3,06 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,09 (s, 1H). EMBR: m/z ES+ 395, $[MH]^+$

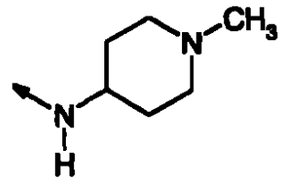
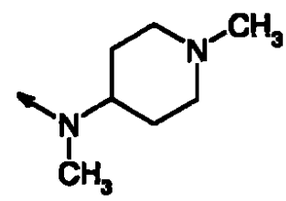
5

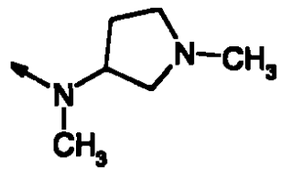
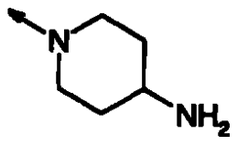
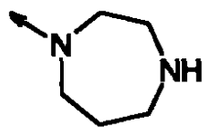
30[A]	 ; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H ^{1}H RMN (D_2O, 400 MHz) δ: 0,77 (t, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,57 (c, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,68 (t, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,35 (m, 3H), 4,08 (s, 3H), 4,29 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,06 (s, 1H). EMBR: m/z ES+ 381, $[MH]^+$
31[A]	 ; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H ^{1}H RMN (D_2O, 400 MHz) δ: 0,77 (t, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,58 (c, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,68 (t, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,35 (m, 3H), 4,08 (s, 3H), 4,29 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,05 (s, 1H). EMBR: m/z ES+ 381, $[MH]^+$
32[A]	 ; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H ^{1}H RMN (D_2O, 400 MHz) δ: 0,78 (t, 3H), 1,21 (d, 6H), 1,56 (c, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,68 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 3,28 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,39 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,05 (m, 1H). EMBR: IQPA+ m/z 395 $[MH]^+$

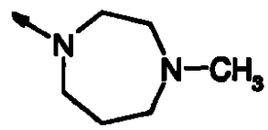
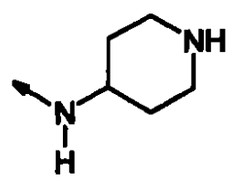
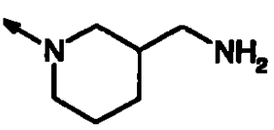
33[A]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,89 (t, 3H), 1,28 (d, 6H), 1,71 (c, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,76 (t, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 4,14 (m, 3H), 4,60 (m, 2H), 8,08 (m, 1H). EM ES+ m/z 395 $[MH]^+$
34[A]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,94 (t, 3H), 1,72 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 4,25 (s, 3H), 7,95 (m, 2H), 8,21 (s, 1H). EM ES+ m/z 367 $[MH]^+$
35	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,97 (t, 3H), 1,52 (m, 2H), 1,77 (c, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,42 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 8,16 (m, 2H). EM ES+ m/z 382 $[MH]^+$

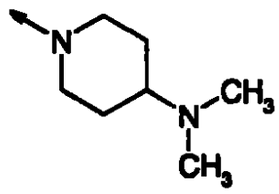
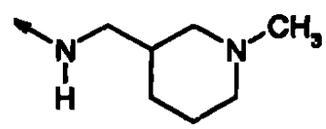
36	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,96 (t, 3H), 1,64 (m, 6H), 1,78 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 4,19 (s, 3H), 7,63 (m, 1H), 8,15 (m, 2H). EM ES+ m/z 366 $[MH]^+$
37	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H ^{1}H RMN (D_2O, 400 MHz) δ: 0,85 (t, 3H), 1,61 (c, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,57 (m, 1H), 2,69 (t, 2H), 3,08 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,40 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,99 (s, 1H). EM ES+ m/z 353 $[MH]^+$
38	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,93 (t, 3H), 1,66 (c, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 4,24 (s, 3H), 4,38 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 8,20 (m, 2H), 8,80 (m, 1H). EM ES+ m/z 367 $[MH]^+$

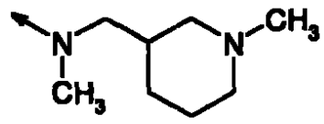
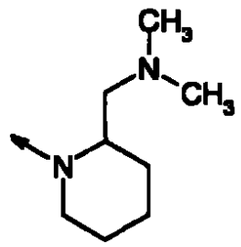
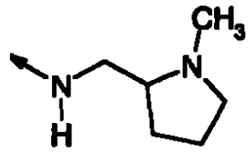
39	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,00 (t, 3H), 1,34 (d, 3H), 1,83 (c, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,84 (m, 3H), 3,01 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 4,27 (s, 3H), 4,67 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,24 (s, 1H). EMBR: m/z ES+ 381, $[MH]^+$
40	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,00 (t, 3H), 1,34 (d, 3H), 1,83 (c, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,84 (m, 3H), 3,01 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 4,27 (s, 3H), 4,67 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,24 (s a, 1H). EMBR: m/z ES+ 381, $[MH]^+$
41	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,00 (t, 3H), 1,82 (c, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,62 (m, 4H), 2,83 (t, 2H), 3,95 (m a, 4H), 4,27 (s a, 3H), 6,85 (s a, 1H), 7,50 (s a, 1H), 8,15 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H). EMBR: m/z ES+ 381, $[MH]^+$

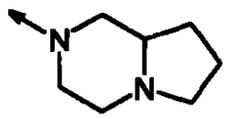
42[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,91 (t, 3H), 1,64 (m, 4H), 2,00 – 2,20 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,69 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 3,20 – 3,60 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 7,10 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,18 (d, 1H). EMBR: m/z ES+ 395, $[MH]^+$
43[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,93 (t, 3H), 1,51 (m, 1H), 1,71 (c, 2H), 1,92 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,45 (m, 5H), 4,19 (s, 3H), 4,60 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,18 (d, 1H). EMBR: m/z ES+ 409, $[MH]^+$

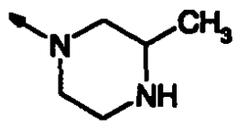
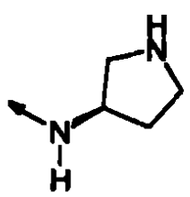
44[B]	$-NR^3R^4$ =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,94 (t, 3H), 1,72 (c, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,20 – 3,95 (complejo, 5H), 4,15 (s, 3H), 5,33 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,19 (d, 1H). EMBR: m/z ES+ 395, $[MH]^+$
45[B]	$-NR^3R^4$ =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$ ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,92 (t, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 3,23 (m, 3H), 3,50 (m, 2H), 4,31 (s, 3H), 4,55 (m, 1H), 7,16 (s a, 1H), 7,69 (s a, 1H), 8,13 (s a, 1H). EMBR: m/z ES+ 381, $[MH]^+$
46[B]	$-NR^3R^4$ =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$ ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,95 (t, 3H), 1,72 (c, 2H), 2,06 (m a, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,82 (t, 2H), 3,31 (m a, 2H), 3,48 (m a, 2H), 3,92 (m a, 2H), 4,15 (m a, 2H), 4,27 (s, 3H), 7,07 (s a, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,04 (s, 1H). EMBR: m/z ES+ 381, $[MH]^+$

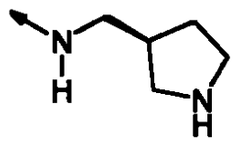
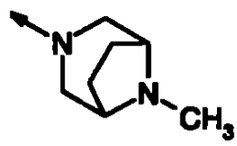
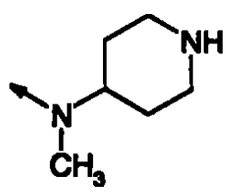
47[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,92 (t, 3H), 1,70 (c, 2H), 2,17 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,24 – 3,75 (complejo, 8H), 4,17 (s, 3H), 7,01 (s a, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,18 (d, 1H). EMBR: m/z ES+ 395, $[MH]^+$
48[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H RMN ($CDCL_3$, 400 MHz) δ: 0,95 (t, 3H), 1,65 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,45 – 2,5 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 4,30 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 8,20 (m, 1H). EMAR: 381, $[MH]^+$
49[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,93 (t, 3H), 1,30 – 1,95 (m, 7H), 2,40 (s, 3H), 2,74 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,25 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,83 (s a, 1H), 8,19 (d, 1H). EMAR: m/z ES+ 395, $[MH]^+$
50[B]	R^3 = -$(CH_2)_2NHCH_3$; R^4 = H; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,92 (t, 3H), 1,65 (c, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,70 (t, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,60 (m, 2H) 4,21 (s, 3H), 7,10 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,19 (d, 1H). EMAR: 355, $[MH]^+$

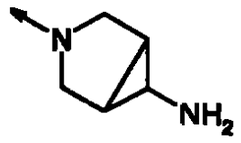
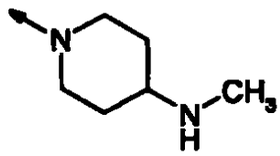
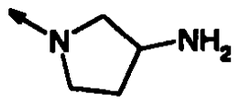
51[B]	$R^3 = -(CH_2)_3NH_2$; $R^4 = H$; $R^{7A} = H$; $R^{7B} = -CH_3$ ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,91 (t, 3H), 1,64 (c, 2H), 1,86 (t, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,69 (t, 2H), 2,85 (m a, 2H), 3,43 (m a, 2H) 4,21 (s, 3H), 7,09 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,18 (d, 1H). EMAR: 355, $[MH]^+$
52[B]	$-NR^3R^4 =$  ; $R^{7A} = H$; $R^{7B} = -CH_3$ ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,93 (t, 3H), 1,59 (c, 2H), 1,72 (c, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,75 (m, 8H), 2,92 (m, 2H) 3,42 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,68 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,18 (d, 1H). EMAR: 409, $[MH]^+$
53[B]	$-NR^3R^4 =$  ; $R^{7A} = H$; $R^{7B} = -CH_3$ ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,92 (t, 3H), 1,09 (m, 1H), 1,55 – 1,90 (m, 5H), 2,10 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,20 – 3,60 (complejo, 4H), 4,22 (s, 3H), 7,12 (d, 1H), 7,88 (s a, 1H), 8,18 (d, 1H). EMBR ES+ m/z 409, $[MH]^+$

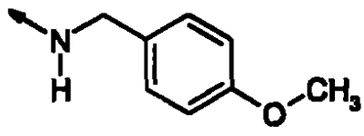
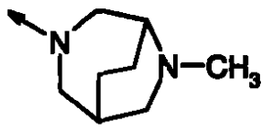
54[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,93 (t, 3H), 1,10 (m, 1H), 1,60 – 1,90 (m, 4H), 2,20 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,26 – 3,77 (m, 6H), 4,19 (s, 3H), 7,04 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,21 (d, 1H). EMBR ES+ m/z 423 $[MH]^+$
55[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,90 (t, 3H), 1,57 – 1,78 (m, 8H), 2,34 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 2,78 (s, 6H), 3,06 – 3,22 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,46 (s a, 1H), 5,19 (s a, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 8,18 (m, 1H). EMBR ES+ m/z 423 $[MH]^+$
56[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,93 (t, 3H), 1,66 (c, 2H), 1,74 – 2,40 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,71 (t, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,10 – 3,80 (m, 4H), 4,20 (s, 3H), 7,07 (m, 1H), 7,78 (s a, 1H), 8,18 (d, 1H). EMBR ES+ m/z 395 $[MH]^+$

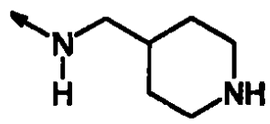
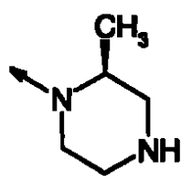
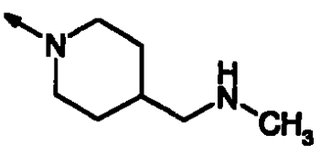
57[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,93 (t, 3H), 1,74 (c, 2H), 1,82 – 2,25 (m a, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,74 (t, 2H), 2,97 – 3,91 (complejo, 9H), 4,15 (s, 3H), 6,97 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,18 (d, 1H). EMBR ES+ m/z 407 $[MH]^+$
58[B]	R^3 = -$(CH_2)_2N(CH_3)_2$; R^4 = H; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,91 (t, 3H), 1,65 (c, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 2,80 (s, 6H), 3,28 (m, 2H), 3,72 (t, 2H), 4,19 (s, 3H), 7,09 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,18 (d, 1H). EMBR ES+ m/z 369 $[MH]^+$
59[B]	R^3 = -$(CH_2)_2N(CH_3)_2$; R^4 = -CH_3; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,93 (t, 3H), 1,72 (c, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,74 (t, 2H), 2,82 (s, 6H), 3,14 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 3,91 (t, 2H), 4,14 (s, 3H), 6,96 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,18 (d, 1H). EMBR ES+ m/z 383 $[MH]^+$
60[B]	R^3 = -$(CH_2)_3N(CH_3)_2$; R^4 = H; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,93 (t, 3H), 1,64 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,76 (s, 6H), 3,08 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 4,21 (s, 3H), 7,09 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,17 (d, 1H). EMBR ES+ m/z 383 $[MH]^+$
61[B]	R^3 = -$(CH_2)_3N(CH_3)_2$; R^4 = -CH_3; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,92 (t, 3H), 1,64 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,73 (s, 6H), 2,75 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 4,18 (m, 3H), 7,02 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,18 (d, 1H). EMBR ES+ m/z 397 $[MH]^+$

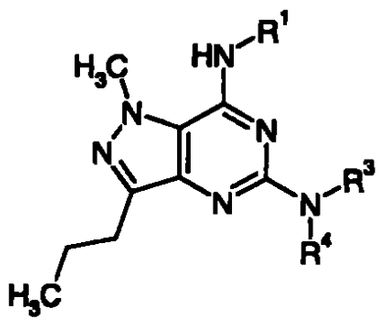
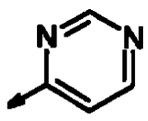
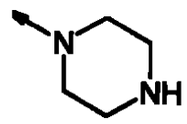
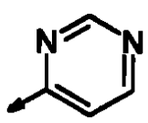
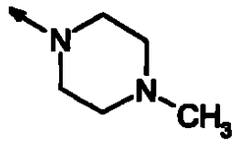
62[B]	R^3 = -$(CH_2)_2NH(CH_3)$; R^4 = -CH_3; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,97 (t, 3H), 1,72 (c, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,76 (t, 3H), 2,90 (t, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 4,28 (t, 2H), 4,31 (s, 3H), 7,04 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,02 (d, 1H). EMBR ES+ m/z 369, $[MH]^+$
63[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,92 (t, 3H), 1,43 (m, 3H), 1,77 (m, 2H), 2,58 (m, 3H), 2,85 (t, 2H), 3,18 – 3,75 (m, 5H), 4,30 (s, 3H), 4,58 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 8,18 (m, 1H). EMBR IQPA m/z 381 $[MH]^+$
64[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,97 (t, 3H), 1,06 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,37 – 3,88 (complejo 3H), 4,38 (s, 3H), 7,03 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 8,28 (s a, 1H). EMBR IQPA m/z 367 $[MH]^+$

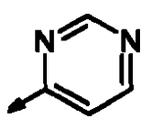
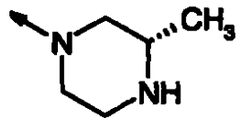
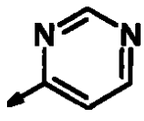
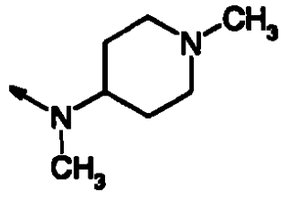
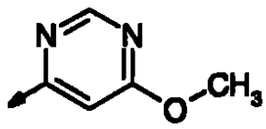
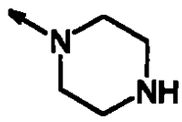
65[a]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$ ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,96 (t, 3H), 1,68 (c, 2H), 1,93 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,76 (t, 2H), 2,92 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,50 – 3,60 (m, 4H), 4,32 (s, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,50 (s a, 1H), 8,05 (d, 1H). EMBR IQPA m/z 381, $[MH]^+$
66[a]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$ ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,98 (t, 3H), 1,78 (c, 2H), 2,18 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,85 (m, 5H), 3,78 (d, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,29 (s, 3H), 4,56 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,05 (d, 1H). EMBR IQPA m/z 407 $[MH]^+$
67[a]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$ EMBR: m/z ES+ 395, $[MH]^+$

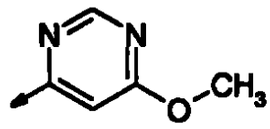
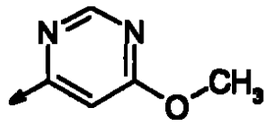
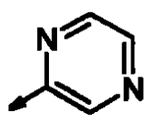
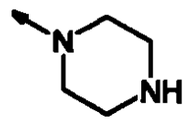
68[a]	$-NR^3R^4$ =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$ ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,8 (t, 3H), 1,62 (c, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,52 (m, 2H), 2,77 (t, 2H), 3,03 (m, 1H), 3,85 (d, 2H), 4,15 (d, 2H), 4,27 (s, 3H), 6,99 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 8,13 (d, 1H). EMBR: m/z ES+ 379, $[MH]^+$
69[a]	$-NR^3R^4$ =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$ ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,94 (t, 3H), 1,68 (c, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,85 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,26 (m, 1H), 4,27 (s, 3H), 4,68 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,11 (d, 1H). EMBR: m/z ES+ 395, $[MH]^+$
70[a]	$-NR^3R^4$ =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$ ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,87 (t, 3H), 1,62 (c, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,00 – 4,24 (m, 3H), 4,29 (s, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 8,14 (d, 1H). EMBR IQPA m/z: 367 $[MH]^+$

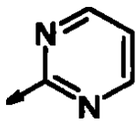
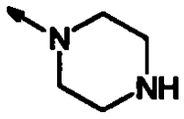
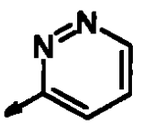
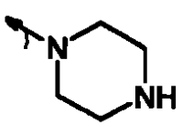
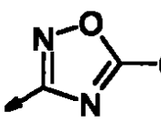
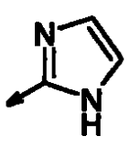
71	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,00 (t, 3H), 1,82 (c, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,84 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,29 (s, 3H), 4,65 (d, 2H), 6,74 (s a, 1H), 6,89 (d, 2H), 7,34 (d, 2H). EMBR: m/z ES+ 418, $[MH]^+$
72[B]	R^3 = -$(CH_2)_2OCH_3$; R^4 = H; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,00 (t, 3H), 1,81 (c, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,66 (m, 4H), 4,29 (s, 3H), 6,82 (s, 1H), 7,60 (s a, 1H), 8,12 (s a, 1H). EMBR: m/z ES+ 356, $[MH]^+$
73[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,98 (m, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,81 – 2,16 (m, 5H), 2,53 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 4,05 – 4,58 (m, 4H), 4,29 (s, 3H), 7,08 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,11 (m, 1H). EMBR: m/z ES+ 421, $[MH]^+$

74[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,91 (t, 3H), 1,33 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,75 – 1,87 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,69 (t, 2H), 2,81 (m, 2H), 3,25 – 3,55 (m, 4H), 4,22 (s, 3H), 7,10 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,53 (d a, 1H). EMBR: m/z ES+ 395, $[MH]^+$
75[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,99 (t, 3H), 1,45 (m, 3H), 1,74 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,87 (t, 2H), 3,17 – 3,70 (m, 4H), 4,32 (s, 3H), 4,50 – 5,10 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,15 (s, 1H). EMBR: m/z ES+ 381, $[MH]^+$
76[B]	-NR^3R^4 =  ; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 EMBR: m/z ES+ 409, $[MH]^+$ 407, $[MH]^-$
77	R^3 = H; R^4 = H; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,95 (t, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,68 (t, 2H), 4,30 (s, 3H), 6,88 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 8,20 (d, 1H). EMBR: m/z ES+ 289, $[MH]^+$

78	R^3 = $-CH_3$; R^4 = H; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$ ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,00 (t, 3H), 1,81 (c, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 4,30 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 8,06 (s, 1H). EMBR: m/z ES+ 312, $[MH]^+$
79[B]	 R^1 =  ; $-NR^3R^4$ =  ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,98 (t, 3H), 1,82 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,95 (t, 4H), 3,79 (m, 4H), 4,17 (s, 3H), 8,02 (s a, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,79 (s, 1H). EMBR: m/z (ES+) 354, $[MH]^+$
80	R^1 =  ; $-NR^3R^4$ =  ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,97 (t, 3H), 1,78 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,62 (m, 4H), 2,80 (t, 2H), 3,80 (m, 4H), 4,15 (s, 3H), 8,01 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,79 (s, 1H). EMBR: m/z ES+ 368, $[MH]^+$

81	R^1 =  ; $-NR^3R^4$ =  ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,97 (t, 3H), 1,17 (d, 3H), 1,78 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,75 – 2,90 (m, 4H), 2,95 – 3,10 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 7,99 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,79 (s, 1H). EMBR: m/z ES+ 368, $[MH]^+$
82[A]	R^1 =  ; $-NR^3R^4$ =  ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,00 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 4,95 (m a, 1H), 8,10 (s a, 1H), 8,75 (s a, 1H), 9,10 (s, 1H). EMBR: m/z ES+ 396, $[MH]^+$
83	R^1 =  ; $-NR^3R^4$ =  ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,91 (t, 3H), 1,73 (c, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,75 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 7,30 (s, 1H), 8,50 (s, 1H). EMBR: m/z ES+ 384, $[MH]^+$

84	R^1 =  ; R^3 = -CH_3; R^4 = H ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,91 (t, 3H), 1,72 (c, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 6,70 (s a, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,36 (s, 1H). EMBR: m/z ES+ 329, $[MH]^+$
85	R^1 =  ; R^3 = -CH_3; R^4 = -CH_3 ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,91 (t, 3H), 1,73 (c, 2H), 2,72 (t, 2H), 3,12 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 7,50 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,52 (s, 1H). EMBR: m/z ES+ 365, $[MNa]^+$
86	R^1 =  ; -NR^3R^4 =  ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,98 (t, 3H), 1,81 (t, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,91 (m, 4H), 3,73 (m, 4H), 4,21 (s, 3H), 8,23 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,36 (s a, 1H). EMBR: m/z ES- 352, $[M-H]^-$

87*	R^1 =  ; $-NR^3R^4$ =  ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,98 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,78 (m, 6H), 3,76 (m, 4H), 4,07 (s, 3H), 7,04 (s a, 1H), 8,57 (s a, 2H). EMBR ES+ m/z 354 $[MH]^+$
88	R^1 =  ; $-NR^3R^4$ =  ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,91 (t, 3H), 1,71 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,78 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 4,16 (s, 3H), 7,61 (m, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,79 (d, 1H). EMBR IQPA+ m/z 354 $[MH]^+$
89	R^1 =  ; R^3 = $-CH_3$; R^4 = $-CH_3$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,92 (t, 3H), 1,78 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 3,21 (s, 6H), 4,16 (s, 3H). EMBR ES+ m/z 339 $[MNa]^+$
90	R^1 =  ; R^3 = $-CH_3$; R^4 = H ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,97 (t, 3H), 1,74 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 4,26 (s, 3H), 6,89 (s, 2H). EMBR ES+ m/z 287 $[MH]^+$

A = Los productos se disolvieron en diclorometano, se trataron con HCl etéreo, y las soluciones se evaporaron a vacío para producir las sales clorhidrato.

B = Se aisló la sal trifluoroacetato

Notas para los ejemplos 29 – 90

Ejemplo 30: el 3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo se usó como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 33: el 3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (documento WO 93/01181, pág. 30, prep. 76) se usó como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 34, 79, 83, 86, 87 y 88: el piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo se usó como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 37: el 3-aminoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (documento WO 01/47901, pág. 136, prep. 78) se usó como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 38: el 3-(metilamino)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo se usó como amina HNR^3R^4, véase la preparación 6.

Ejemplo 39: la (2*S*)-2-metilpiperazina se usó como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 45: el (piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo se usó como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 46: el [1,4]diazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo se usó como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 48: el 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo se usó como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 49: el (piperidin-3-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo se usó como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 50: el *N*-(2-aminoetil)-*N*-ilmetilcarbamato de *terc*-butilo se usó como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 53: la 3-(aminometil)-1-metilpiperidina (J. Am. Chem. Soc., 94 (26), 1972, 9151 – 9158) se usó como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 54: la 1-metil-3-(metilaminometil)piperidina se usó como amina HNR^3R^4, véase la preparación 5.

Ejemplo 62: el *N*-metil-*N*-(2-(metilamino)etil)carbamato de *terc*-butilo (documento EP 0296811 ej. 1, etapa A) se usó como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 64: el (3*R*)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo se usó como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 65: el (3*S*)-3-(aminometil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo se usó como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 66: el 8-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano (documento US 3951980, pág. 3, ej. 1) se usó como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 67: el 4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo se usó como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 68: el (3-azabiciclo[3.1.0]hex -6-il)carbamato de *terc*-butilo (J. Chem. Perkin 1, 2000, 1615) se usó como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 70: el (pirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo se usó como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 73: el 6-metil-3,6-diazabiciclo[3.2.2]nonano (documento EP 0297858, pág. 8, ej. 4) se usó como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 74: el 4-(aminometil)piperidina -1-carboxilato de *terc*-butilo se usó como amina HNR^3R^4.

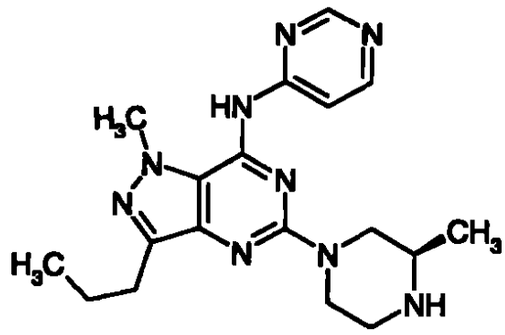
Ejemplo 75: el (3*S*)-3-metilpiperazina -1-carboxilato de *terc*-butilo se usó

como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 76: el *N*-metil-*N*-(piperidin-4-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (documento US 5442044, pág. 37, ej. 108) se usó como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 91

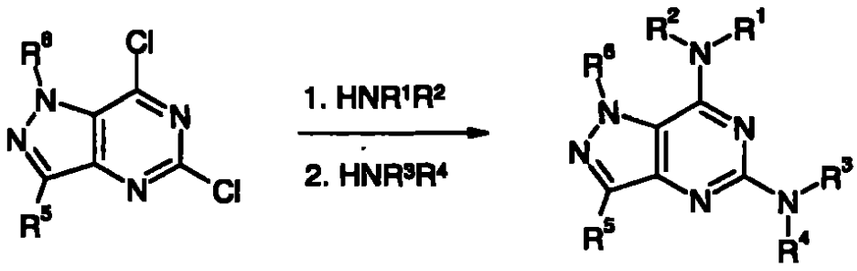
N-[1-metil-5-((3*R*)-3-metilpiperazin-1-il)-3-propil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]pirimidin-4-ilamina



La *N*-etildiisopropilamina (625 µL, 4,5 mmoles) y (2*R*)-2-metilpiperazina (450 mg, 4,5 mmoles) se añadieron a una solución del compuesto monocloro de la preparación 69 (270 mg, 0,89 mmoles) en dimetilsulfóxido (8 mL) y la mezcla de reacción se calentó hasta 120°C durante 18 horas en nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (2 x 30mL) y después con salmuera (30 mL). La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 100:0:0 a 95:5:0,5 para producir el compuesto del título, 142 mg.

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,97 (t, 3H), 1,17 (d, 3H), 1,78 (m, 2H), 2,62 – 3,20 (m, 7H), 4,15 (s, 3H), 4,51 (m, 2H), 7,99 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,79 (s, 1H). EMBR m/z ES+ 368 $[MH]^+$

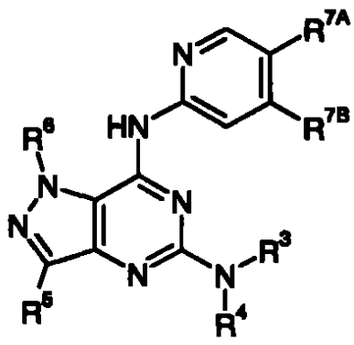
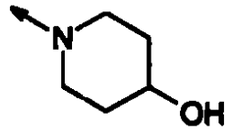
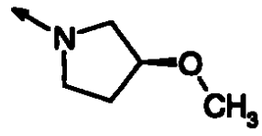
Ejemplos 92 - 122

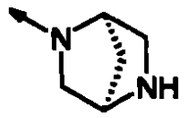
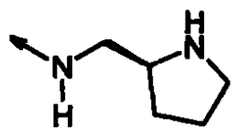
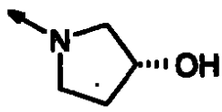
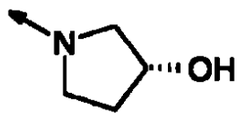


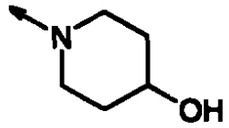
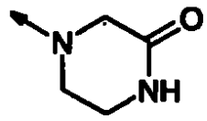
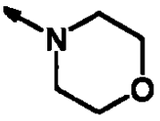
Una solución de la amina HNR^3R^4 apropiada (50 µmoles) en 1-mwtil-2-pirrolidinona (100 µL) se añadió a una solución del compuesto dicloro apropiado (véanse las preparaciones 52, 55, 56 y 59) (50 µL) en 1-metil-2-pirrolidinona (100 µL) seguido de *N*-etildiisopropilamina (50 µL). Se calentó la mezcla de reacción en nitrógeno durante 36 horas a 90°C. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió una solución de la amina HNR^3R^4 apropiada (150 µmoles) en dimetilsulfóxido (125 µL), seguido de más *N*-etildiisopropilamina (50 µL). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 72 horas y después se dejó enfriar. El producto bruto se purificó usando HPLC sobre una columna de Phenomex Luna C18, 5 µm, 30 x 4,6 mm di a 40°C, eluyendo con acetonitrilo: 0,05% de acetato de amonio (ac.) con un gradiente de 90:10 hasta 5:95 durante 2,20 minutos con un caudal de 3 mL/min.

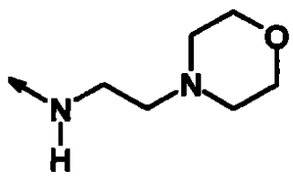
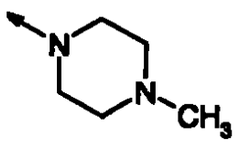
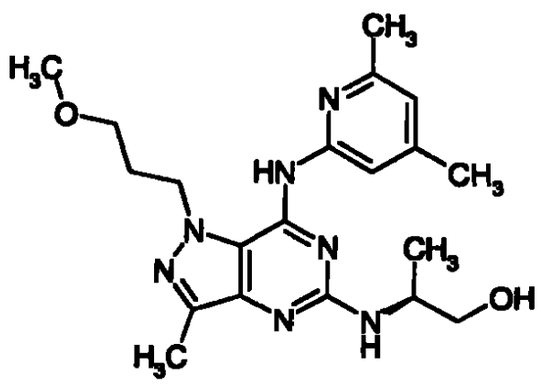
Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento

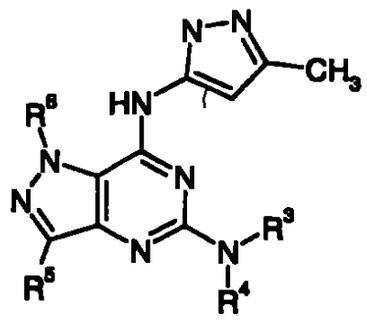
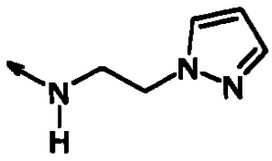
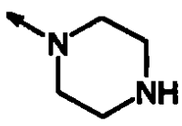
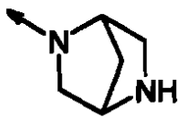
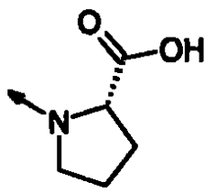
descrito anteriormente:

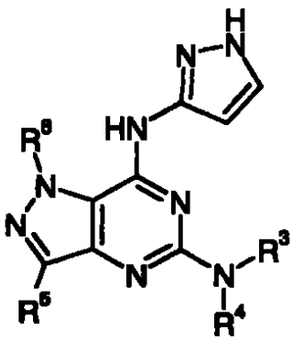
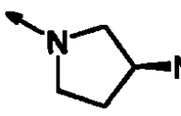
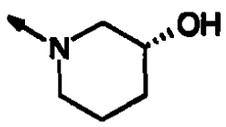
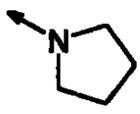
Ej	
92	 R^3 = -$(CH_2)_2OH$; R^4 = -CH_3; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_3OCH_3$; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 Rt = 1,36 min. EMBR: m/z ES^+ 386,2 $[MH]^+$
93	R^3 = -$(CH_2)_2OCH_3$; R^4 = H; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 Rt = 1,36 min. EMBR: m/z ES^+ 372,4 $[MH]^+$
94	-NR^3R^4 =  ; R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 Rt = 1,18 min. EMBR: m/z ES^+ 412,2 $[MH]^+$
95	-NR^3R^4 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 Rt = 1,52 min. EMBR: m/z ES^+ 398,2 $[MH]^+$
96	R^3 = -$(CH_2)_2OH$; R^4 = H; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_3OCH_3$; R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 Rt = 1,16 min. EMBR: m/z ES^+ 372,5 $[MH]^+$

97	$-NR^3R^4$ =  ; $R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$; $R^{7A} = H$; $R^{7B} = -CH_3$ Rt = 0,96 min. EMBR: m/z ES^+ 395,2 $[MH]^+$
98	$-NR^3R^4$ =  ; $R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$; $R^{7A} = H$; $R^{7B} = -CH_3$ Rt = 1,10 min. EMBR: m/z ES^+ 411,3 $[MH]^+$
99	$R^3 = -CH_3$; $R^4 = H$; $R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_3OCH_3$; $R^{7A} = H$; $R^{7B} = -CH_3$ Rt = 1,36 min. EMBR: m/z ES^+ 342,5 $[MH]^+$
100	$-NR^3R^4$ =  ; $R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_3OCH_3$; $R^{7A} = H$; $R^{7B} = -CH_3$ Rt = 1,27 min. EMBR: m/z ES^+ 398,4 $[MH]^+$
101	$R^3 = -(CH_2)_2CO_2H$; $R^4 = H$; $R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$; $R^{7A} = H$; $R^{7B} = -CH_3$ Rt = 0,78 min. EMBR: m/z ES^+ 386,2 $[MH]^+$
102	$-NR^3R^4$ =  ; $R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$; $R^{7A} = H$; $R^{7B} = -CH_3$ Rt = 1,20 min. EMBR: m/z ES^+ 384,2 $[MH]^+$
103	$R^3 = -(CH_2)_3OH$; $R^4 = H$; $R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$; $R^{7A} = -CH_3$; $R^{7B} = H$ Rt = 1,32 min. EMBR: m/z ES^+ 386,3 $[MH]^+$

104	R^3 = H; R^4 = H; R^5 = - CH_3; R^6 = -$(CH_2)_3OCH_3$; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H Rt = 1,19 min. EMBR: m/z ES^+ 328,5 $[MH]^+$
105	-NR^3R^4 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H Rt = 1,30 min. EMBR: m/z ES^+ 398,3 $[MH]^+$
106	-NR^3R^4 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H Rt = 1,13 min. EMBR: m/z ES^+ 397,2 $[MH]^+$
107	R^3 = -$(CH_2)_2CONHCH_3$; R^4 = H; R^5 = - CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H Rt = 1,13 min. EMBR: m/z ES^+ 413,3 $[MH]^+$
108	-NR^3R^4 =  ; R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H Rt = 1,45 min. EMBR: m/z ES^+ 398,2 $[MH]^+$
109	R^3 = -$(CH_2)_2OH$; R^4 = -CH_3; R^5 = - CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$; R^{7A} = H; R^{7B} = H Rt = 1,39 min. EMBR: m/z ES^+ 372,4 $[MH]^+$

110	R^3 = -$(CH_2)_2OCH_3$; R^4 = -CH_3; R^5 = - CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$; R^{7A} = F; R^{7B} = H Rt = 1,26 min. EMBR: m/z ES^+ 390,2 $[MH]^+$
111	R^3 = H; R^4 = H; R^5 = - CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$; R^{7A} = -$O(CH_2)_2CH_3$; R^{7B} = H Rt = 1,17 min. EMBR: m/z ES^+ 372,2 $[MH]^+$
112	-NR^3R^4 =  ; R^5 = -$(CH_2)_2CH_3$; R^6 = -CH_3; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H Rt = 1,23 min. EMBR: m/z ES+: 411,2 $[MH]^+$
113	-NR^3R^4 =  ; R^5 = -$(CH_2)_2CH_3$; R^6 = -CH_3; R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H Rt = 1,34 min. EMBR: m/z ES+: 381,2 $[MH]^+$
114	 Rt = 1,35 min. EMBR: m/z ES^+: 400,2 $[MH]^+$

115	 -NR^3R^4 =  ; R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ Rt = 0,92 min. EMBR: m/z ES^+: 411,2 $[MH]^+$
116	-NR^3R^4 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_3OCH_3$ Rt = 0,82 min. EMBR: m/z ES^+: 386,6 $[MH]^+$
117	-NR^3R^4 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_3OCH_3$ Rt = 0,83 min. EMBR: m/z ES^+: 398,2 $[MH]^+$
118	-NR^3R^4 =  ; R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ Rt = 0,61 min. EMBR: m/z ES^+: 415,2 $[MH]^+$

119	 R^3 = -$(CH_2)_2NH(CH_3)$; R^4 = H; R^5 = -$(CH_2)_2CH_3$; R^6 = -CH_3; Rt = 0,90 min. EMBR: m/z ES^+: 330,1 $[MH]^+$
120	-NR^3R^4 =  ; R^5 = -$(CH_2)_2CH_3$; R^6 = -CH_3 Rt = 0,84 min. EMBR: m/z ES^+: 342,4 $[MH]^+$
121	-NR^3R^4 =  ; R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ Rt = 1,12 min. EMBR: m/z ES^+: 387,3 $[MH]^+$
122	-NR^3R^4 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_3OCH_3$ Rt = 1,22 min. EMBR: m/z ES^+: 357,2 $[MH]^+$

<u>Notas para los ejemplos 92 – 122</u>

Ejemplo 95: (3*S*)-3-metoxipirrolidina se usó como amina HNR^3R^4, véase la preparación 7.

Ejemplo 101: 3-aminopropionato de terc-butilo se usó como HNR^3R^4.

Ejemplo 107: 3-amino-*N*-metilpropionamida se usó como amina HNR^3R^4, véase la preparación 8.

Ejemplo 111: 2-amino-5-propoxipiridina (J. Med. Chem., 1981, 24 (12), 1518 – 1521) se usó como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 114: (*S*)-(+)-2-amino-1-propanol se usó como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 115: 2-(pirazol-1-il)etilamina (documento WO 02/066481, pág. 60, procedimiento 44) se usó como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 116: piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo se usó como amina HNR^3R^4.

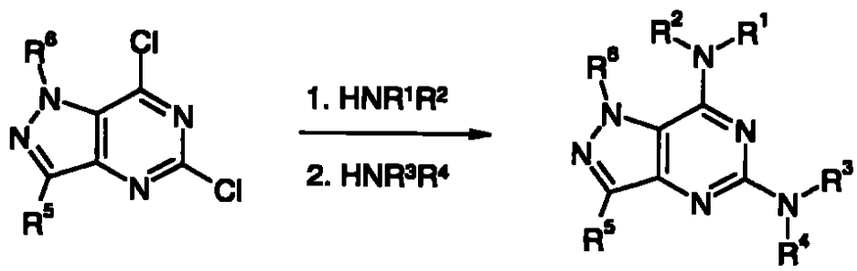
Ejemplo 117: (1*S*,4*S*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo se usó como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 118: éster *terc*-butílico de L-prolina se usó como amina HNR^3R^4.

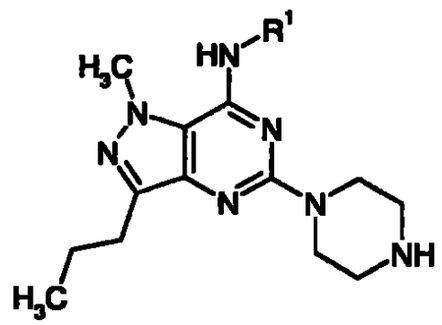
Ejemplo 119: *N*-(2-aminoetil)-*N*-metilcarbamato de *terc*-butílico se usó como amina HNR^3R^4.

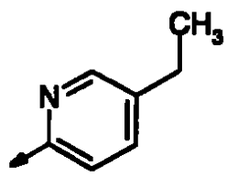
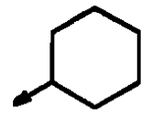
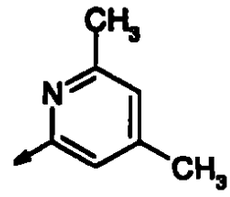
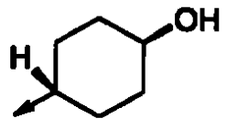
Ejemplo 120: (3*S*)-3-(terc-butiloxicarbonilamino)pirrolidina se usó como amina HNR^3R^4.

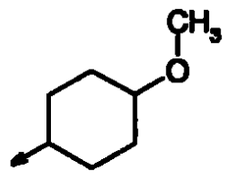
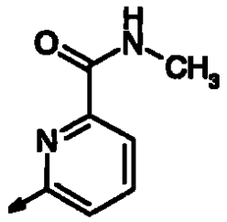
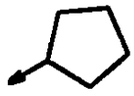
Ejemplo 123 – 130

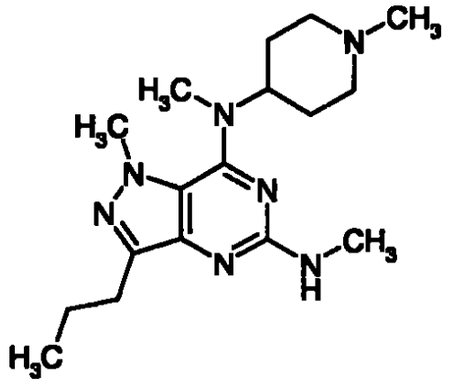


Una solución del dicloruro de la preparación 52 (1 eq) en dimetilsulfóxido (1 mL.mmol^{-1}) se añadió a la solución de la amina apropiada HNR^1R^2 (2 eq) en dimetilsulfóxido (0,75 mL.mmol^{-1}). Se añadió *N*-etildiisopropilamina (1 eq) y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se agitó a 140 rpm a 80°C durante 12 horas. Después la mezcla de reacción se dejó que se enfriara. Se añadió después una solución de piperazinacarboxilato de *terc*-butilo o 33% de metilamina en metanol (5 eq) en dimetilsulfóxido (0,66 mL.mmol^{-1}) seguido de *N*-etildiisopropilamina (3 eq) a la mezcla de reacción y se cerró herméticamente el recipiente de reacción, se calentó hasta 120°C y se dejó durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. Cuando se necesitó la desprotección (ej. 123 a 129), se añadieron diclorometano (2,5 mL.mmol^{-1}) y ácido trifluoroacético (2,5 mL.mmol^{-1}) y la mezcla de reacción se cerró herméticamente y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Los residuos se purificaron usando una columna de Phenomenex Luna C18 2 x 15 cm 5 µm eluyendo con acetonitrilo:dietilamida para producir los compuestos del título.

Ej	
	

123	R^1 = 	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,90 (t, 3H), 1,20 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,75 (m, 4H), 3,56 (m, 4H), 4,10 (s,3H), 7,76 (d, 1H), 7,90 (s a, 1H), 8,16 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+: 381, $[MH]^+$
124	R^1 = 	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,90 (t, 3H), 1,1 – 1,5 (m, 6H), 1,6 – 1,8 (m, 4H), 1,96 (d, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,75 (m, 4H), 3,56 (m, 4H), 4,0 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 6,30 (d, 1H). EMBR: m/z (ES+) 358, $[MH]^+$
125	R^1 = 	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,93 (t, 3H), 1,72 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 2,77 (m, 4H), 3,56 (m, 4H), 4,13 (s, 3H), 6,74 (s, 1H), 7,59 (s a, 1H). EMBR: m/z (ES+) 381, $[MH]^+$
126	R^1 = 	^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,96 (t, 3H), 1,44 (m, 4H), 1,76 (m, 4H), 2,08 (s a, 1H), 2,22 (s a, H), 2,76 (t, 2H), 2,85 (t, 4H), 3,68 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 4,07 (m, 1H), 4,13 (s, 3H). EMBR: ES+ m/z 374 $[MH]^+$

127	R^1 = 	^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,96 (t, 3H), 1,37 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,19 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 3,25 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 4,10 (s, 3H). EMBR ES+ m/z 388 $[MH]^+$
128	R^1 = 	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,98 (t, 3H), 1,77 (m, 2H), 2,77 (m, 6H), 2,82 (s, 3H), 3,57 (m, 4H), 4,18 (s, 3H), 7,64 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,44 (m, 1H). EMBR ES m/z 410 $[MH]^+$
129	R^1 = 	^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,97 (t, 3H), 1,65 (m, 6H), 1,78 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,90 (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 4,09 (s, 3H), 4,49 (m, 1H). EMBR ES+ m/z 344 $[MH]^+$

130		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,99 (t, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,22 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,79 (t, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,01 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,02 (m, 1H)

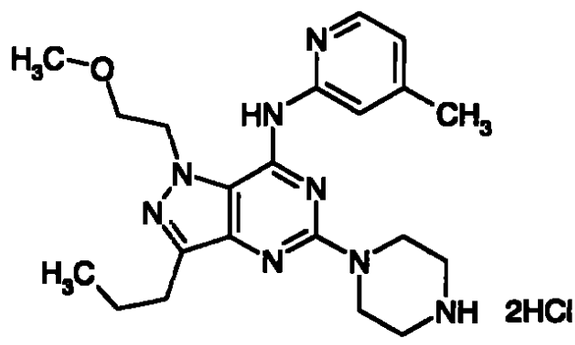
Notas para los ejemplos 123 – 130

Ejemplo 123 – 129: piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo como amina HNR^3R^4.

Ejemplo 123: 2-amino-5-etilpiridina se usó como amina HNR^1R^2, véase la preparación 10.

Ejemplo 131

Diclorhidrato de *N*-[1-(2-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)-3-propil-1*H*-pirazolo[4.,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina

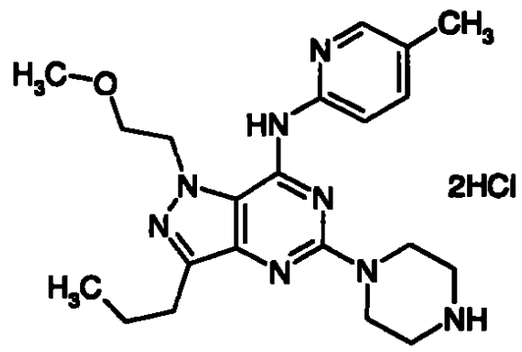


4-Metilpiridin-2-ilamina (112 mg, 1,037 mmoles) se añadió a una

solución del dicloruro de la preparación 65 (100 mg, 0,346 mmoles) en dimetilsulfóxido (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 18 horas. Se añadieron éster *terc*-butílico del ácido piperazina-1-carboxílico (322 mg, 1,73 mmoles) y *N*-etildiisopropilamina (1 mL) y se agitó la mezcla de reacción a 120°C durante 8 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con etanol y acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con agua (2 x 15 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en diclorometano (1 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (1 mL) en nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (15 mL) y se añadió carbonato ácido de sodio 2 M hasta que la fase acuosa se hizo básica. La fase orgánica se lavó con agua (10 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo:metanol:dietilamina 98:1:1 para producir una goma que se disolvió en diclorometano (2 mL). Se añadió cloruro de hidrógeno 2 M en éter (1 mL) y la mezcla se secó por soplado y se concentró a vacío para proporcionar un sólido amarillo, 50 mg. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,87 (t, 3H), 1,67 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 3,20 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,89 (m, 4H), 4,65 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,13 (m, 1H). EMBR: m/z ES+ 411, $[MH]^+$

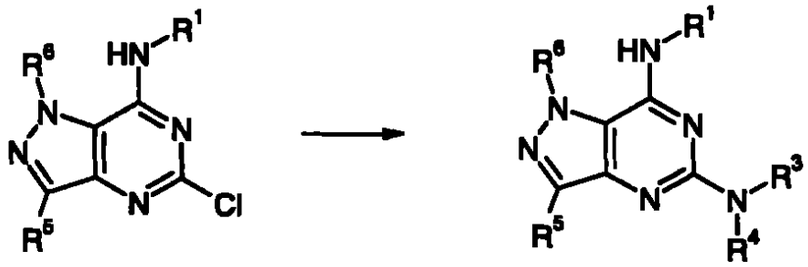
Ejemplo 132

Diclorhidrato de *N*-[1-(2-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)-3-propil-1*H*-pirazolo[4.,3-*d*]pirimidin-7-il]-(5-metilpiridin-2-il)amina



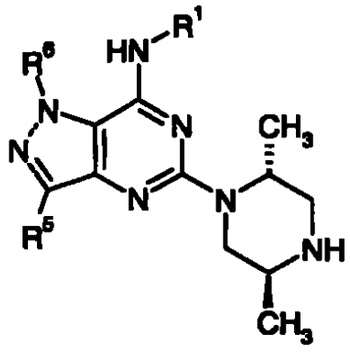
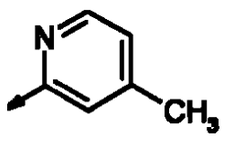
Producido mediante el procedimiento del ejemplo 131 usando 2-amino-5-metilpiridina como material de partida. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,87 (t, 3H), 1,66 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 3,16 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,84 (m, 4H), 4,63 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 8,12 (s, 1H). EMBR: m/z ES 411 $[MH]^+$

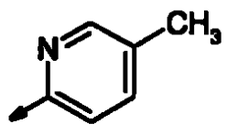
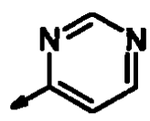
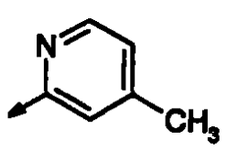
Ejemplos 133 - 150

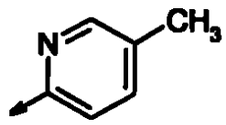
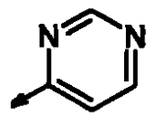
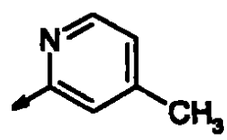


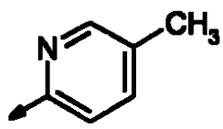
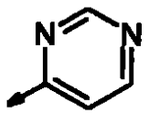
Una solución de amina homoquiral apropiada (0,5 mmoles) (2*R*,5*S*)-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (documento 02/42292 preparación 51) o la piperazina protegida de la preparación 3) (para la resolución véase el documento WO 02/42292) en dimetilsulfóxido (0,75 mL) se añadió al monocloruro apropiado (preparaciones 72, 74, 117 – 123) (0,2 mmoles). Se añadió *N*-etildiisopropilamina (1 mmol), los recipientes de reacción se cerraron

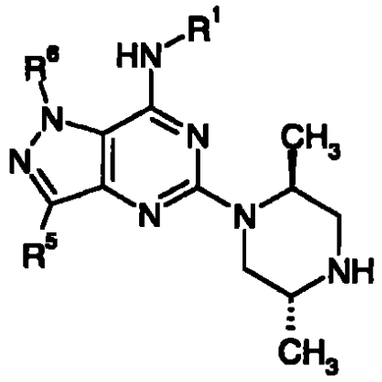
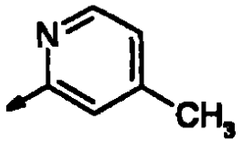
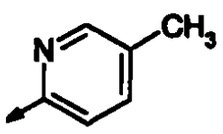
herméticamente y se calentaron a 130°C durante 18 horas. Las mezclas de reacción se concentraron a vacío y los residuos se trataron con una solución de ácido trifluoroacético en diclorometano (0,5 mL/1,5 mL), y las soluciones se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. Las mezclas se evaporaron a vacío. Los residuos se purificaron usando una columna de Phenomenex Luna C18 2 x 15 cm 5 µm eluyendo con acetonitrilo:dietilamina para producir los compuestos del título.

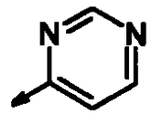
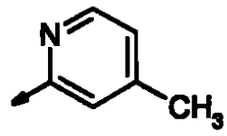
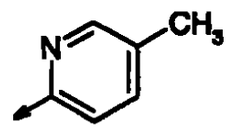
Ej.	
133	  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,09 (d, 3H), 1,19 (d, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,11 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,27 – 3,36 (m, 4H), 3,72 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 4,57 (m, 3H), 6,88 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 8,18 (d, 1H). EMAR 411,26 $[MH]^+$

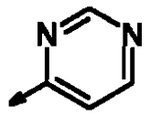
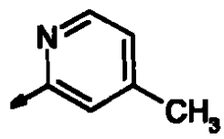
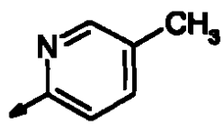
134	R^1 =  ; $R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,07 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,27 – 3,38 (m, 4H), 3,72 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 4,58 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 9,63 (s a, 1H). EMAR 411,26 $[MH]^+$
135	R^1 =  ; $R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,09 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 4,01 (d, 1H), 4,58 (m, 3H), 8,01 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,83 (s, 1H). EMAR: m/z (ESI$^+$) 398,24 $[MH]^+$
136	R^1 =  ; $R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,08 (m, 6H), 1,19 (d, 3H), 2,28 (m, 6H), 3,16 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 4,02 (d, 1H), 4,62 (m, 3H), 6,88 (d, 1H), 8,03 (s a, 1H), 8,17 (d, 1H), 9,58 (s a, 1H). EMAR 425,27 $[MH]^+$

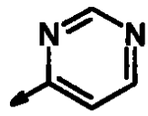
137	R^1 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,08 (m, 6H), 1,17 (d, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 4,00 (d, 1H), 4,54 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,53 (s a, 1H). EMAR 425,27 $[MH]^+$
138	R^1 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,08 (m, 6H), 1,17 (d, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 4,02 (d, 1H), 4,57 (m, 3H), 8,03 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,82 (s, 1H). EMAR 412,25 $[MH]^+$
139	R^1 =  ; R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,09 (m, 6H), 1,21 (d, 3H), 1,29 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,74 (c, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 4,02 (d, 1H), 4,56 (m, 3H), 6,89 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 9,60 (s, 1H). EMAR 439,29 $[MH]^+$

140	R^1 =  ; $R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,10 (m, 6H), 1,18 (m, 3H), 1,31 (t, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 4,55 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 9,52 (s a, 1H). EMAR 439,29 $[MH]^+$
141	R^1 =  ; $R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,09 (m, 6H), 1,21 (d, 3H), 1,29 (t, 3H), 2,77 (c, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 4,02 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,82 (s, 1H). EMAR 426,27 $[MH]^+$

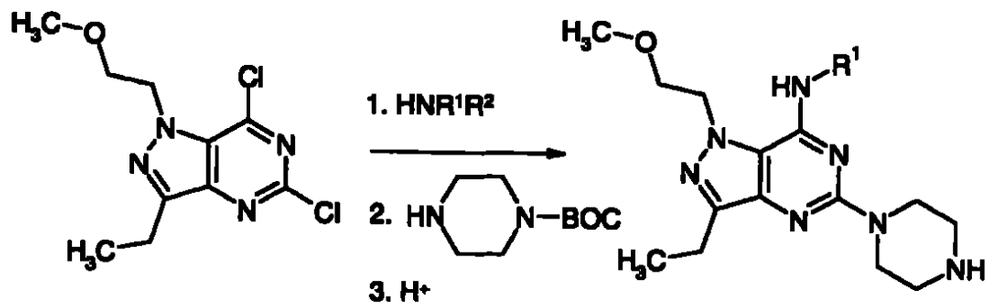
142	 R^1 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,08 (d, 3H), 1,19 (d, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 4,58 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,17 (m, 1H). EMAR 411,26 $[MH]^+$
143	R^1 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,06 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 4,56 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 9,62 (s, 1H). EMAR 411,26 $[MH]^+$

144	R^1 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,05 (d, 3H), 1,18 (d, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 4,00 (d, 1H), 4,60 (m, 3H), 8,01 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,84 (s, 1H). EMAR 398,24 $[MH]^+$
145	R^1 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,08 (m, 6H), 1,21 (s, 3H), 2,29 (m, 6H), 3,17 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 4,56 (m, 3H), 6,86 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,17 (m, 1H). EMAR 425,27 $[MH]^+$
146	R^1 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,07 (m, 6H), 1,18 (d, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 4,56 (m, 3H), 7,64 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,16 (m, 1H). EMAR 425,27 $[MH]^+$

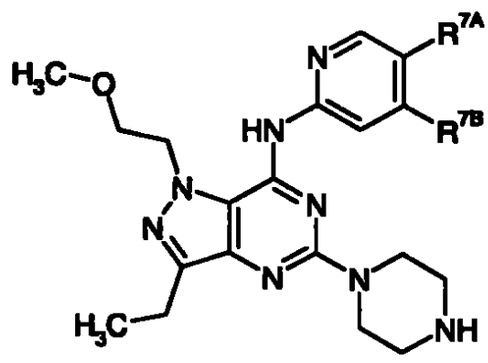
147	R^1 =  ; $R^5 = -CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,08 (m, 6H), 1,17 (d, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 4,02 (d, 1H), 4,57 (m, 3H), 8,03 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,82 (s, 1H). EMAR 412,26 $[MH]^+$
148	R^1 =  ; $R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,03 (m, 6H), 1,20 (m, 3H), 1,26 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 4,57 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 9,58 (m, 1H),. EMAR 439,29 $[MH]^+$
149	R^1 =  ; $R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,07 (m, 6H), 1,17 (m, 3H), 1,29 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 4,55 (m, 3H), 7,81 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,54 (s a, 1H). EMAR 439,29 $[MH]^+$

150	R^1 =  ; $R^5 = -CH_2CH_3$; $R^6 = -(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,09 (m, 6H), 1,21 (d, 3H), 1,27 (t, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,77 (c, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 4,02 (d, 1H), 4,57 (m, 3H), 8,03 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,82 (s, 1H). EMAR 426,27 $[MH]^+$

Ejemplos 151 y 152

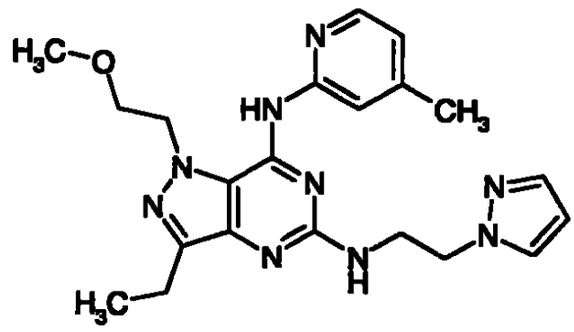


Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del ejemplo 131 usando el dicloruro de la preparación 56, piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo y la amina HNR^1R^2 apropiada como materiales de partida, excepto que los productos se aislaron en forma de base libre.

Ej.	
151	R^{7A} = -CH_3; R^{7B} = H ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,38 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,90 (c, 2H), 3,04 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 3,86 (t, 2H), 3,92 (m, 4H), 4,64 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 8,14 (m, 2H), 9,78 (s, 1H). EMBR: m/z ES+ 397, $[MH]^+$
152	R^{7A} = H; R^{7B} = -CH_3 ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,39 (t, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,90 (c, 2H), 3,08 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 3,88 (t, 2H), 3,92 (m, 4H), 4,64 (m, 2H), 6,79 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 9,80 (s, 1H). EMBR: m/z ES+ 397, $[MH]^+$

Ejemplo 153

3-Etil-1-(2-metoxietil)-*N*^{7}-(4-metilpiridin-2-il)-*N*^{5}-(2-(pirazol-1-il)etil)-1*H*-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5,7-diamina

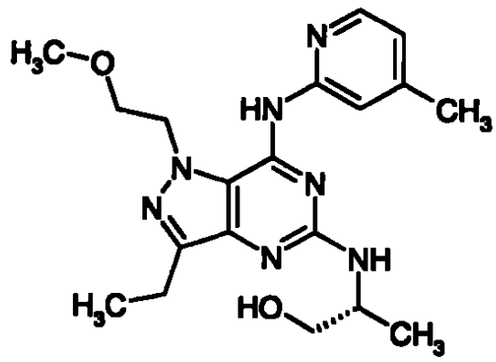


2-Amino-4-metilpiridina (118 mg, 1,09 mmoles) se añadió a una solución del dicloruro de la preparación 56 (10 mg, 0,36 mmoles) en dimetilsulfóxido (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 18 horas. Se añadieron 2-(pirazol-1-il)etilamina (documento 02/066481, pág. 60, procedimiento 44) (202 mg, 1,82 mmoles) y *N*-etildiisopropilamina (632 µL, 3,64 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, se separaron los compuestos orgánicos, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío para producir el compuesto del título.

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,34 (t, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,85 (c, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,84 (m, 4H), 4,40 (t, 2H), 4,63 (s a, 2H), 6,23 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,23 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 422, $[MH]^+$

Ejemplo 154

(2*S*)-2-[3-Etil-1-(2-metoxietil)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5-ilamino]propan-1-ol

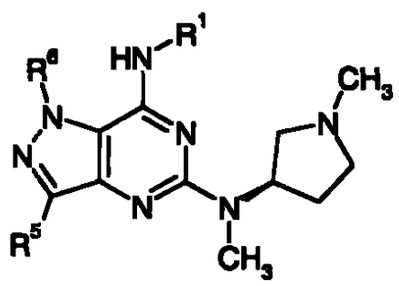
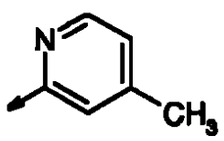
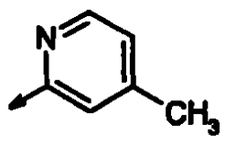


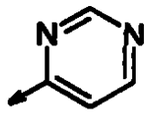
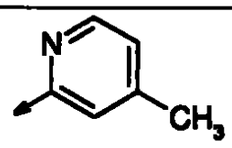
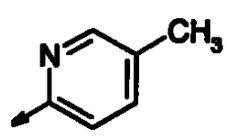
Preparado mediante el procedimiento del ejemplo 153 usando (*S*)-2-aminopropanol como material de partida.

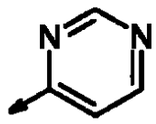
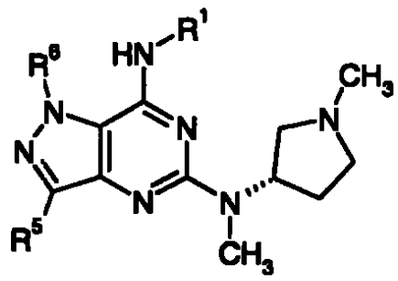
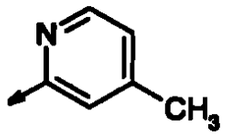
^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,32 (t, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,82 (c, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,65 (dd, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,87 (t, 2H), 4,16 (m, 1H), 4,86 (t, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,75 (s a, 1H), 8,12 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 386, $[MH]^+$

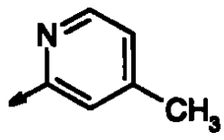
Ejemplos 155 – 162

Los siguientes compuestos de formula general mostrados más adelante se prepararon mediante los procedimientos de los ejemplos 1 – 28 usando los materiales de partida de monocloruro apropiados (preparación 72, 74, 117, 120, 122 y 123) y las aminas HNR^3R^4 (preparaciones 114 y 115), pero se purificaron inicialmente usando una columna Phenomex C_{18} 5 µm, y acetonitrilo:agua:ácido trifluoroacético (5:95:0,95 a 95:5:0,05) como eluyente, seguido de una columna de Phenomex Luna C_{18} 5 µm y un gradiente de elución de acetonitrilo:acetato de amonio 50 mM (5:95 a 95:5) para proporcionar los compuestos del título.

Ej.	
	
155	R^1 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2,30 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,0 – 3,5 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 5,40 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 8,17 (m, 2H). EMBR ES+ m/z 411, $[MH]^+$
156	R^1 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,16 (t, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,1 – 2,4 (m, 2H), 2,36 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,68 – 3,14 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 5,53 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,27 (s a, 1H), 9,64 (s a, 1H). EMBR ES+ m/z 425 $[MH]^+$

157	R^1 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,23 (t, 3H), 2,10 – 2,40 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,80 – 3,60 (m, 4H), 3,64 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 4,62 (m, 2H), 5,43 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,85 (m, 1H). EMBR ES+ m/z 412 $[MH]^+$
158	R^1 =  ; R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ EMBR ES+ m/z 439 $[MH]^+$
159	R^1 =  ; R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,23 (t, 3H), 1,39 (t, 3H), 2,30 – 2,40 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,86 (c, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,34 (d, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,61 (c, 2H), 3,88 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 5,38 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,28 (d, 1H). EMBR ES+ m/z 439 $[MH]^+$

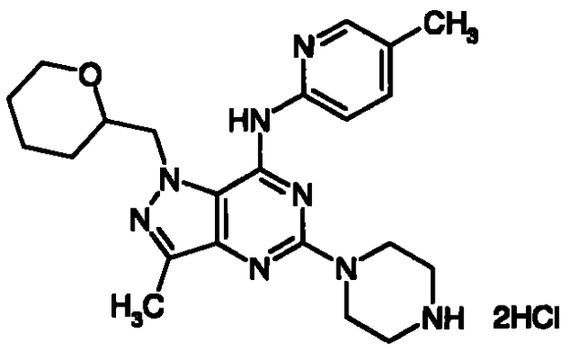
160	R^1 =  ; R^5 = -CH_2CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,24 (t, 3H), 1,39 (t, 3H), 2,1 – 2,2 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,90 (c, 2H), 3,07 – 3,42 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 5,44 (m, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,86 (s, 1H). EMBR ES+ m/z 426 $[MH]^+$
161	 R^1 =  ; R^5 = -CH_3; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,18 (t, 3H), 2,25 (t, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,80 – 3,10 (m, 4H), 3,20 (s, 2H), 3,60 (m, 3H), 3,86 (m, 2H), 4,62 (m, 2H), 5,55 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,63 (s a, 1H). EMBR ES+ m/z 425 $[MH]^+$

162	R^1 =  ; R^5 = $-CH_2CH_3$; R^6 = $-(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,19 (t, 3H), 1,39 (t, 3H), 2,1 – 2,3 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,80 – 3,10 (m, 4H), 2,89 (c, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,62 (c, 2H), 3,89 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 5,50 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,68 (s a, 1H). EMBR ES+ m/z 439 $[MH]^+$

Los ejemplos 155 a 160 se prepararon usando la pirrolidina de la preparación 114 como la amina HNR^3R^4. Los ejemplos 161 y 162 se prepararon usando la pirrolidina de la preparación 115 como la amina HNR^3R^4.

Ejemplo 163

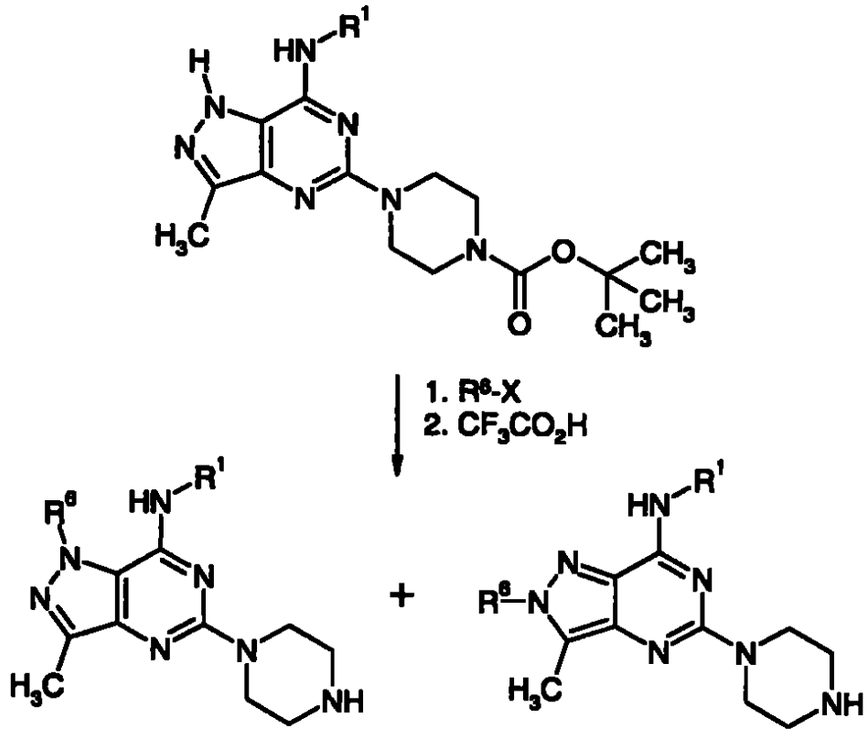
Diclorhidrato de *N*-[3-metil-5-(piperazin-1-il)-1-(tetrahidrofuran-2-il-metil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-5-metilpiridin-2-ilamina



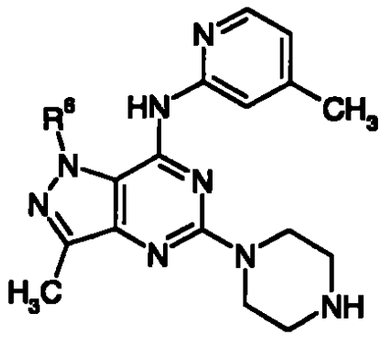
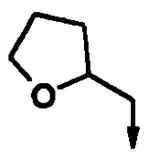
Carbonato potásico (57 mg, 0,33 mmoles) y 2-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano (50 µL, 0,39 mmoles) se añadieron a una solución de la piperazina protegida de la preparación 94 (150 mg, 0,35 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 90ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL), los compuestos orgánicos se separaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando pentano:acetato de etilo 100:0 a 40:60. El producto se disolvió en diclorometano (10 mL), y se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de él hasta su saturación, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se concentró a vacío, el producto se trituró con éter, se separó el éter por decantación, y el producto se secó a vacío.

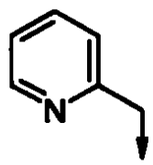
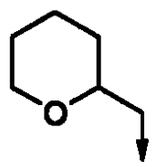
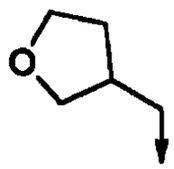
^{1}H RMN (D_2O, 400 MHz) δ: 1,20 – 1,90 (m, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,49 (m, 4H), 3,50 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 4,00 (m, 4H), 4,18 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,13 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 423, $[MH]^+$

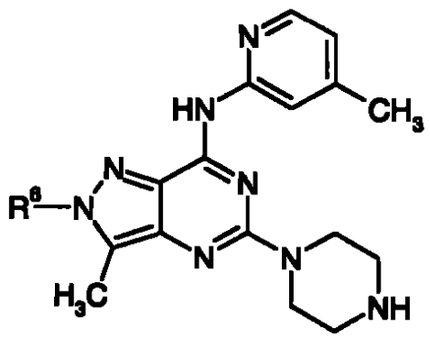
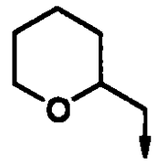
Ejemplos 164 – 177

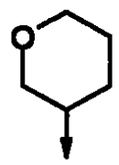
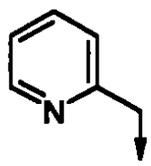


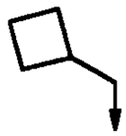
Carbonato potásico (59 mg, 0,42 mmoles) y el bromuro R^6 apropiado (0,35 mmoles) se añadieron a una solución de la piperazina protegida de la preparación 97 (150 mg, 0,35 mmoles) en *N*,*N*-dimetilformamida (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 550 rpm a 100°C durante 36 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El producto se puso en diclorometano (2 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se concentró a vacío. Los residuos se purificaron usando una columna de Phenomex Luna C18 2 x 15 cm 5 µm, eluyendo con acetonitrilo: dietilamina para producir los compuestos del título.

Ej.	
164	R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,07 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,76 (t, 4H), 3,51 (c, 2H), 3,62 (t, 4H), 3,77 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 6,89 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,16 (d, 1H). EMBR: m/z ES+ 397, $[MH]^+$
165	R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 2,30 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,75 (t, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,60 (t, 4H), 3,74 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,17 (d, 1H). EMBR: m/z ES+ 383, $[MH]^+$
166	R^6 =  ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,68 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,75 (t, 4H), 3,61 (t, 4H), 3,69 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,17 (d, 1H). EMBR: m/z ES+ 409, $[MH]^+$

167	R^6 =  ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 2,28 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,76 (m, 4H), 3,26 (s, 2H), 3,61 (t, 4H), 6,90 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,61 (d, 1H). EMBR: m/z ES+ 416, $[MH]^+$
168	R^6 =  EMBR: m/z ES+ 423, $[MH]^+$
169	R^6 =  ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,64 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,40 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,80 – 2,90 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,80 (a, 1H). EMBR: m/z ES+ 409, $[MH]^+$
170	R^6 = $-CH_2CF_3$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 2,38 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,24 (m, 4H), 3,90 (m, 4H), 5,41 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,23 (m, 1H). EMBR: ES+ m/z 407, $[MH]^+$

171	 R^6 =  ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,28 (m, 1H), 1,43 (m, 3H), 1,59 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,53 (m, 1H), 2,77 (t, 4H), 3,64 (t, 4H), 3,80 (m, 2H), 4,29 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,25 (s, 1H). EMBR: m/z ES+ 423, $[MH]^+$
172	R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,02 (t, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,78 (t, 4H), 3,39 (c, 2H), 3,64 (t, 4H), 3,80 (t, 2H), 4,43 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,25 (s, 1H). EMBR: m/z ES+ 397, $[MH]^+$
173	R^6 =  ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,48 (c, 2H), 0,63 (c, 2H), 1,37 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,13 (t, 4H), 3,95 (t, 4H), 4,23 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,32 (s, 1H). EMBR: m/z ES+ 379, $[MH]^+$

174	$R^6 = -(CH_2)_2CH(CH_3)_2$ ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,91 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,59 (m, 1H), 1,72 (c, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,76 (t, 4H), 3,64 (t, 4H), 4,29 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,25 (s, 1H). EMBR: m/z ES+ 395, $[MH]^+$
175	$R^6 =$  ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,99 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,27 (t, 4H), 3,66 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 4,14 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,25 (s, 1H). EMBR: m/z ES+ 409, $[MH]^+$
176	$R^6 =$  ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 2,43 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,33 (t, 4H), 4,08 (t, 4H), 4,87 (s, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,81 (t, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,54 (d, 1H). EMBR: m/z ES+ 416, $[MH]^+$

177	R^6 =  ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,82 (c, 4H), 1,98 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,77 (t, 4H), 2,87 (m, 1H), 3,64 (t, 4H), 4,30 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,25 (s, 1H). EMBR: m/z ES+ 393, $[MH]^+$

Notas para los ejemplos 164 a 177

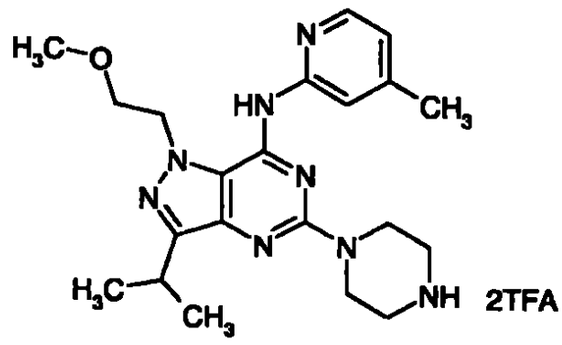
Ejemplo 167 y 176: 2-(bromometil)piridina (documento US 6465486, pág. 12, ej. 5) utilizada en forma del bromuro de R^6.

Ejemplo 169: 3-(bromometil)tetrahidrofurano (documento WO 99/45006, pág. 117, preparación 9) utilizado en forma del bromuro de R^6.

Ejemplo 175: 3-bromotetrahidropirano (preparación 125) utilizado en forma del bromuro de R^6.

Ejemplo 178

Bis(trifluoroacetato) de *N*-[3-isopropil-1-(2-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina

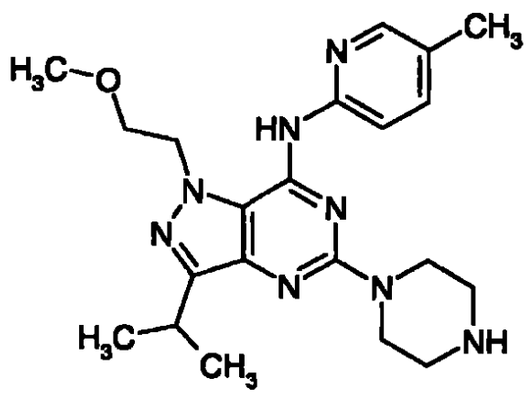


Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una solución del compuesto protegido con BOC de la preparación 92 (150 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando diclorometano:metanol (100:0 a 95:5), proporcionando el compuesto del título en forma de una goma, 30 mg.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,34 (d, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,86 (m, 4H), 3,18 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,62 (m, 4H), 3,74 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,17 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 411 $[MH]^+$.

Ejemplo 179

N-[3-isopropil-1-(2-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-5-metilpiridin-2-ilamina

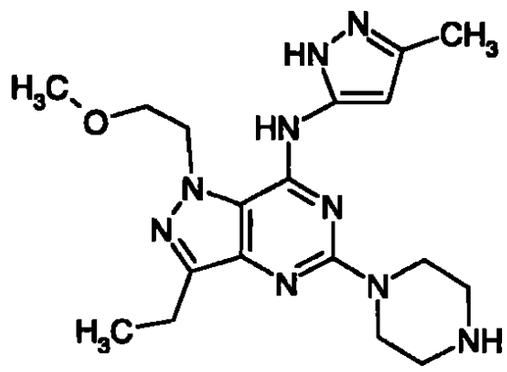


Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una solución del compuesto protegido con BOC de la preparación 93 (150 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando acetato de etilo:metanol:dietilamina (100:0:0 a 96:2:2), proporcionando el compuesto del título, 14,5 mg.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,34 (d, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,95 (s, 4H), 3,18 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,71 (m, 4H), 3,76 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,16 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 411 $[MH]^+$.

Ejemplo 180

N-[3-Etil-1-(2-metoxietil)-5-(piperazin-1-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-5-metil-2*H*-pirazol-3-ilamina



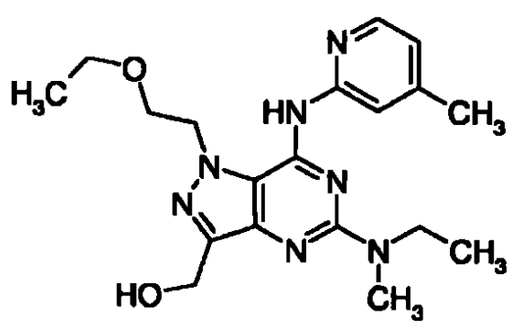
Se trituró el compuesto protegido con BOC de la preparación 95 con cloruro de hidrógeno en éter (8 ml, 2 M) durante 30 minutos. La goma resultante se lavó con éter, se disolvió en hidróxido de sodio (1 M) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío, proporcionando el producto.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,25 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,72 (m, 6H), 3,30 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,72 (t, 2H), 4,56 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 9,42 (s, 1H).

EMBR: m/z EP+: 386 $[MH]^+$.

Ejemplo 181

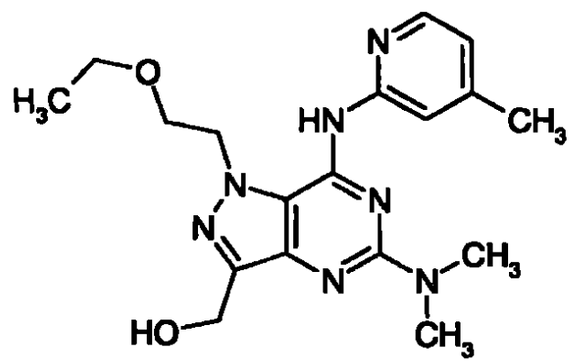
[1-(2-Etoxietil)-5-(*N*-etil-*N*-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-3-il]metanol



Se añadieron *N*-etildiisopropilamina (1,3 ml, 7,5 mmol) y *N*-etilmetilamina (642 µl, 7,5 mmol) a una solución del monocloruro de la preparación 106 (544 mg, 1,5 mmol) en dimetilsulfóxido (4 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 120ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre diclorometano (200 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 100:0 a 94:6, proporcionando el producto del título, 525 mg. ^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,10 (t, 3H), 1,22 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,60 (c, 2H), 3,78 (c, 2H), 3,89 (m, 2H), 4,76 (t, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,19 (s, 1H). EMBR IQPA+ m/z 386 $[MH]^+$.

Ejemplo 182

[5-Dimetilamino-1-(2-etoxietil)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-3-il]metanol



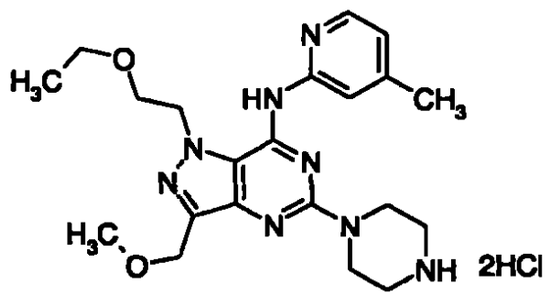
Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento del ejemplo 181 utilizando dimetilamina como material de partida.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,10 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,23 (s, 6H), 3,58 (c, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,66 (m, 2H), 4,81 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 8,15 (d, 1H),

8,41 (s, 1H).

Ejemplo 183

Diclorhidrato de *N*-[1-(2-etoxietil)-3-metoximetil-5-(piperazin-1-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina



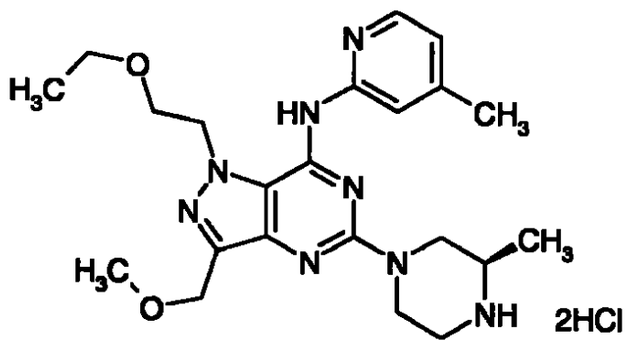
Se añadió el compuesto de la preparación 111 (150 mg, 0,35 mmol) a una solución de 25% de metóxido de sodio en metanol (350 µl, 1,4 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (3,5 ml) y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (60 µl), se trató con *N*-etildiisopropilamina (174 µl) y la solución se diluyó a un volumen de 9 ml con 1-metil-2-pirrolidinona. Esta solución (3 ml) se trató con piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (93 mg, 0,5 mmol) y la mezcla de reacción se selló y se calentó a 110ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto bruto se repartió entre diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El producto se disolvió en una mezcla de diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml), y se dejó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se repartió entre diclorometano y una solución de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se separó y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en

columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:metanol:diclorometano 96:2:2. El producto se disolvió en éter, se trató con HCl 2 M en éter y la solución se evaporó a vacío, proporcionando el producto del título, 53 mg.

^{1}H-RMN (D_2O, 400 MHz) δ: 0,95 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,30 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,48 (c, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,95 (m, 4H), 4,72 (s, 2H), 4,75 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,10 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 427, $[MH]^+$.

Ejemplo 184

Diclorhidrato de *N*-[1-(2-etoxietil)-3-metoximetil-5-((3*R*)-(3-metilpiperazin-1-il))-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina



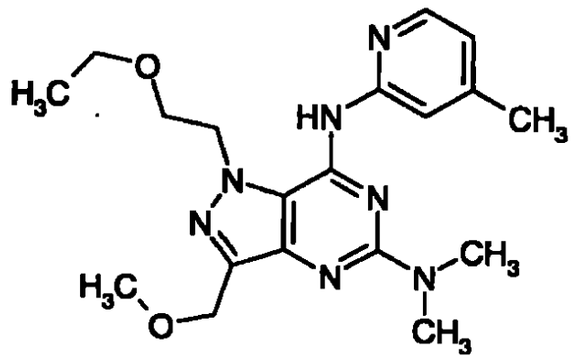
Este compuesto se preparó mediante el procedimiento del ejemplo 183 utilizando (*R*)-2-metilpiperazina.

^{1}H-RMN (D_2O, 400 MHz) δ: 0,92 (t, 3H), 1,32 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,40-3,50 (m, 5H), 3,87 (m, 2H), 4,46 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,73 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,10 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 441 $[MH]^+$.

Ejemplo 185

1-(2-Etoxietil)-3-metoximetil-N^5,N^5-dimetil-N^7-(4-metilpiperidin-2-il)-1*H*-

pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5,7-diamina

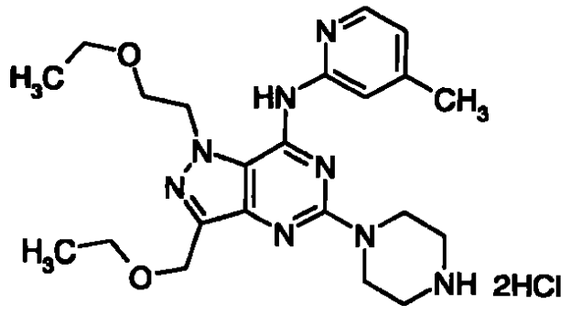


Se preparó este compuesto mediante el procedimiento del ejemplo 183 utilizando *N,N*-dimetilamina. Después de calentar la mezcla de reacción, se concentró a vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 98:2, proporcionando el producto del título.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MH) δ: 1,11 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,24 (s, 6H), 3,44 (s, 3H), 3,60 (c, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,70 (m, 4H), 6,93 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,41 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 386, $[MH]^+$.

Ejemplo 186

Diclorhidrato de *N*-[1-(2-etoxietil)-3-etoximetil-5-(piperazin-1-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina

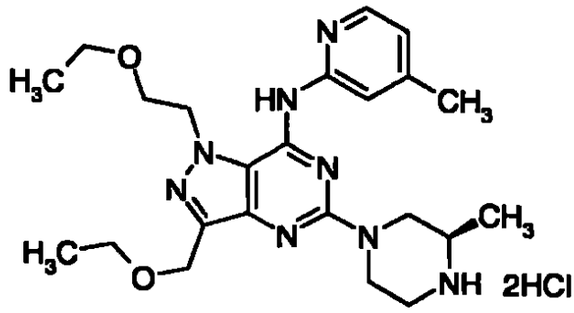


Se preparó este compuesto mediante el procedimiento del ejemplo 183 utilizando 21% de etóxido de sodio en etanol. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 100:0 a 94:6. Se concentraron a vacío las fracciones combinadas apropiadas, se disolvieron en éter y se trataron con cloruro de hidrógeno 2 M en éter. La mezcla de reacción se concentró a vacío proporcionando el producto del título.

^{1}H-RMN (D_2O, 400 MHz) δ: 0,88 (t, 3H), 1,08 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,26 (m, 4H), 3,42 (c, 2H), 3,58 (c, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,90 (m, 4H), 4,70 (m, 4H), 7,14 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,04 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 441, $[MH]^+$.

Ejemplo 187

Diclorhidrato de *N*-[1-(2-etoxietil)-3-etoximetil-5-((3*R*)-(3-metilpiperazin-1-il))-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina

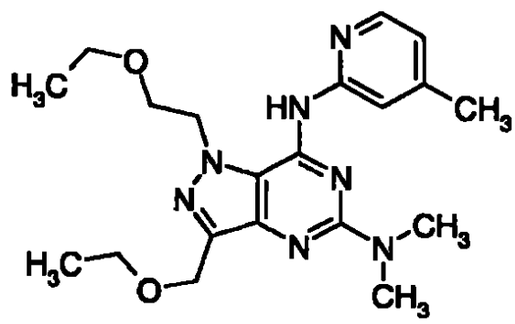


Este compuesto se preparó mediante el procedimiento del ejemplo 183 utilizando 21% de etóxido de sodio en etanol y (*R*)-2-metilpiperazina.

^{1}H-RMN (D_2O, 400 MHz) δ: 0,88 (t, 3H), 1,06 (t, 3H), 1,28 (d, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 3,30-3,50 (m, 5H), 3,55 (c, 2H), 3,82 (t, 2H), 4,42 (m, 2H), 4,73 (m, 4H), 7,14 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,05 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 455, $[MH]^+$.

Ejemplo 188

1-(2-Etoxietil)-3-etoximetil-*N*^{5},*N*^{5}-dimetil-*N*^{7}-(4-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5,7-diamina



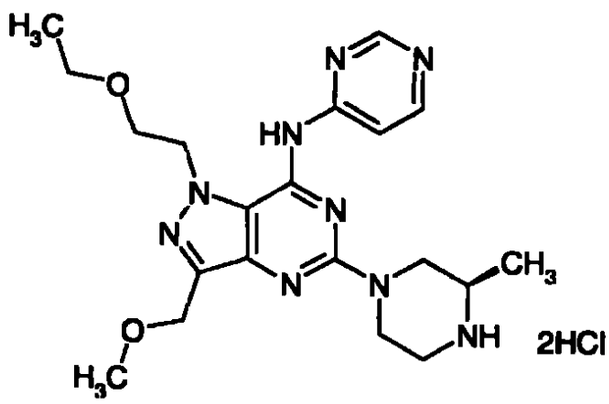
Este compuesto se preparó mediante el procedimiento del ejemplo 183 utilizando 21% de etóxido de sodio en etanol y dimetilamina.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,09 (t, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,38 (s, 3H),

3,22 (s, 6H), 3,57 (c, 2H), 3,64 (c, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,68 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,93 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,41 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 400, $[MH]^+$.

Ejemplo 189

Diclorhidrato de *N*-[1-(2-etoxietil)-3-metoximetil-5-((3*R*)-3-metilpiperazin-1-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]pirimidin-4-ilamina

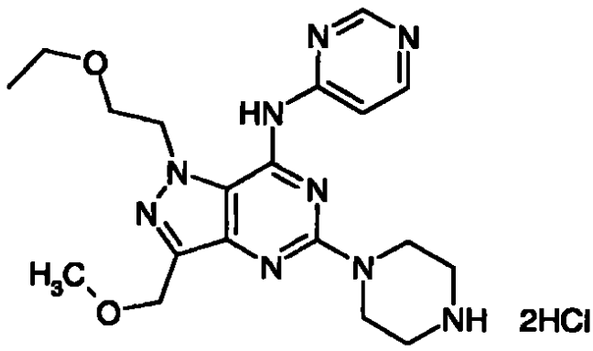


Este compuesto se preparó mediante el procedimiento del ejemplo 183 utilizando (*R*)-2-metilpiperazina y el compuesto monoclorado de la preparación 112 como materiales de partida.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,22 (m, 6H), 2,64-3,17 (m a, 4H), 3,44 (s, 3H), 3,67 (c, 2H), 3,78, 4,35 (2d, 1H), 3,91 (t, 2H), 4,60 (d, 2H), 4,78 (m, 4H), 8,21 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,83 (s, 1H). EMBR IQPA+ m/z 428 $[MH]^+$.

Ejemplo 190

Diclorhidrato de *N*-[1-(2-etoxietil)-3-metoximetil-5-(piperazin-1-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]pirimidin-4-ilamina

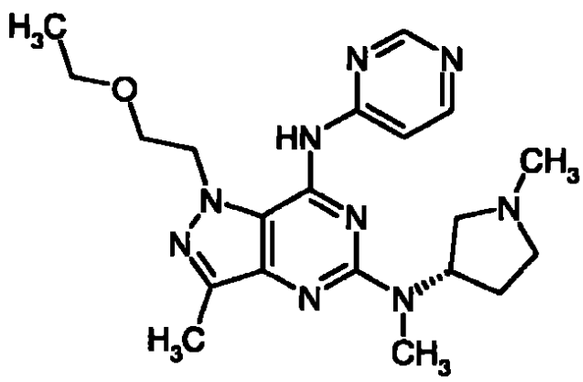


Este compuesto se preparó mediante el procedimiento del ejemplo 183 utilizando piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo y el compuesto monoclorado de la preparación 112 como materiales de partida.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 1,21 (t, 3H), 2,97 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,66 (c, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,94 (t, 2H), 4,83 (m, 4H), 8,20 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,80 (s, 1H). EMBR IQPA+ m/z 414 $[MH]^+$.

Ejemplo 191

1-(2-Etoxietil)-N^5-3-dimetil-N^5-[(3*S*)-1-metilpirrolidin-3-il]-N^7-pirimidin-4-il-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5,7-diamina



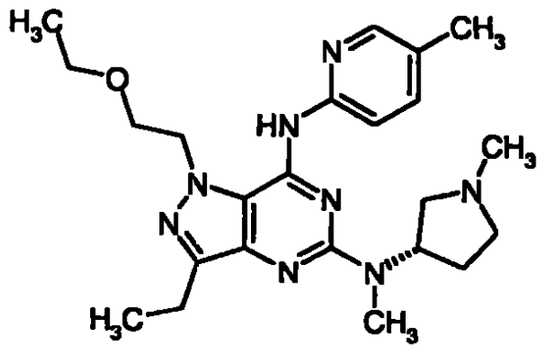
Se combinó el monocloruro de la preparación 72 (115 mg, 0,35 mmol) con la amina de la preparación 115 (197 mg, 1,73 mmol) y *N*-

etildiisopropilamina (0,3 ml, 1,73 mmol) en dimetilsulfóxido (4 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 16 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando diclorometano:metanol 99:1 a 85:15, proporcionando una goma, 21 mg.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,20 (t, 3H), 2,01-2,28 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,64 (c, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,63 (t, 2H), 5,32 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,79 (s, 1H). EMBR: m/z EP+: 412 $[MH]^+$.

Ejemplo 192

1-(2-Etoxietil)-3-etil-*N*^{5}-metil-*N*^{7}-(5-metilpiridin-2-il)-*N*^{5}-[(3*S*)-1-metilpirrolidin-3-il]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5,7-diamina

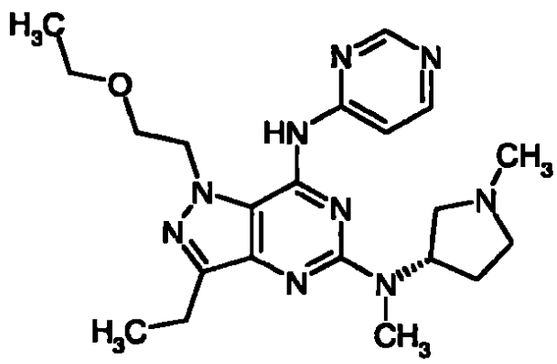


El compuesto del título se preparó a partir del compuesto diclorado de la preparación 54, la amina de la preparación 115 y 2-amino-5-metilpiridina, siguiendo el procedimiento del ejemplo 131.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,20 (t, 3H), 1,39 (t, 3H), 2,1-2,3 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 2,80-3,25 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 5,50 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 9,65 (s a, 1H). EMAR: m/z EP+: 439,29 $[MH]^+$.

Ejemplo 193

1-(2-Etoxietil)-3-etil-*N*^{5}-metil-*N*^{5}-[(3*S*)-1-metilpirrolidin-3-il]-*N*^{7}-pirimidin-4-il-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5,7-diamina



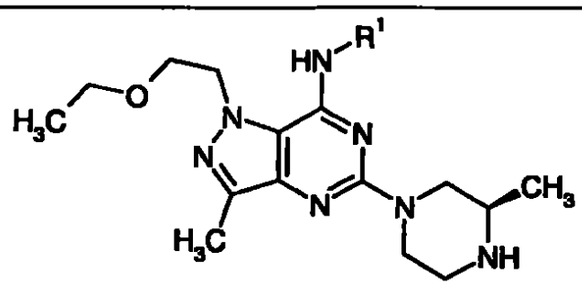
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto diclorado de la preparación 54, la amina de la preparación 115 y 4-aminopiridina, siguiendo el procedimiento del ejemplo 131.

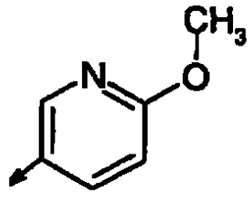
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,26 (t, 3H), 1,39 (t, 3 H), 2 ,20-2,40 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,90 (c, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,05-3,40 (m, 4H), 3,67 (c, 2H), 3,92 (m, 2H), 4,64 (m, 2H), 5,46 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,88 (s, 1H). EMAR: m/z, EP+: 426,27 $[MH]^+$.

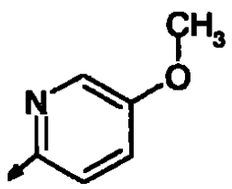
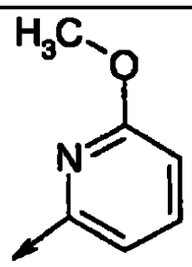
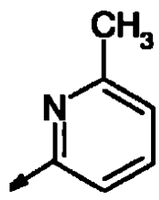
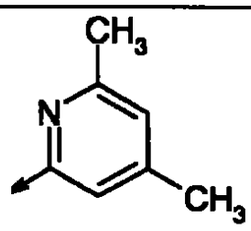
Ejemplos 194-215

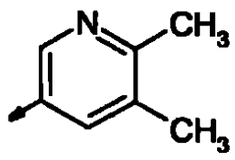
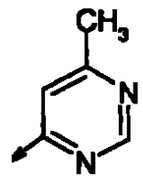
Se disolvieron los compuestos clorados apropiados (preparaciones 72, 120, 134, 137, 139, 142, 143, 144, 159 y 161) (1 eq.), la amina HNR^3R^4

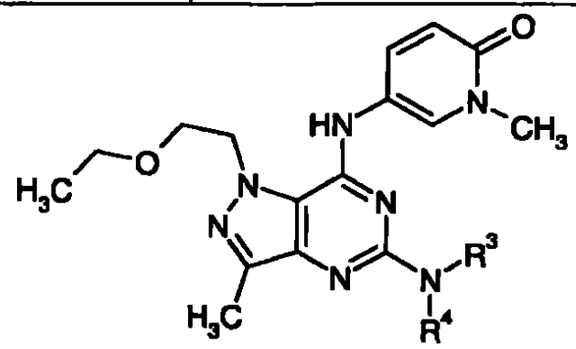
apropiada (3-5 eq.) y *N*-etildiisopropilamina (3-5 eq.) en dimetilsulfóxido, (3,5-6,9 ml.mmol^{-1}) y la mezcla de reacción se agitó a 120ºC durante 18 horas en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se repartió entre agua y diclorometano, la fase orgánica se separó y la acuosa se lavó con diclorometano (x2). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,880 98:2:0 a 90:10:1, proporcionando el producto del título.

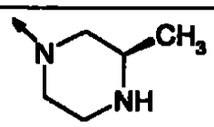


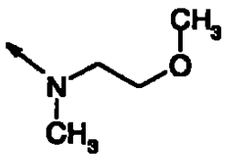
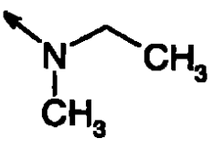
Nº	R^1	Datos
194[A]		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,12 (t, 3H), 1,16 (d, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,58 (c, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,51 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,42 (m, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 427 $[MH]^+$

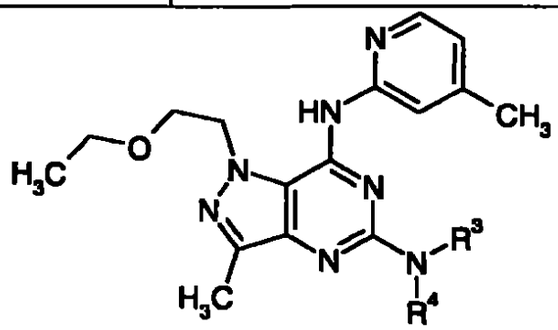
195[B]		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,13 (m, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,60 (c, 2H), 3,87 (m, 5H), 4,53 (m, 2H), 4,63 (t, 2H), 7,44 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,18 (m, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 427 $[MH]^+$
196[B]		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,14 (d, 3H), 1,20 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,66 (c, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,54 (m, 2H), 4,60 (t, 2H), 6,44 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,76 (m, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 427 $[MH]^+$
197[E]		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,20 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,61 (c, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,65 (t, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H). EMBR: m/z EP+ 411 $[MNa]^+$
198[E]		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 1,14 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,61 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,58 (c, 2H), 3,83 (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 8,01 (s, 1H). EMBR: m/z EP+ 425 $[MH]^+$

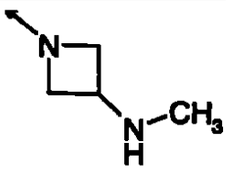
199		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,10-1,17 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,79-3,07 (m, 4H), 3,59 (c, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,52 (m, 2H), 4,65 (t, 2H), 7,97 (d, 1H), 8,61 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 425 $[MH]^+$
200		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,19 (m, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,82-3,11 (m, 4H), 3,64 (c, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,57 (m, 2H), 4,63 (t, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,67 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ m/z 412 $[MH]^+$

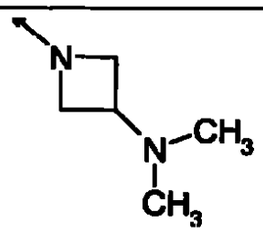
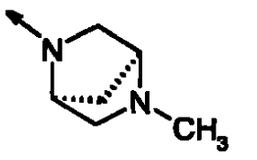
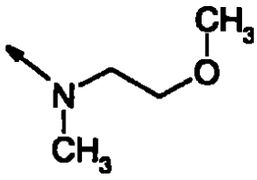
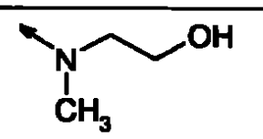


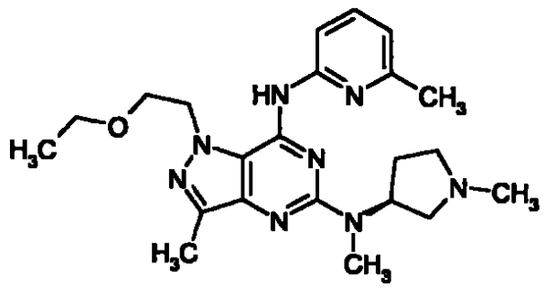
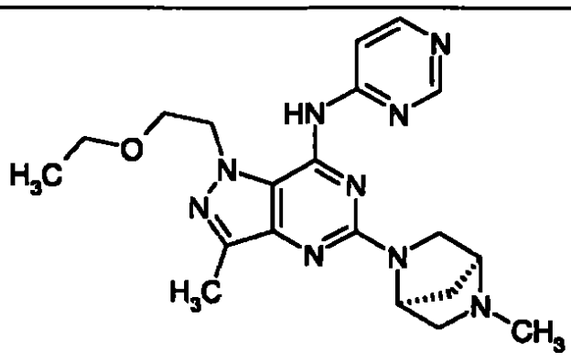
Nº	$-NR^3R^4$	Datos
201		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,10 (t, 3H), 1,16 (d, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,80-2,97 (m, 3H), 3,07 (d, 1H), 3,54 (c, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,84 (t, 2H), 4,48 (d, 2H), 4,63 (t, 2H), 6,61 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 427 $[MH]^+$

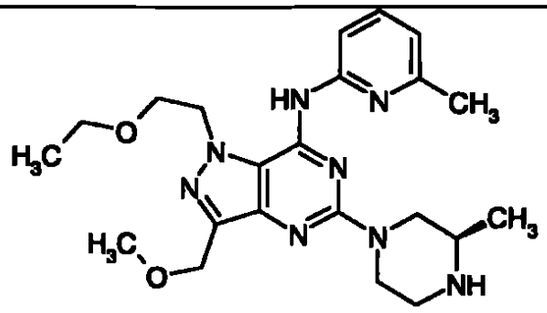
202		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,10 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,55 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 4,62 (t, 2H), 6,61 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 416 $[MH]^+$
203		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,11 (t, 3H), 1,20 (t, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,56 (c, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,67 (c, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,76 (t, 2H), 6,63 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 386 $[MH]^+$



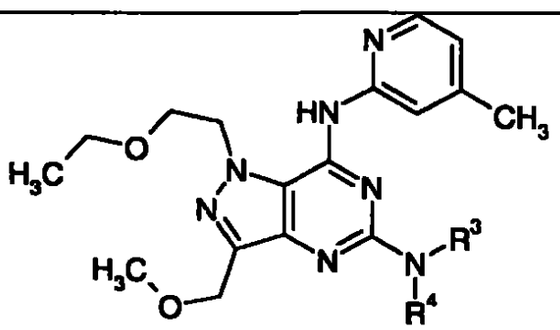
Nº	-NR^3R^4	Datos
204[c]		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,08 (t, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,70 (c, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,86 (t, 2H), 4,02 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,67 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,47 (m, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 397 $[MH]^+$

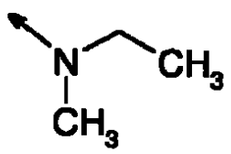
205[C]		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,08 (t, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,56 (c, 2H), 3,84 (t, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,64 (t, 2H), 6,92 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,46 (s, 1H). EMBR: m/z EP+ 411 $[MH]^+$
206		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,12 (t, 3H), 2,00 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,92 (m, 2H), 3,59 (m, 4H), 3,84 (m, 3H), 4,63 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,37 (m, 1H). EMBR: m/z EP+ 423 $[MH]^+$
207[D]		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,10 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,58 (c, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,87 (m, 4H), 4,63 (t, 2H), 6,92 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,35 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 400 $[MH]^+$
208[D,F]		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,10 (t, 3H), 2,39 (s, 6H), 3,30 (m, 2H), 3,57 (c, 2H), 3,83 (m, 7H), 4,63 (t, 2H), 6,92 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,36 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 386 $[MH]^+$

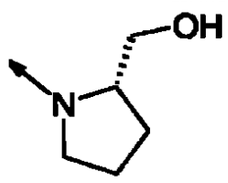
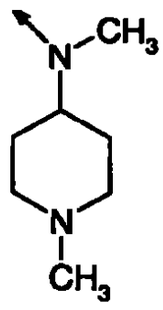
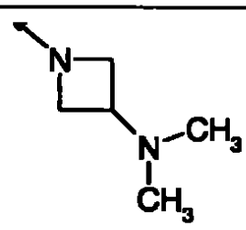
	
209	^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 1,16 (t, 3H), 1,95 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,62 (c, 2H), 3,86 (m, 2H), 4,66 (m, 2H), 5,59 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,16 (d a, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 425 $[MH]^+$
	
210	^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,10 (t, 3H), 2,00 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,98 (m, 2H), 3,53-3,68 (m, 4H), 3,81 (m, 1H), 3,88 (t, 2H), 4,62 (t, 2H), 4,82 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,80 (s, 1H). EMBR: m/z EP+ 410 $[MH]^+$



211	^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,16 (m, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,92-3,04 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,61 (c, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,70 (t, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 8,03 (m, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 441 $[MH]^+$



Nº	-NR^3R^4	Datos
212		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,09 (t, 3H), 1,21 (t, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,57 (c, 2H), 3,72 (c, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,67 (m, 4H), 6,89 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,35 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 400 $[MH]^+$

213		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,09 (t, 3H), 1,94 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,58 (c, 2H), 3,67-3,79 (m, 4H), 3,88 (t, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,70 (t, 2H), 6,92 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,44 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 442 $[MH]^+$
214[D,F]		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,12 (t, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,59 (c, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,69 (m, 5H), 6,93 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,23 (m, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 469 $[MH]^+$
215[F]		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,09 (t, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,58 (c, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,01 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,72 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,47 (s, 1H).

A- reacción no calentada en un recipiente sellado.

B- se utilizó 1 eq. de fluoruro de cesio en lugar de *N*-etildiisopropilamina

C- se utilizó la sal trifluoroacetato de la amina HNR^3R^4 y 9 eq. de *N*-etildiisopropilamina

D- reacción realizada en NMP con radiación de microondas durante 40 min a 180ºC

E- producto aislado mediante trituración con éter/pentano

F- 1 eq. de fluoruro de tetraetilamonio añadido

Ej. 204: Se utilizó bis(trifluoroacetato) de *N*-metil-3-azetidinamina como se describe en el documento JP 2002 255932, pág. 5.

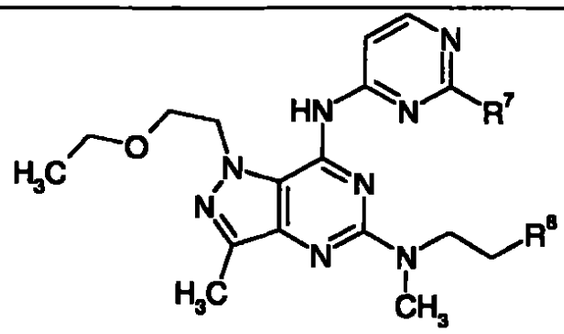
Ej. 205 y 215: véase la prep. 170.

Ej. 206 y 210: Se utilizó (1*S*,4*S*)-2-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano como se describe en Chem. Heterocyclo. Compd. (trad. ing.) 36; 4; 2000; 429-431.

Ej. 209: Se utilizó (3*S*)-1-metil-3-(metilamino)pirrolidina de la preparación 115.

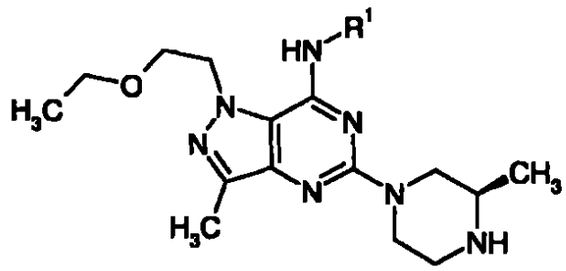
Ejemplos 216-228

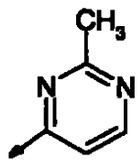
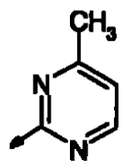
Se disolvieron el compuesto monoclorado apropiado (preparaciones 72, 110, 135, 136, 138, 140, 159 y 162 (1 eq.) y la amina HNR^3R^4 apropiada (5-6 eq.) en dimetilsulfóxido (5-10 ml.mmol^{-1} y la mezcla de reacción se calentó a 110-120ºC durante 18 horas en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (x2) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 99:1:0,125 a 95:5:0,5, después se trituró con éter/pentano, proporcionando el producto deseado.

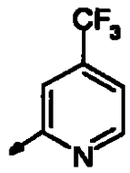


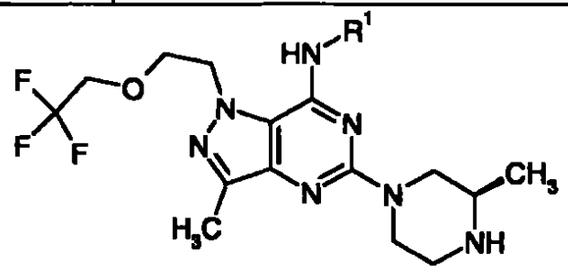
Nº	R^7	R^6	Datos
216[A]	H	$-N(CH_3)_2$	^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,20 (t, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,62 (t, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,64 (c, 2H), 3,87 (m, 4H), 4,63 (t, 2H), 8,34 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,79 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 400 $[MH]^+$
217[A]	H	H	^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,21 (m, 6H), 2,42 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,64 (c, 2H), 3,74 (c, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,61 (t, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,78 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 357 $[MH]^+$
218[A]	$-CH_3$	H	^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,20 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,64 (c, 2H), 3,72 (c, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,61 (t, 2H), 8,17 (d, 1H), 8,44 (d, 1H). EMBR: m/z EP+ 371 $[H]^+$

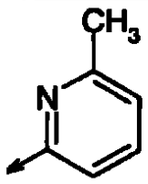
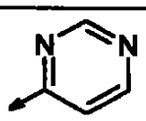
219	$-CH_3$	$-OCH_3$	^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,23 (t, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,87 (m, 4H), 4,61 (m, 2H), 8,17 (d, 1H), 8,43 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 401 $[MH]^+$

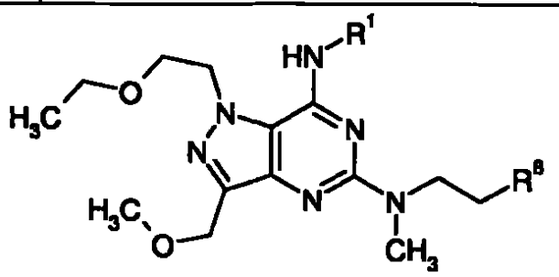


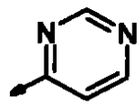
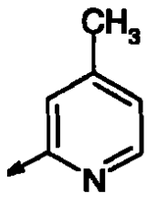
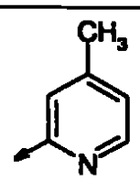
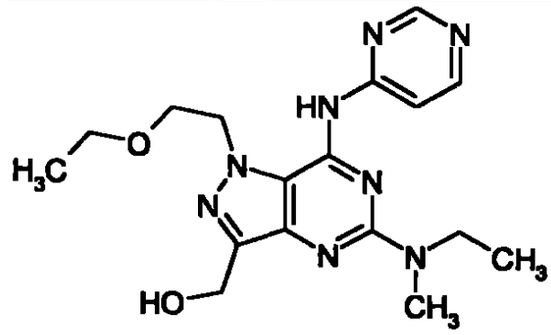
Nº	R^1	Datos
220		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,17 (t, 3H), 1,24 (t, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,64 (c, 2H), 3,88 (m, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,46 (d, 1H). EMBR: m/z EP+ 412 $[MH]^+$
221		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ: 1,13 (d, 3H), 1,25 (t, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,61 (c, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 4,64 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 8,43 (d, 1H). EMBR: m/z EP+ 412 $[MH]^+$

222		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 1,18 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,90-3,20 (m, 4H), 3,63 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 4,64 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,65 (s a, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 465 $[MH]^+$



Nº	R^1	Datos
223[C]		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,41 (d, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 3,15-3,50 (m, 4H), 4,07 (m, 4H), 4,77 (m, 4H), 6,97 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,98 (m, 1H). EMBR: m/z EP+ 465 $[MH]^+$
224[D]		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,00 (d, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,00-3,50 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,55 (d, 2H), 4,70 (t, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,80 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 452 $[MH]^+$



Nº	R^1	R^6	Datos
225		H	^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,21 (t, 6H), 3,19 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,65 (c, 2H), 3,74 (c, 2H), 3,91 (t, 2H), 4,69 (m, 4H), 8,33 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,78 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 387 $[MH]^+$
226		$-OCH_3$	^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,11 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,59 (c, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,89 (m, 4H), 4,70 (m, 4H), 6,92 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,35 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 430 $[MH]^+$
227		-OH	^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 1,12 (t, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,59 (c, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,89 (t, 2H), 4,70 (m, 4H), 6,92 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,35 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 416 $[MH]^+$
			

228	^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,22 (m, 6H), 3,20 (s, 3H), 3,65 (c, 2H), 3,76 (c, 2H), 3,91 (t, 2H), 4,69 (t, 2H), 4,85 (m, 2H), 8,36 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,79 (s, 1H). EMBR: m/z EP+ 395 $[MNa]^+$

A- la reacción se diluyó con diclorometano, no acetato de etilo

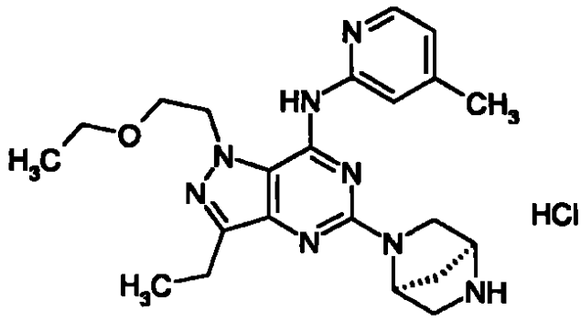
B- se purificó mediante HPLC utilizando 0,1 eq. de ácido trifluoroacético y acetonitrilo como eluyente

C- aislado en forma de la sal HCl

D- se añadió 1 eq. de fluoruro de cesio a la reacción.

Ejemplo 229

Clorhidrato de *N*-[5-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il)-1-(2-etoxietil)-3-etil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina



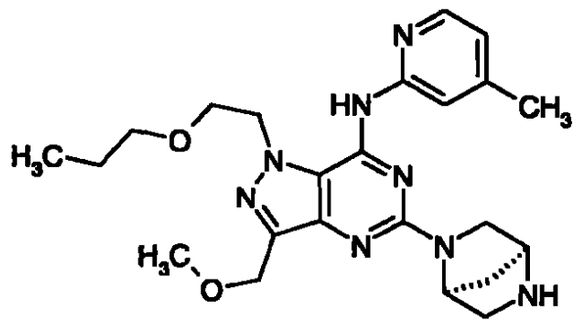
Se disolvieron el compuesto clorado de la preparación 122 (2,3 g, 6,37 mmol), (1*S*,4*S*)-(-)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (3,8 g, 19,11 mmol) y fluoruro de cesio (967 mg, 6,37 mmol) en dimetilsulfóxido (15 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 110ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre una solución de ácido cítrico al 10% y acetato de etilo (400 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se

extrajo con acetato de etilo (200 ml) y las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), salmuera (200 ml) y después se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (40 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (100 ml) y una solución de carbonato de sodio (100 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (97,5:2,5:0,25 a 95:5:0,5). El producto se disolvió después en metanol, se añadió ácido clorhídrico 2 N (1 eq.) y la solución se evaporó a vacío. El sólido se recristalizó con acetato de isopropilo/éter, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. 1,15 g. ^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,10 (t, 3H), 1,34 (t, 3H), 2,17 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,91 (c, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,86 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,22 (m, 1H).

Microanálisis encontrado: C 54,53, H 7,05, N 22,82. $C_{22}H_{30}N_8O \cdot HCl \cdot 1{,}5\ H_2O$ requiere C 54,37, H 7,05, N 23,06%.

Ejemplo 230

N-[5-((1*S*,4*S*)-2,5-Diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il)-3-metoximetil-1-(2-propoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina

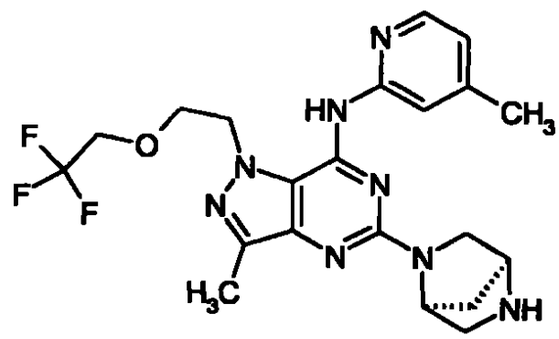


El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto clorado de la preparación 160 y (1*S*,4*S*)-(-)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 239, excepto porque el compuesto se aisló en forma de la base libre.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,71 (t, 3H), 1,53 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 3,17 (c, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 4,02 (s, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,74 (m, 2H), 4,95 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,33 (m, 1H). EMBR: m/z EP+ 453 $[MH]^+$.

Ejemplo 231

N-[5-((1*S*,4*S*)-2,5-Diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il)-3-metil-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina



El producto del título se preparó mediante un procedimiento similar al

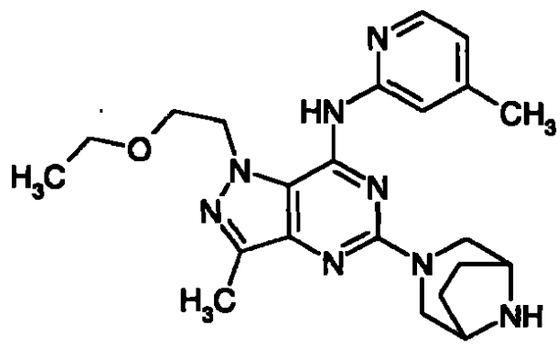
descrito para el ejemplo 230 utilizando el compuesto monoclorado de la preparación 141 y (1*S*,2*S*)-(-)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,84 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,06 (c, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,82 (s, 1H), 4,00 (c, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,72 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,25 (m, 1H).

EMBR: m/z EP+ 463 $[MH]^+$.

Ejemplo 232

N-[5-(3,8-Diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-(2-etoxietil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina

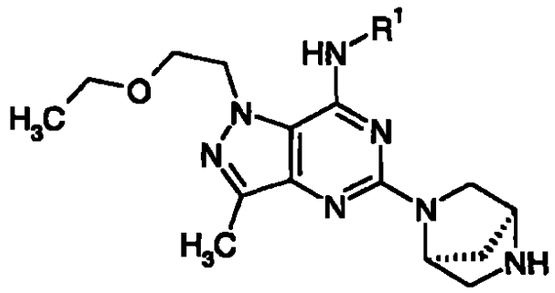


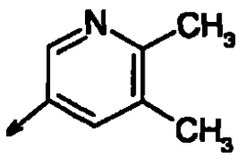
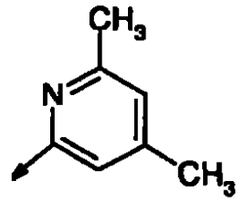
El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarilla a partir del compuesto clorado de la preparación 120 y 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (Tet. Lett. 43 (2002), 899-902) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 231.

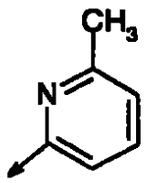
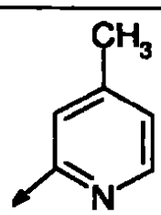
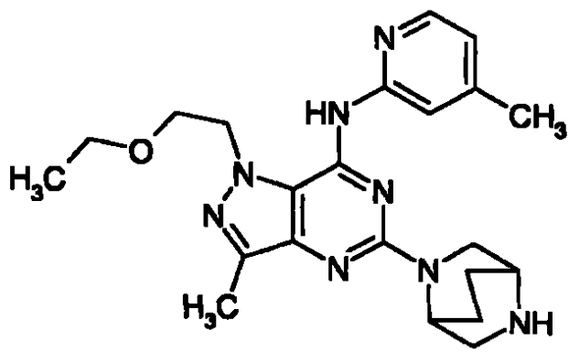
^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 1,12 (t, 3H), 1,89 (m, 4H), 2,41 (2 x s, 6H), 3,19 (m, 2H), 3,60 (c, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,86 (t, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,65 (t, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 8,20 (s a, 1H). EMBR: m/z EP+ 423 $[MH]^+$.

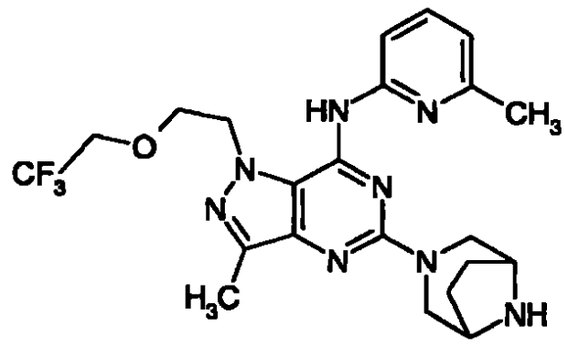
Ejemplos 233-238

Se disolvieron el precursor monoclorado apropiado (preparaciones 120, 134, 139, 140 y 143) (1 eq.), la amina NHR^3R^4 apropiada (3 eq.) y *N*-etildiisopropilamina (3 eq.) en dimetilsulfóxido (3,80 ml.mmol^{-1}), y la mezcla de reacción se dispuso en un ReactiVial™ y se calentó a 120°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se suspendió en diclorometano (20-50 ml.mmol^{-1}), se trató con ácido trifluoroacético (4-20 ml.mmol^{-1}) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se concentró después a vacío y el residuo se suspendió en acetato de etilo y se lavó con una solución al 10% de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 99:1 a 98:2, proporcionando el producto deseado.



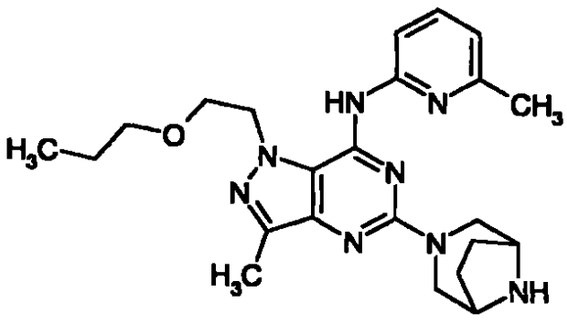
Nº	R^1	Datos
233		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,11 (t, 3H), 1,86 (d, 1H), 2,03 (d, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,14 (s, 2H), 3,60 (m, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,88 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 8,73 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 423 $[MH]^+$
234		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,12 (t, 3H), 1,86 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,18 (c, 2H), 3,59 (c, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,01 (s, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,93 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 8,19 (s a, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 423 $[MH]^+$

235		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,17 (t, 3H), 1,83 (m, 1H), 2,01 (m, 1 H), 2 ,41 (s, 3 H), 2 ,48 (s, 3 H), 3 ,04 (m, 2H), 3,60 (m, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,88 (t, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,89 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 8,23 (m, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 409 $[MH]^+$
236		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,10 (t, 3H), 1,92 (d, 2H), 2,41 (s, 3 H), 2 ,43 (s, 3 H), 3 ,18 (m, 2 H), 3 ,59 (m, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,83 (m, 3H), 4,63 (m, 2H), 4,86 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,38 (m, 1H). EMBR: m/z EP+ 409 $[MH]^+$
		
237	^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,11 (t, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,58 (c, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,29 (m, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 423 $[MH]^+$	

	
238	^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,92 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,22 (d, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,06 (m, 4H), 4,40 (d, 2H), 4,75 (t, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,08 (s a, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 477 $[MH]^+$

Ejemplo 239

N-[5-(3,8-Diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-metil-1-(2-propoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-6-metilpiridin-2-ilamina



Se calentó a 110°C durante 18 horas una mezcla del compuesto clorado de la preparación 171 (150 mg, 0,42 mmol), 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (Tet. Lett. 43 (2002), 899-902) (446 mg, 2,1 mmol) y fluoruro de cesio (63,8 mg, 0,42 mmol) en dimetilsulfóxido (3 ml) en un recipiente sellado. La reacción se vertió en agua, y el precipitado resultante se

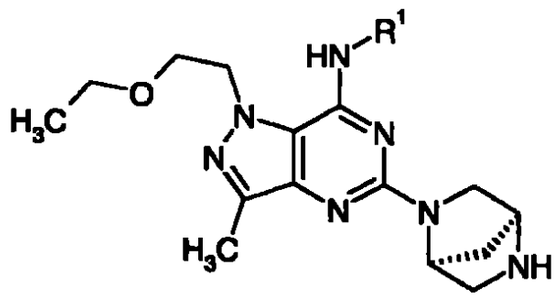
separó por filtración. Este sólido se disolvió en diclorometano y la solución se evaporó a vacío. El sólido se redisolvió en diclorometano (6 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró a vacío, el residuo se repartió entre diclorometano y ácido clorhídrico 2 N y las fases se separaron. La solución acuosa se alcalinizó utilizando carbonato de sodio sólido y después se extrajo con diclorometano (3x). Estos extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando un gradiente de elución de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (100:0:0 a 98:2:0,25), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. 65 mg.

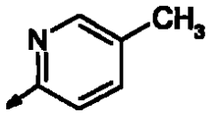
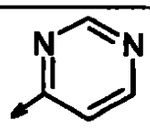
^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,73 (t, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,75-1,86 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,11 (m, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,84 (t, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,65 (t, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 8,10 (d a, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 437 $[MH]^+$.

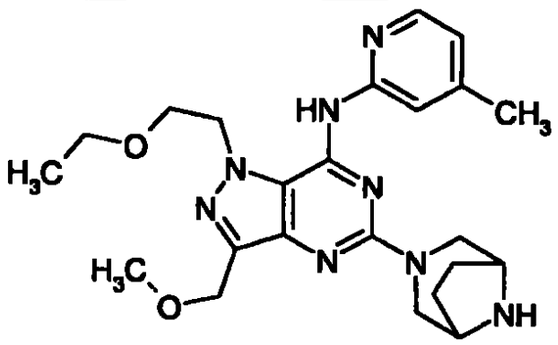
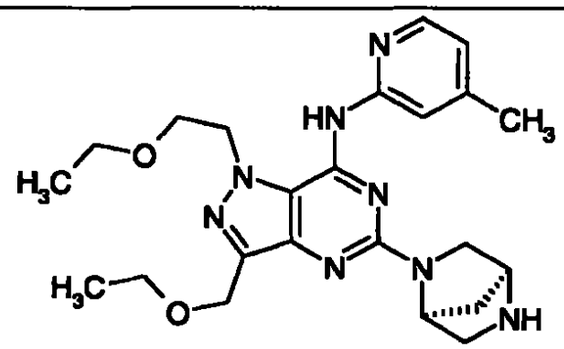
Ejemplos 240-243

Se añadieron la amina protegida apropiada (1 eq.) y ácido trifluoroacético (7,5-12,5 ml.mmol^{-1}) a diclorometano (15-42 ml.mmol^{-1}), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre diclorometano y una solución de hidrogenocarbonato de sodio, las fases se separaron y la acuosa se lavó con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con

diclorometano:metanol:amoniaco 0,880 100:0:0 a 90:10:1, proporcionando el producto deseado.

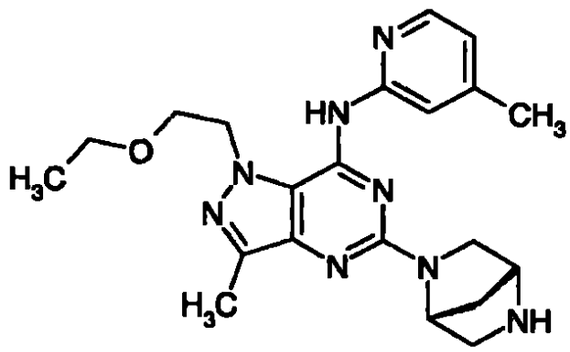


Nº	R^1	Datos
240		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,12 (t, 3H), 1,82 (d, 1H), 1,98 (d, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 3,56 (m, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,86 (m, 3H), 4,63 (m, 3H), 7,62 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,32 (m, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 409 $[MH]^+$
241		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,19 (t, 3H), 1,83 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 3,09 (m, 2H), 3,56-3,76 (m, 4H), 3,90 (m, 3H), 4,63 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,79 (s, 1H). EMBR: m/z EP+ 396 $[MH]^+$

	
242	^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,11 (t, 3H), 1,82 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 3,16 (d, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,58 (c, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,33 (d, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,70 (t, 2H), 6,91 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,20 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 453 $[MH]^+$
	
243	^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,10 (t, 3H), 1,21 (t, 3H), 1,85 (d, 1H), 2,02 (d, 1H), 2,41 (s, 3H), 3,12 (c, 2H), 3,56-3,70 (m, 5H), 3,73 (m, 1H), 3,89 (m, 3H), 4,73 (m, 4H), 4,91 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,39 (m, 1H). EMBR: m/z EP+ 453 $[MH]^+$

Ejemplo 244

N-[5-((1*R*,4*R*)-2,5-Diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il)-1-(2-etoxietil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina



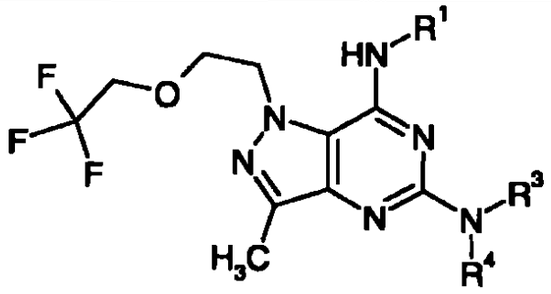
Se disolvió el producto protegido de la preparación 168 (62 mg, 0,12 mmol) en etanol (5 ml) y la solución se trató con hidróxido de paladio (10 mg) y ácido clorhídrico 2 M (124 µl, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se dispuso a 414 kPa durante 18 horas y después se trató con catalizador adicional (20 mg) y se dispuso a 414 kPa durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 95:5:0,5 a 90:10:1, proporcionando el producto del título, 16 mg.

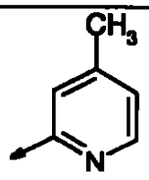
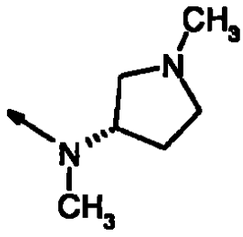
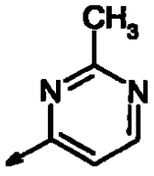
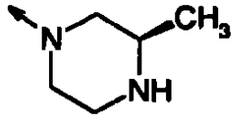
^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,11 (t, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,41 (2 x s, 6H), 3,21 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,70 (c, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,95 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,36 (m, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 409 $[MH]^+$.

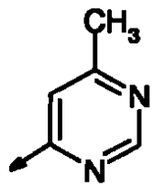
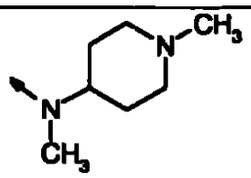
Ejemplos 245 a 257

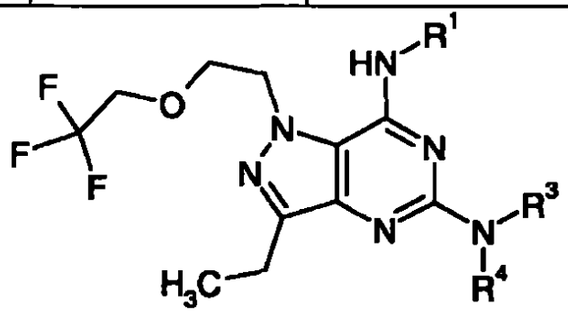
Se disolvieron el compuesto clorado apropiado (preparaciones 191 a 202) (1 eq.) y la amina HNR^3R^4 apropiada (3-5 eq.) en dimetilsulfóxido (2,7-13,6 ml.mmol^{-1}) y la mezcla de reacción se agitó a 120ºC durante 18 horas en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de

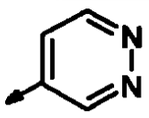
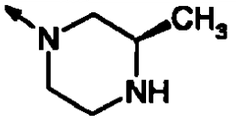
magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88, proporcionando el producto del título.

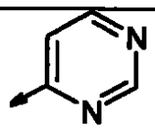
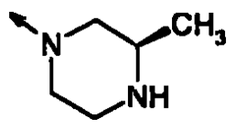
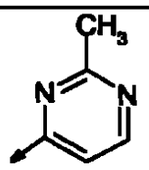
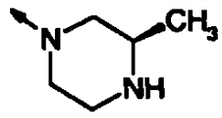
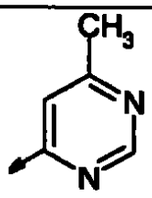
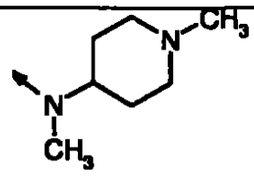


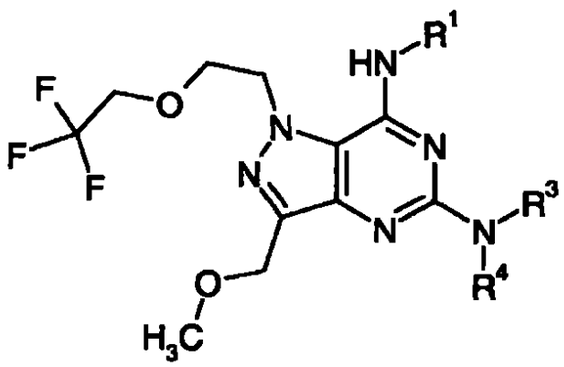
Nº	R^1	$-NR^3R$	Datos
245[A]			^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 2,14 (m, 1H), 2,41 (m, 7H), 2,71 (s, 3H), 2,91 (c, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,23 (m, 4H), 3,35 (m, 1H), 3,98-4,09 (m, 4H), 4,73 (t, 2H), 5,24 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,22 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 479 $[MH]^+$
246[B]			^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,16 (d, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,95-3,10 (m, 2H), 4,04-4,10 (m, 4H), 4,54 (m, 2H), 4,70 (t, 2H), 8,02 (m, 1H), 8,48 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 466 $[MH]^+$

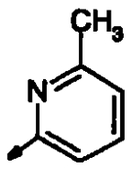
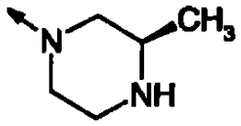
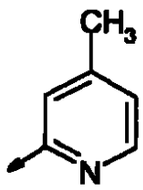
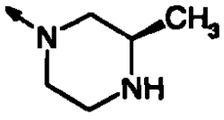
247[B,C]			^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 2,00-2,45 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 3,15 (m, 5H), 3,60 (m, 2H), 4,06 (m, 4H), 4,72 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,68 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 494 $[MH]^+$

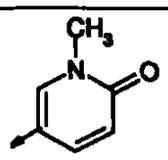
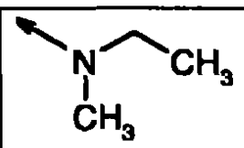


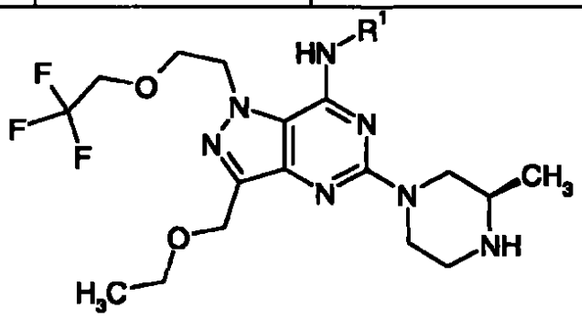
Nº	R^1	$-NR^3R^4$	Datos
248			^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,18 (d, 3H), 1,36 (t, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,88 (m, 4H), 3,02 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,96 (c, 2H), 4,03 (t, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,78 (t, 2H), 8,02 (m, 1H), 8,97 (d, 1H), 9,45 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 466 $[MH]^+$

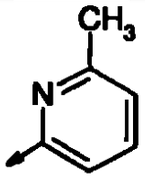
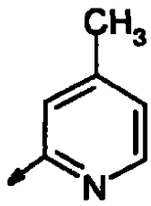
249[b,p]			^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,20 (d, 3H), 1,35 (t, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,80 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 4,05 (m, 4H), 4,50 (d, 2H), 4,70 (t, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,80 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA- 464 $[M-H]^-$
250			^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,18 (d, 3H), 1,35 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,87 (m, 4H), 2,99-3,11 (m, 2H), 4,09 (m, 4H), 4,53 (m, 2H), 4,72 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,48 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 480 $[MH^+]$
251			^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,36 (t, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,88 (c, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 4,06 (m, 4H), 4,69 (m, 3H), 8,22 (m, 1H), 8,67 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 508 $[MH]^+$

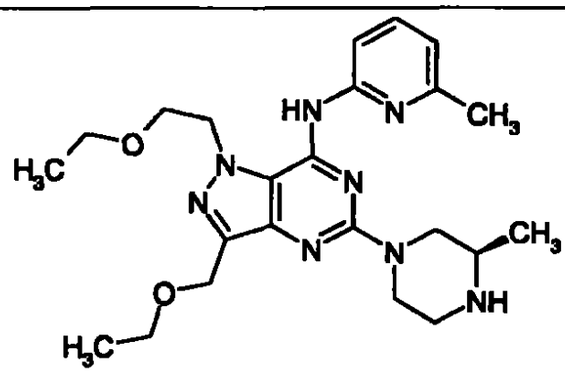


Nº	R^1	$-NR^3R^4$	Datos
252			^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,20 (d, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,54 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,82 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,10 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 495 $[MH]^+$
253			^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,18 (d, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,90-3,05 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 4,00 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,50 (d, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,75 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 8,10 (m, 2H). EMBR: m/z IQPA+ 495 $[MH]^+$

254[b;d]			^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,17 (t, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,61-3,68 (m, 5H), 3,97 (c, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,90 (t, 2H), 6,62 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,86 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 470 $[MH]^+$



Nº	R^1	Datos
255		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,20 (m, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,65 (c, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,85 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,10 (m, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 509 $[MH]^+$
256		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,20 (m, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,65 (c, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,59 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,80 (t, 2H), 6,95 (d, 1H), 8,20 (m, 2H). EMBR: m/z IQPA+ 509 $[MH]^+$

	
257[D]	^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,21 (m, 9H), 2,42 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,92 (m, 2H), 4,59 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,05 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 455 $[MH]^+$

A- se utilizó la sal clorhidrato de la amina de la preparación 115 y se añadió una cantidad equimolar de *N*-etildiisopropilamina a la reacción.

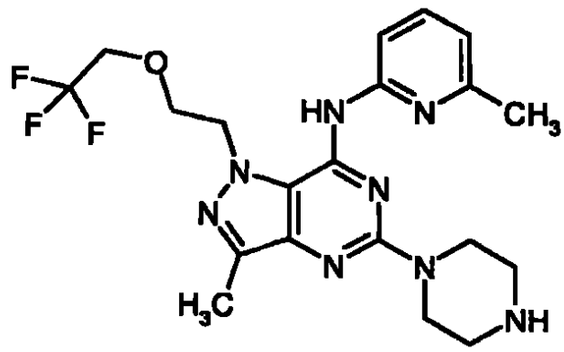
B- la reacción no se realizó en un recipiente sellado.

C- el producto se trató con HCl en éter, proporcionando la sal clorhidrato

D- se añadió 1 eq. de fluoruro de cesio a la mezcla de reacción.

Ejemplo 258

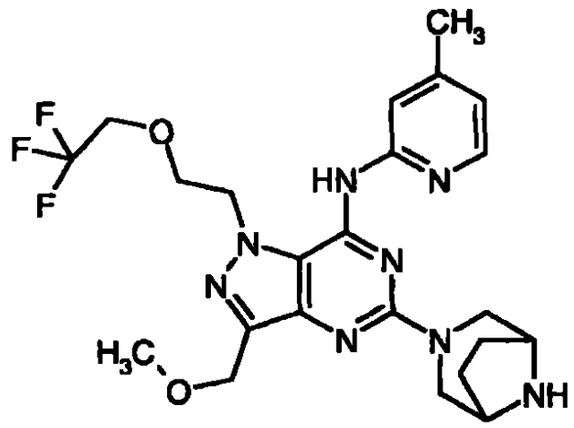
N-[3-Metil-5-piperazin-1-il-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-6-metilpiridin-2-ilamina



Se agitó a 110ºC durante 18 horas una mezcla del cloruro de la preparación 140 (200 mg, 0,5 mmol), 1-piperazincarboxilato de *terc*-butilo (165 mg, 0,89 mmol), fluoruro de cesio (76 mg, 0,5 mmol) y *N*-etildiisopropilamina (0,88 ml, 5,0 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml). La mezcla enfriada se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El producto se disolvió en diclorometano (9 ml), se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) y la reacción se agitó durante 1,5 horas. La reacción se evaporó a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Las fases se separaron, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El residuo se trituró con éter/pentano, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, 117 mg. ^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 2,40 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,93 (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 4,05 (m, 4H), 4,73 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,68 (dd, H), 8,05 (m, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 451 $[MH]^+$.

Ejemplo 259

N-[5-(3,8-Diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-metoximetil-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina



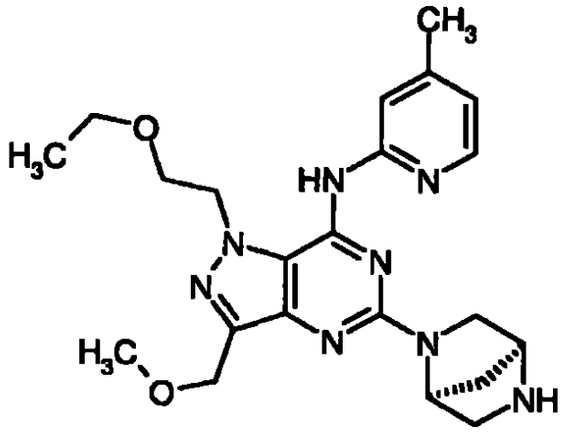
Se calentó a 120ºC durante 18 horas en un ReactiVial® una mezcla del compuesto clorado de la preparación 193 (150 mg, 0,35 mmol), 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (J. Med. Chem. 1998, 41, 674) (160 mg, 0,72 mmol) y *N*-etildiisopropilamina (244 µl, 1,4 mmol) en dimetilsulfóxido (3 ml). La mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano (2x). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a vacío. El aceite residual se disolvió en diclorometano (6 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró a vacó, el residuo se repartió entre diclorometano y ácido clorhídrico 2 N y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con diclorometano y después se alcalinizó utilizando bicarbonato de sodio sólido. Esta solución se extrajo con diclorometano (3x), estos extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando un gradiente de elución de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (98:2:0,25 a 96:4:0,5), proporcionando el compuesto del título en forma de una

espuma amarilla, 80 mg.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,76-1,84 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 4,02 (c, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,77 (t, 2H), 6,92 (m, 1H), 8,13 (m, 2H). EMBR: m/z IQPA+ 507 $[MH]^+$.

Ejemplo 260

N-{5-[(1*S*,4*S*)-2,5-Diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]-1-(2-etoxietil)-3-metoximetil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il}-4-metilpiridin-2-ilamina

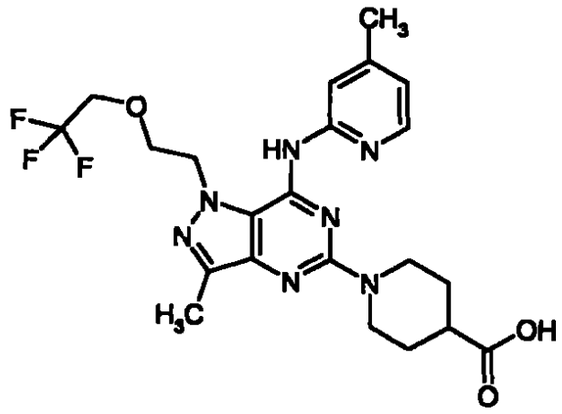


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo a partir del cloruro de la preparación 159 y (1*S*,4*S*)-(-)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 259, excepto porque el producto no se purificó mediante cromatografía en columna.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,11 (t, 3H), 2,01 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,60 (c, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,74 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,32 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 439 $[MH]^+$.

Ejemplo 261

Ácido 1-{3-metil-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5-il}piperidin-4-carboxílico



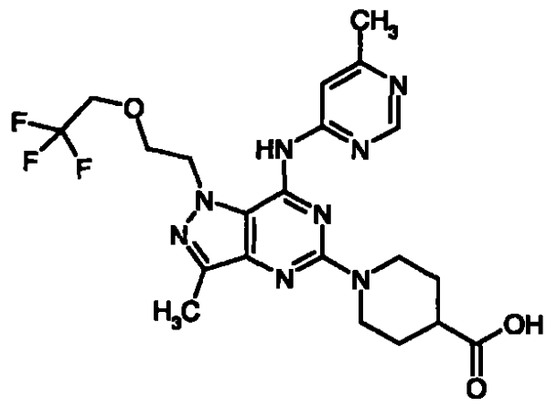
Se añadió una solución de hidróxido de sodio (760 µl, 1 M, 0,76 mmol) a una solución del compuesto de la preparación 203 (200 mg, 0,38 mmol) en dioxano (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se acidificó utilizando una solución de ácido cítrico 1 M, después se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Estos extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice de fase inversa utilizando un gradiente de elución de agua:metanol (100:0 a 20:80) y las fracciones apropiadas se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml), la solución se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío, proporcionando el compuesto del título, 30 mg.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,52 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,06 (c, 2H), 4,47 (m, 2H), 4,64

(m, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,14 (d, 1H). EMBR: m/z EP- 492 [M-H]⁻.

Ejemplo 262

Ácido 1-{3-metil-7-(6-metilpirimidin-4-ilamino)-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5-il}piperidin-4-carboxílico



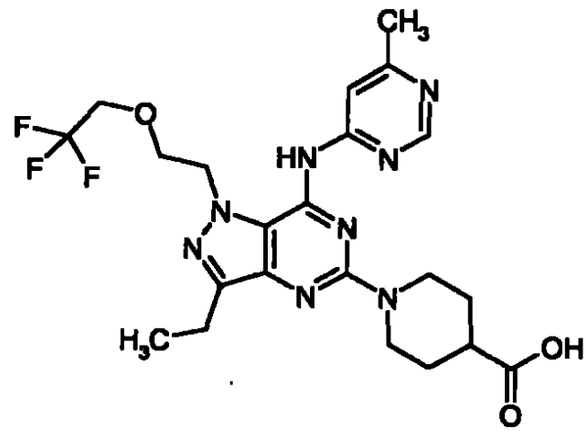
Se calentó una mezcla del compuesto clorado de la preparación 197 (105 mg, 0,37 mmol) e isonipecotato de etilo (188 µl, 1,22 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) a 120°C durante 3 horas. La mezcla enfriada se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en dioxano (2 ml), se añadió hidróxido de sodio (2,0 ml, 1 M, 2,0 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se evaporó a vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (20 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se acidificó con ácido cítrico 1 M. Esta solución se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando un gradiente de elución de

diclorometano:metanol:ácido acético (100:0:0 a 94:6:0,6), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, 87 mg.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,73 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 4,00-4,06 (m, 4H), 4,64 (m, 2H), 4,72 (t, 2H), 8,17 (m, 1H), 8,64 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 495 $[MH]^+$.

Ejemplo 263

Ácido 1-{3-etil-7-(6-metilpirimidin-4-ilamino)-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5-il}piperidin-4-carboxílico



Se calentó una mezcla del compuesto clorado de la preparación 200 (150 mg, 0,36 mmol) e isonipecotato de etilo (277 µl, 1,80 mmol) en dimetilsulfóxido (1,5 ml) en un Reactivial® a 120ºC durante 18 horas. La mezcla enfriada se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en dioxano (3 ml), se añadió hidróxido de sodio (2,5 ml, 1 M, 2,5 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción se evaporó a vacío, el

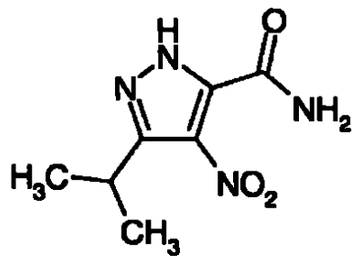
residuo se disolvió en agua (2 ml) y la solución se acidificó utilizando una solución de ácido cítrico al 10%. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío a 45°C, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, 106 mg.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 1,35 (t, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,89 (c, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,96-4,09 (m, 4H), 4,60 (m, 2H), 4,70 (m, 2H), 8,17 (m, 1H), 8,66 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 509 $[MH]^+$.

Las siguientes preparaciones describen la preparación de ciertos intermedios utilizados en los ejemplos precedentes.

Preparación 1

5-Isopropil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-carboxamida



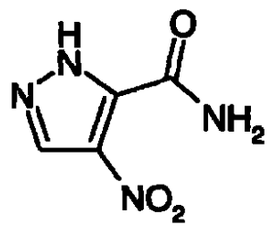
Se enfrió a –5°C en hielo/acetona una solución de ácido 5-isopropil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-carboxílico (Farmaco 46, 11, 1991, 1337-1350) (6 g, 0,03 mol) en *N,N*-dimetilformamida (69 µl) y diclorometano (67 ml). Se añadió cloruro de oxalilo (11,48 g, 0,09 mmol) durante 30 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, la mezcla de reacción se dejó después volver a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el disolvente restante se destiló azeotrópicamente con

diclorometano. El sólido resultante se suspendió en tetrahidrofurano (70 ml), se enfrió a 0°C y se añadió amoniaco 0,880 (25 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se concentró a vacío. El sólido resultante se suspendió en agua, se filtró y se secó a 70°C a vacío, proporcionando el producto.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,28 (d, 6H), 3,55 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 13,72 (s a, 1H). EMBR: m/z EP+ 199 $[MH]^+$.

Preparación 2

4-Nitro-2*H*-pirazol-3-carboxamida

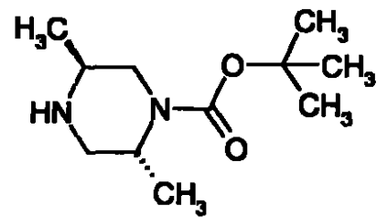


Se añadió ácido 4-nitro-2*H*-pirazol-3-carboxílico (2,72 g, 17,4 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (2,42 ml, 27,7 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (80 µl) en diclorometano (45 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente con diclorometano (3 x 100 ml). El producto bruto se disolvió en tetrahidrofurano, se enfrió en un baño de hielo y se trató con una solución de amoniaco 0,880 (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre diclorometano (300 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a

vacío, proporcionando el producto del título. EMBR EP+ m/z 157 $[MH]^+$.

Preparación 3

trans-2,5-Dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

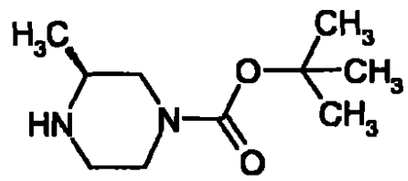


Se disolvió *trans*-2,5-dimetilpiperazina (10 g, 0,087 mol) en una mezcla de dioxano (18 ml) y agua (8 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (19,29 g, 0,089 mmol) y la mezcla de reacción se dejó volver a temperatura ambiente. Se añadieron dioxano (9 ml) y agua (4 ml) adicionales y la mezcla se agitó durante 18 horas. El dioxano se retiró a vacío y la mezcla se alcalinizó a pH 9, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando metanol:diclorometano 20:80. Se disolvió el producto bruto en éter y se añadió ácido clorhídrico (0,5 eq.), proporcionando la sal HCl del compuesto del título (2,73 g).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,21 (2 x d, 6H), 1,40 (s, 9H), 2,90 (dd, 1H), 3,21 (dd, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,62 (dd, 1H), 4,25 (m, 1H), 9,2 (m a, 2H). EMBR: EP+ m/z 215 $[MH]^+$.

Preparación 4

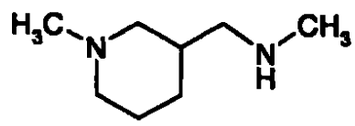
(3*S*)-3-Metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas una solución de (2*S*)-2-metilpiperazina (3,8 g, 38 mmol) y *N*-(*terc*-butiloxicarboniloxi)ftalimida (10 g, 38 mmol) en diclorometano (100 ml). La mezcla se lavó con una solución de hidróxido de sodio 2 N, la solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente, 4,31 g. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,12 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 2,74-2,90 (m a, 3H), 3,00 (d, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,88-3,98 (m a, 2H). EMBR EP+ m/z 201 $[MH]^+$.

Preparación 5

3-(Metilaminometil)-1-metilpiperidina



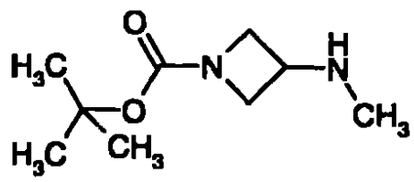
Se calentó en un matraz sellado a 100°C durante 17 horas una solución de 3-(clorometil)-1-metilpiperidina (9,2 g, 50 mmol) (documento US 6184338, ejemplo 5) y 33% de metilamina en etanol (60 ml). La mezcla de reacción se concentró a vacío y se diluyó con agua antes de extraerse con diclorometano, y se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío, proporcionando el producto del título, 8,2 g.

Microanálisis: observado: C 44,80%, H 9,37%, N 13,21%.

$C_8H_{18}N_2$: calculado: C 44,65%, H 9,37%, N 13,02%.

Preparación 6

3-(Metilamino)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

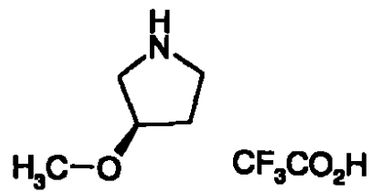


Se añadió 3-yodoazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (documento EP 1176142, pág. 23, ej. 2 (i)) (2,0 g, 7,07 mmol) a 33% de metilamina en etanol (45 ml) y la mezcla de reacción se calentó en un recipiente sellado a 100°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo e hidróxido sodio acuoso 1 M. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,880 96:3,5:0,5, proporcionando el producto del título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,43 (s, 9H), 1,94 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 4,06 (m, 2H). EMBR IQPA+ m/z 187 $[MH]^+$.

Preparación 7

Trifluoroacetato de (3*R*)-3-metoxipirrolidina



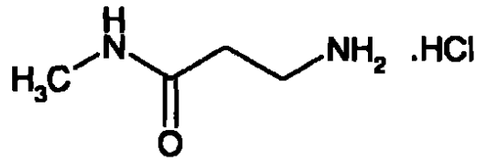
Se disolvió (3*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (25 g,

133,4 mmol) en tetrahidrofurano (668 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo. La mezcla de reacción se trató con hidruro de sodio (4,40 g, dispersión al 80% en aceite mineral, 146,6 mmol) y se agitó hasta volver a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató después con yoduro de metilo (29,0 g, 200,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se concentró a vacío hasta que permaneció sólo la fase acuosa. La mezcla de reacción se trató con acetato de etilo (1.500 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío, proporcionando el producto del título en forma de un aceite marrón.

Se disolvió este aceite (24,75 g, 123,0 mmol) en dietiléter (615 ml) y se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de la solución durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se redisolvió en éter y se agitó durante 2 horas adicionales. El éter se separó por decantación y la mezcla de reacción se concentró a vacío. El producto bruto se disolvió en etanol y se trató con ácido trifluoroacético (200 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, proporcionando el producto del título. ^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,96 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 3,08-3,37 (m, 4H), 4,06 (m, 1H), 4,80 (s, 3H).

Preparación 8

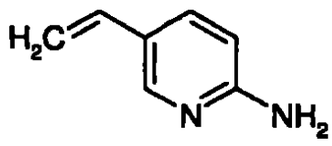
Clorhidrato de 3-amino-*N*-metilpropionamida



Se disolvieron (2-(metilcarbamoil)metil)carbamato de bencilo (7,92 g, 33,52 mmol) y 5% de Pd/C (800 mg) en etanol (300 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente a 345 kPa de hidrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel®, se lavó con etanol y se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 M (37 ml) al filtrado. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto bruto se destiló azeotrópicamente con diclorometano (x3) y se secó a vacío, proporcionando el producto del título, 4,66 g. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2,48 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 7,89-8,11 (m a, 3H).

Preparación 9

5-Vinilpiridin-2-amina



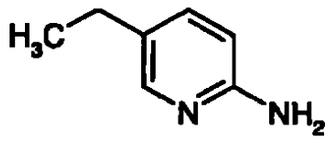
Se añadieron viniltributilestaño (13 ml, 44,65 mmol), acetato de paladio (II) (0,45 g, 2,1 mmol), trietilamina (12,4 ml, 89,1 mmol) y tri-(*orto*-tolil)fosfina (3,69 g, 12,15 mmol) a una solución de 5-bromopiridin-2-amina (7,0 g, 40,5 mmol) en acetonitrilo (70 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se lavó con una solución de carbonato de sodio 2 M (80 ml), se separaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando metanol:diclorometano 3:97, proporcionando 3,6 g de producto. Este residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con soluciones

acuosas de fluoruro de potasio y después hidrogenocarbonato de sodio. La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío, proporcionando 1,9 g de producto final.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,52 (s a, 2H), 5,13 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,57 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 8,05 (s, 1H). EMBR IQPA+ m/z 121 $[MH]^+$.

Preparación 10

5-Etilpiridin-2-amina



Se añadió 10% de paladio sobre carbono (300 mg) a una solución de la amina de la preparación 9 (1,7 g, 14,1 mmol) en etanol (80 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 104 kPa de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se concentró a vacío. El aceite resultante se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución de fluoruro de potasio (2 x 10 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío, proporcionando 650 mg de producto.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,16 (t, 3H), 2,48 (c, 2H), 4,35 (s a, 2H), 6,46 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,89 (m, 1H).

Materiales de partida

Se utilizaron los siguientes pirazoles como materiales de partida:

5-Metil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-carboxamida (documento US 4.282.361, ej. 7).

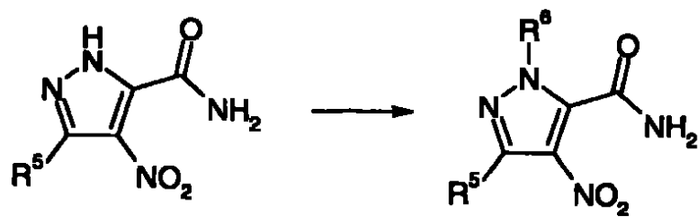
5-Etil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-carboxamida (documento WO 02/10171, pág. 17, prep. 1, síntesis j).

4-Nitro-5-propil-2*H*-pirazol-3-carboxamida (documento WO 02/10171, pág. 17, prep. 1, síntesis k).

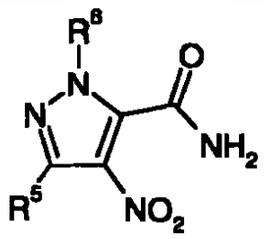
5-Isopropil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-carboxamida, véase la preparación 1.

4-Nitro-2*H*-pirazol-3-carboxamida- véase la preparación 2.

Preparaciones 11 a 23



Se añadieron carbonato de potasio (1 eq.) y el R^6Br (1 eq.) apropiado a una solución del pirazol apropiado (véanse los materiales de partida anteriores) (1 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (2-3 ml.mmol^{-1}) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se lavó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó utilizando cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano 50:50 a 100:0, proporcionando los productos deseados.

Prep.	
11	R^5= H; R^6= -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,03 (t, 3H), 3,36 (c, 2H), 3,69 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 8,26 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,42 (s a, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 229 $[MH]^+$
12	R^5= -CH_3; R^6= -$(CH_2)_3OCH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2,13 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,42 (t, 2H), 4,42 (t, 2H), 5,97 (s a, 1H), 7,36 (s a, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 265 $[MNa]^+$
13	R^5= -CH_3; R_6= -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,12 (t, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,46 (c, 2H), 3,78 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 6,07 (s a, 1H), 7,42 (s a, 1H). EMBR:m/z IQPA+ 243, $[MH]^+$
14	R^5: -CH_3; R^6= -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2,51 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 4,48 (t, 2H), 6,05 (s a, 1H), 7,36 (s a, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 251 $[MNa]^+$
15	R^5= -CH_2CH_3; R^6= -$(CH_2)_2OCH_3$ EMBR: m/z IQPA+ 243 $[MH]^+$

16	R^5= -CH_2CH_3; R^6= -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,03 (t, 3H), 1,18 (t, 3H), 2,84 (c, 2H), 3,37 (c, 2H), 3,69 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 8,18 (s a, 1H), 8,37 (s a, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 279 $[MNa]^+$
17	R^5= -$CH(CH_3)_2$; R^6= -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,26 (d, 6H), 3,18 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,65 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 8,17 (s a, 1H), 8,40 (s a, 1H). EMBR: m/z EP+ 279 $[MNa]^+$
18	R^5= -CH_3; R^6= -$(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,79 (t, 3H), 1,44 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 3,29 (t, 2H), 3,70 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,33 (s, 1H). EMBR m/z IQPA+ 257 $[MH]^+$
19	R^5= -CH_3; R^6= -$(CH_2)_3OCH_2CH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,08 (t, 3H), 1,96 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 7,64 (s a, 1H), 7,89 (s a, 1H)
20	R^5= -CH_3; R^6= -$(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,07 (d, 6H), 2,54 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,81 (t, 2H), 4,42 (t, 2H), 5,97 (s a, 1H), 7,54 (s a, 1H). EMBR IQPA+ m/z 257 $[MH]^+$
21	R^5= -$(CH_2)_2CH_3$; R^6= -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,00 (t, 3H), 1,74 (m, 2H), 2,89 (t, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 4,49 (t, 2H), 5,95 (s a, 1H), 7,25 (s a, 1H). EM EP+ m/z 257 $[MH]^+$

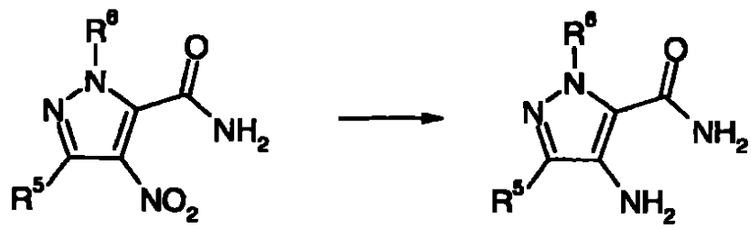
22	R^5= -$(CH_2)_2CH_3$; R^6= -CH_3 ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,93 (t, 3H), 1,62 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 8,08 (m, 1H), 8,32 (m, 1H). EMBR IQPA m/z 213 $[MH]^+$
23	R^5= -CH_3; R^6= -$CH(CH_3)_2$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,38 (d, 6H), 2,42 (s, 3H), 4,45 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,43 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 213 $[MH]^+$

Preparación 18- preparada utilizando 1-(2-bromoetoxi)propano (documento EP 1072595).

Preparación 19- preparada utilizando 1-etoxi-3-yodopropano (documento EP 319479, pág. 21, ej. 23).

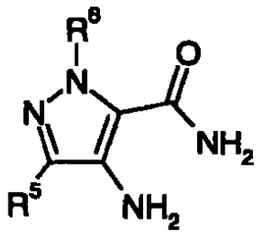
Preparación 20- preparada utilizada 2-(2-bromoetoxi)propano (documento FR 2638745, pág. 7, ej. 4.1)

Preparaciones 24 a 37



Se añadió en porciones formiato de amonio (5 eq.) a una suspensión de 10% de hidróxido de paladio (II) en carbono (10% p/p) y el 4-nitropirazol requerido (1 eq.) en etanol (4-5 ml.mmol^{-1}), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se

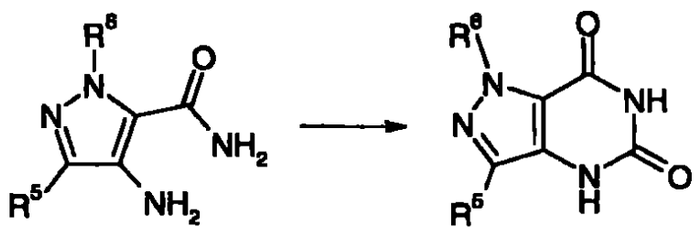
filtró a través de Arbocel® y se lavó con etanol, y los filtrados se concentraron a vacío. Si estaba presente, el etanol restante se destiló azeotrópicamente con tolueno, proporcionando el producto deseado.

Prep.	
24	R^5= -H; R^6= $-(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,04 (t, 3H), 3,34 (c, 2H), 3,60 (t, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,40 (s a, 2H). EMBR: m/z IQPA+ 199 $[MH]^+$
25	R^5= $-CH_3$; R^6= H ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 2,04 (s, 3H), 4,45 (s a, 2H), 7,13 (s a, 2H). EMBR: m/z IQPA+ 399 $[MH]^+$
26	R^5= $-CH_3$; R^6= $-(CH_2)_3OCH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,82 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,01 (s a, 2H), 4,27 (t, 2H), 7,45 (s a, 2H). EMBR: m/z IQPA+ 235, $[MNa]^+$
27	R^5= $-CH_3$; R^6= $-(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,03 (t, 3H), 2,02 (s, 3H), 3,35 (c, 2H), 3,56 (t, 2H), 4,12 (s a, 2H), 4,35 (t, 2H), 5,37 (s a, 1H), 7,50 (s a, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 213 $[MH]^+$

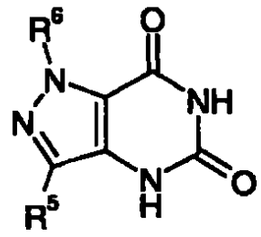
28	R^5= $-CH_3$; R^6= $-(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 2,04 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,53 (t, 2H), 4,07 (s a, 2H), 4,40 (t, 2H), 7,47 (s a, 2H). EMBR: m/z IQPA+ 221 $[MNa]^+$
29	R^5= $-CH_2CH_3$; R^6= $-(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,20 (t, 3H), 2,53 (c, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,80 (t, 2H), 4,46 (t, 2H). EMBR: m/z IQPA+ 213 $[MH]^+$
30	R^5= $-CH_2CH_3$; R^6= $-(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,14 (t, 3H), 1,23 (t, 3H), 2,55 (c, 2H), 3,50 (c, 2H), 3,84 (t, 2H), 4,43 (t, 2H). EMBR: m/z IQPA+ 227 $[MH]^+$
31	R^5= $-CH(CH_3)_2$; R^6= $-(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,15 (d, 6H), 2,95 (m, 1H), 3,17 (s, 3)H, 3,55 (t, 2H), 4,07 (s a, 1H), 4,41 (t, 2H), 7,50 (s a, 2H). EMBR:m/z IQPA+ 227 $[MH]^+$
32	R^5= $-CH_3$; R^6= $-(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,85 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3,42 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 4,43 (t, 2H). EMBR: m/z IQPA+ 227 $[MH]^+$
33	R^5= $-CH_3$; R^6= $-(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,08 (d, 6H), 2,23 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 3,83 (t, 2H), 4,39 (t, 2H). EMBR IQPA+ m/z 227 $[MH]^+$
34	R^5= $-(CH_2)_2CH_3$; R^6= $-(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,83 (t, 3H), 1,62 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 4,46 (m, 2H). EMBR TN+ m/z 227 $[MH^+]$

35	R^5= -$(CH_2)_2CH_3$; R^6= -CH_3 ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,95 (t, 3H), 1,62 (m, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,80 (s a, 2H), 4,10 (s, 3H). EMBR TN+ m/z 205 [MNa^+]
36	R^5= -CH_3; R^6= -$CH(CH_3)_2$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,42 (d, 6H), 2,23 (s, 3H), 5,55 (m, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 183 $[MH]^+$
37	R^5= -CH_3; R^6= -$(CH_2)_3OCH_2CH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,03 (t, 3H), 1,82 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 3,48 (c, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,28 (t, 2H), 7,48 (m a, 2H). EMBR IQPA m/z 227 $[MH]^+$

Preparaciones 38 a 51



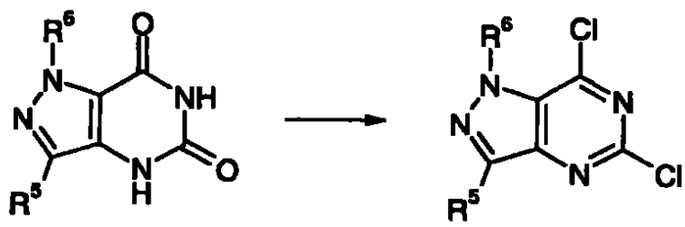
Se agitó una mezcla de la 4-aminopirazol-5-carboxamida apropiada (véanse las preparaciones 24-37) (1 eq.) y carbonildiimidazol (1 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (3,8 ml.mmol^{-1}) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se calentó después a 80ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción se calentó a vacío y el residuo se trituró con acetona. El sólido resultante se filtró y se secó, proporcionando el producto requerido.

Prep.	
38	R^5= -$(CH_2)_2CH_3$; R^6= -CH_3 ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,9 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 2,55 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 11,0 (m a, 2H). EMBR: m/z 209 $[MH]^+$
39	R^5= -CH_3; R^6= -$CH(CH_3)_2$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,36 (d, 6H), 2,20 (s, 3H), 5,13 (m, 1H), 11,01 (s, 2H). EMBR: m/z IQPA+ 209 $[MH]^+$
40	R^5= -CH_2CH_3; R^6= -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,98 (t, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,61 (c, 2H), 3,38 (c, 2H), 3,67 (t, 2H), 4,46 (t, 2H), 11,06 (s, 2H). EMBR: m/z IQPA- 251 $[M-H]^-$
41	R^5= -CH_3, R^6= -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 2,21 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 4,46 (t, 2H), 11,00 (s a, 2H). EMBR: m/z IQPA- 223 $[M-H]^-$
42	R^5= -CH_2CH_3; R^6= -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,12 (t, 3H), 2,63 (c, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,67 (t, 2H), 4,46 (t, 2H), 11,00 (s a, 2H). EMBR: m/z IQPA+ 239 $[MH]^+$

43	R^5= -CH_3; R^6= -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,00 (t, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,34 (c, 2H), 3,67 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 11,02 (s a, 2H). EMBR: m/z IQPA- 237 $[M-H]^-$
44	R^5= H, R^6= -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,97 (s, 3H), 3,36 (c, 2H), 3,70 (t, 2H), 4,51 (t, 2H), 7,34 (s, 1H), 10,93 (s a, 1H), 11,07 (s a, 1H)
45	R^5= -CH_3; R^6= -$(CH_2)_3OCH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,82 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,26 (t, 2H), 4,32 (t, 2 H), 1 1,00 (s a , 2 H). E MBR: m /z (IQPA-) 237, $[M-H]^-$
46	R^5= -$CH(CH_3)_2$; R^6= -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,19 (d, 6H), 3,10 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,66 (t, 2H), 4,48 (t, 2H), 11,00 (s, 1H), 11,03 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 253 $[MH]^+$
47	R^5= -CH_3; R^6= -$(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,74 (t, 3H), 1,39 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 3,26 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 4,46 (t, 2H), 11,04 (s, 2H). EMBR: m/z IQPA+ 253 $[MH]^+$
48	R^5= -CH_3; R^6= -$(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,96 (d, 6H), 2,19 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,65 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 11,00 (s a, 2H). EMBR IQPA- m/z 251 $[M-H]^-$

49	R^5= -CH_3; R^6= H ^{1}H-RMN (DMSO-d_6; 400 MHz, tautómeros) δ: 2,18 (s, 1,5H), 2,20 (s, 1,5H), 10,70 (s a, 1H), 10,90 (s a, 0,5H), 10,92 (s a, 0,5H), 13,45 (s a, 0,5H), 13,49 (s a, 0,5H). EMBR: m/z EP+ 189 $[MNa]^+$
50	R^5= -$(CH_2)_2CH_3$; R^6= -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,86 (t, 3H), 1,54 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 4,48 (t, 2H), 11,06 (s, 2H). EMBR IQPA- m/z 253 $[MH]^+$
51	R^5= -CH_3; R^6= -$(CH_2)_3OCH_2CH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,08 (t, 3H), 1,90 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 3,35 (m, 4H), 4,38 (t, 2H), 11,00 (s a, 2H). EMBR: m/z IQPA- 237 $[M-H]^-$

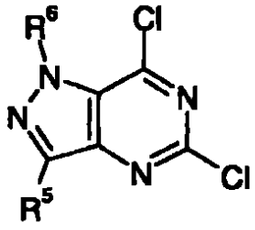
Preparaciones 52 a 65



Procedimiento A (preparaciones 52, 55, 56, 58 y 65): Se añadió *N*-etildiisopropilamina (2-2,5 eq.) a una solución de la diona apropiada (véanse las preparaciones 38, 41, 42, 44 y 50) (1 eq.) en oxicloruro de fósforo (3 ml.mmol^{-1}), y la solución resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla enfriada se concentró a vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (3,5 ml.mmol^{-1}) y se lavó cuidadosamente con agua (3,5 ml.mmol^{-1}). La solución

orgánica se evaporó a vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando acetato de etilo:pentano (20:80 a 60:40), proporcionando el compuesto deseado.

Procedimiento B (preparaciones 53, 54, 57, 59, 60, 61, 62, y 63): Se añadieron cloruro de tetraetilamonio (3 eq.) y oxicloruro de fósforo (15 eq.) a una solución de la diona apropiada (véanse las preparaciones 39, 40, 43, 45-48 y 51) (1 eq.) en acetonitrilo (5-10 ml.mmol^{-1}) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla enfriada se concentró a vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (3,5 ml.mmol^{-1}) y se lavó cuidadosamente con agua (3,5 ml.mmol^{-1}). La solución orgánica se evaporó a vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando acetato de etilo:pentano (20:80 a 60:40), proporcionando el compuesto requerido.

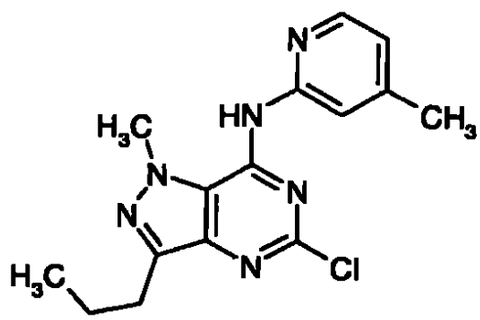
Prep.	
52	R^5= -$(CH_2)_2CH_3$; R^6= -CH_3 ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,00 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 4,30 (s, 3H). EMBR: m/z IQPA+ 245 $[MH]^+$
53	R^5= -CH_3; R^6= -$CH(CH_3)_2$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,60 (d, 6H), 2,62 (s, 3H), 5,43 (m, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 245 $[MH]^+$

54	R^5= -CH_2CH_3; R^6= -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,07 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 3,05 (c, 2H), 3,43 (c, 2H), 3,83 (t, 2H), 4,82 (t, 2H). EMBR: m/z IQPA+ 289 $[MH]^+$
55	R^5= -CH_3; R^6= -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2,60 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,79 (t, 2H), 4,82 (t, 2H). EMBR: m/z IQPA+ 261 $[MNa]^+$
56	R^5= -CH_2CH_3; R^6= -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,30 (t, 3H), 2,94 (c, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 4,77 (t, 2H). EMBR: m/z IQPA+ 275 $[MH]^+$
57	R^5= -CH_3; R^6= -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,08 (t, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,42 (c, 2H), 3,81 (t, 2H), 4,84 (t, 2H). EMBR IQPA+ m/z 275 $[MH]^+$
58	R^5= H; R^6= -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,04 (t, 3H), 3,42 (c, 2H), 3,86 (t, 2H), 4,88 (t, 2H), 8,23 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 261 $[MH]^+$
59	R^5= -CH_3; R^6= -$(CH_2)_3OCH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 2,05 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,32 (t, 2H), 4,65 (t, 2H). EMBR: m/z IQPA+ 276 $[MH]^+$
60	R^5= -CH_3; R^6= -$(CH_2)_2CH(CH_3)_2$ ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,91 (d, 6H), 2,50 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,70 (t, 2H), 4,70 (t, 2H). EMBR IQPA+ m/z 289 $[MH]^+$
61	R^5= -$CH(CH_3)_2$; R^6= -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,38 (d, 6H), 3,18 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 3,74 (t, 2H), 4,77 (t, 2H). EMBR: m/z IQPA+ 289 $[MH]^+$

62	R^5= -CH_3; R^6= -$(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,76 (t, 3H), 1,45 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 3,31 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 4,82 (t, 2H). EMBR: m/z IQPA+ 289 $[MH]^+$
63	R^5= -CH_3; R^6= -$(CH_2)_3OCH_2CH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,97 (t, 3H), 2,06 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 3,36 (m, 4H), 4,66 (m, 2H)
64	R^5= -CH_3; R^6= H ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 2,52 (m, 3H). EMBR EP- m/z 201 $[M-H]^-$
65	R^5= -$(CH_2)_2CH_3$; R^6= -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,99 (t, 3H), 1,83 (m, 2H), 2,99 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,80 (t, 2H), 4,83 (t, 2H). EMBR IQPA+ m/z 289 $[MH]^+$

Preparación 66

***N*-(5-Cloro-1-metil-3-propil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidinil-7-il)-4-metilpiridin-2-ilamina**



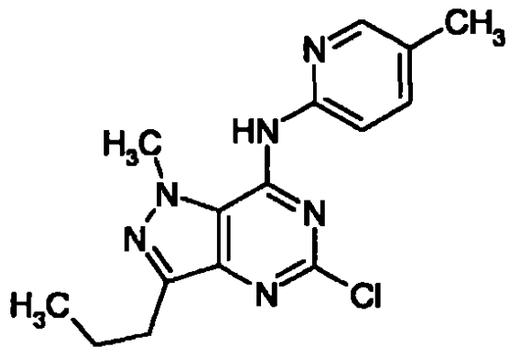
Se agitó una solución del dicloruro de la preparación 52 (8 g, 32,6 mmol) y 2-amino-4-metilpiridina (10,6 g, 97,9 mmol) en dimetilsulfóxido (60 ml) a 70°C

durante 18 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (70 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando diclorometano:acetonitrilo 100:0 a 90:10, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, 5 g.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,00 (t, 3H), 1,83 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,91 (t, 2H), 4,41 (s, 3H), 6,77 (s a, 1H), 7,89 (m a, 2H). EMBR: m/z EP+ 317 $[MH]^+$

Preparación 67

N-(5-Cloro-1-metil-3-propil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il)-5-metilpiridin-2-ilamina

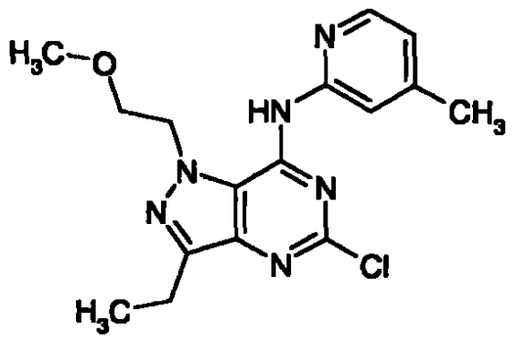


Este compuesto se preparó mediante el procedimiento de la preparación 66 utilizando el dicloruro de la preparación 52 y 2-amino-5-metilpiridina como materiales de partida, y se utilizó un disolvente 1-metil-2-pirrolidinona:dimetilsulfóxido 50:50. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando pentano:acetato de etilo 100:0 a 60:40.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,90 (t, 3H), 1,72 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 4,20 (s, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,18 (s, 1H). EMBR: EP+ m/z 339 $[MNa]^+$.

Preparación 68

N-[5-Cloro-3-etil-1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina

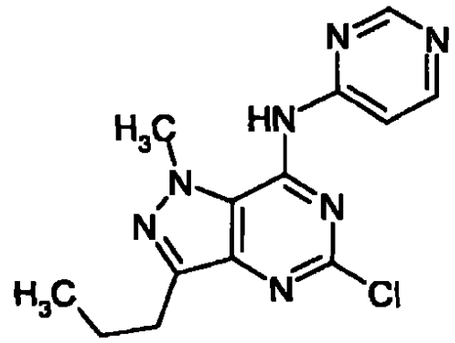


Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 66 utilizando el dicloruro de la preparación 56 y 2-amino-4-metilpiridina como materiales de partida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando diclorometano:metanol 98:2.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,38 (t, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,98 (c, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,92 (t, 2H), 4,73 (t, 2H), 7,58 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,11 (s a, 1H). EMBR EP- m/z 345 $[M-H]^-$.

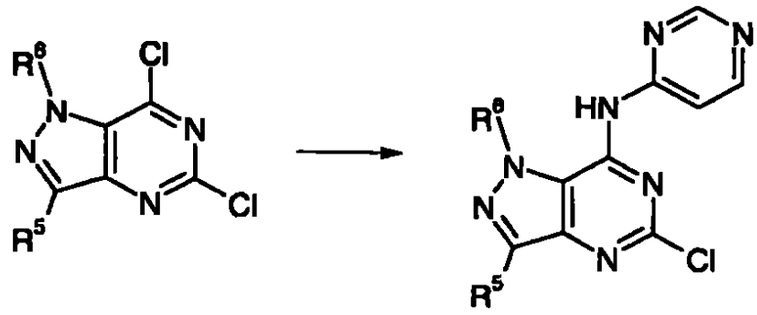
Preparación 69

5-Cloro-1-metil-3-propil-*N*-(4-pirimidinil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina

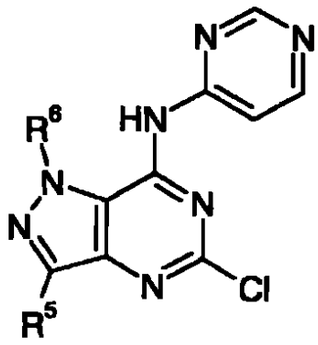


Se añadió n-butil litio (6,53 ml, 2,5 M en hexanos, 16,32 mmol) a una solución de 4-aminopirimidina (1,55 g, 16,32 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió a ésta una solución del dicloruro de la preparación 52 (1 g, 4,08 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió después en hielo y se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se purificaron mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando diclorometano:metanol 99:1, proporcionando el compuesto del título, 500 mg. ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,93 (t, 3H), 1,74 (m, 2H), 2,81 (t, 2H), 4,19 (s, 3H), 7,99 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,86 (s, 1H). EMBR: m/z IEP-: 302 $[M-H]^-$.

Preparaciones 70 a 77



Los siguientes compuestos, de la estructura general siguiente, se prepararon en el modo descrito en la preparación 69 a partir del material de partida dicloruro apropiado (preparaciones 53, 54, 57-60 y 64).

Prep.	
70	R^5= H; R^6= -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,05 (t, 3H), 3,52 (c, 2H), 3,83 (t, 2H), 4,80 (t, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 10,6 (s a, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 320 $[MH]^+$

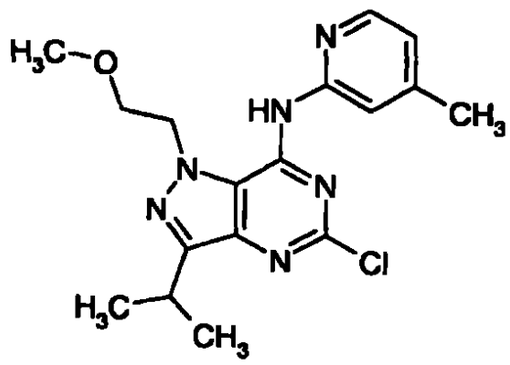
71	R^5= -CH_3; R^6= -$(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,03 (d, 6H), 2,43 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,80 (t, 2H), 4,75 (t, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,91 (s, 1H). EMBR IQPA+ m/z 348 $[MH]^+$
72	R^5= -CH_3; R^6= -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,23 (t, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,69 (c, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,73 (t, 2H), 8,44 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,91 (s, 1H), 10,41 (s a, 1H). EMBR: m/z EP+: 356 $[MNa]^+$
73	R^5= -CH_3; R^6= -$(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,62 (t, 3H), 1,43 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,76 (t, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,89 (s, 1H), 10,39 (s a, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 348 $[MH]^+$
74	R^5= -CH_2CH_3; R^6= -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,25 (t, 3H), 1,41 (t, 3H), 3,02 (c, 2H), 3,71 (c, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,75 (t, 2H), 8,49 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,93 (s, 1H). EMBR: m/z EP+ 348 $[MH]^+$
75	R^5= -CH_3; R^6= -$(CH_2)_3OCH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 2,00 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 4,55 (t, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,88 (s, 1H). EMBR: m/z (IQPA+) 320 $[MH]^+$
76	R^5= -CH_3; R^6= -$(CH_2)_3OCH_2CH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,89 (t, 3H), 1,94 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 3,17 (t, 2H), 3,28 (c, 2H), 4,56 (t, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,84 (s, 1H). EMBR IQPA- m/z 346 $[M-H]^-$

77	R^5= -CH_3; R^6= -$CH(CH_3)_2$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,39 (d, 6H), 2,45 (s, 3H), 5,52 (s a, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,58 (s a, 1H), 8,81 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 304 $[MH]^+$

Preparación 77: Se utilizó bis(trimetilsilil)amiduro de sodio en lugar de butil litio

Preparación 78

N-[5-Cloro-3-isopropil-1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina

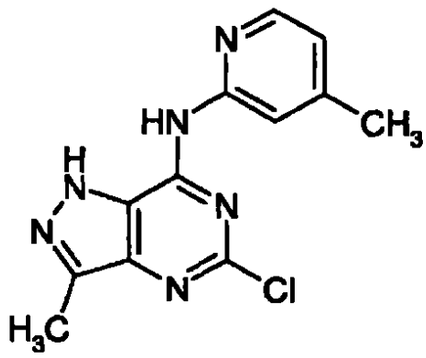


Este compuesto se preparó mediante el procedimiento de la preparación 69 utilizando el dicloruro de la preparación 61 y 2-amino-4-metilpiridina como materiales de partida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con metanol:diclorometano 0:100 a 5:95.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,36 (d, 6H), 2,36 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,78 (t, 2H), 4,74 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,38 (m, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 361 $[MH]^+$.

Preparación 79

N-[5-Cloro-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina

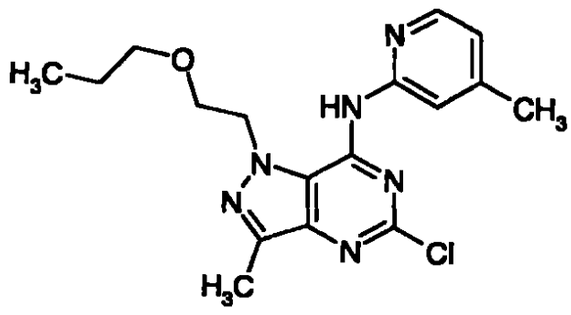


Este compuesto se preparó mediante el procedimiento de la preparación 69 utilizando el dicloruro de la preparación 64 y 2-amino-4-metilpiridina como materiales de partida. El producto bruto se trituró con acetato de etilo, se filtró y se concentró a vacío, proporcionando el producto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d_5, 400 MHz) δ: 2,35 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,30 (d, 1H). EMBR: m/z EP+ 273 [M-H]$^-$.

Preparación 80

N-[5-Cloro-3-metil-1-(2-propoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina



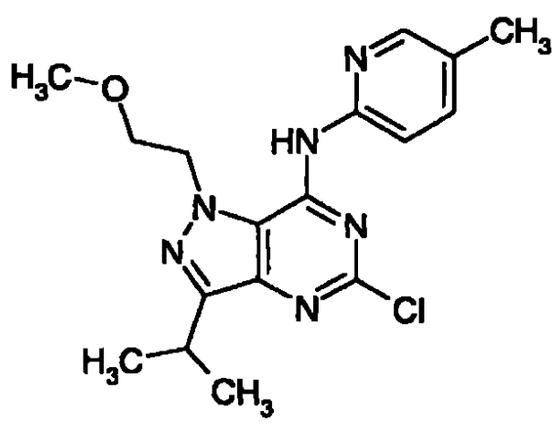
Este compuesto se preparó mediante el procedimiento de la preparación

69 utilizando el dicloruro de la preparación 62 y 2-amino-4-metilpiridina como materiales de partida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con metanol:diclorometano 0:100 a 5:95.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,71 (t, 3H), 1,56 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,51 (t, 2H), 3,91 (t, 2H), 4,79 (t, 2H), 6,91 (s a, 1H), 8,17 (s a, 1H), 8,42 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 361 $[MH]^+$.

Preparación 81

N-[5-Cloro-3-isopropil-1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-5-metilpiridin-2-ilamina

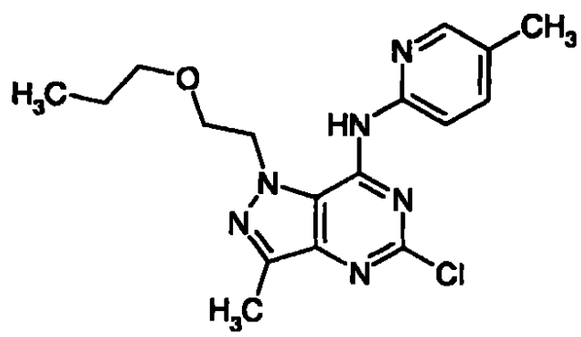


Este compuesto se preparó mediante el procedimiento de la preparación 69 utilizando el dicloruro de la preparación 61 y 2-amino-5-metilpiridina como materiales de partida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con metanol:diclorometano 0:100 a 5:95.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,36 (d, 6H), 2,27 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,77 (t, 2H), 4,72 (s a, 2H), 7,72 (d a, 1H), 8,05 (d a, 1H), 8,20 (s 1H). EMBR: m/z IQPA+ 361 $[MH]^+$.

Preparación 82

N-[5-Cloro-3-metil-1-(2-propoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-5-metilpiridin-2-ilamina

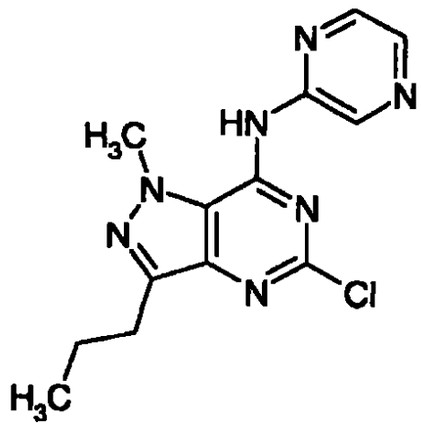


Este compuesto se preparó mediante el procedimiento de la preparación 69 utilizando el dicloruro de la preparación 62 y 2-amino-5-metilpiridina como materiales de partida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con metanol:diclorometano 0:100 a 5:95.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,74 (t, 3H), 1,60 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,53 (t, 2H), 3,92 (t, 2H), 4,72 (t, 2H), 7,58 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,38 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 361 $[MH]^+$.

Preparación 83

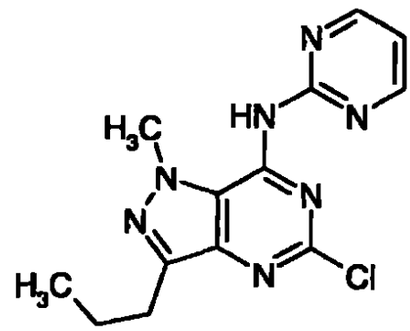
N-(5-Cloro-1-metil-3-propil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il)pirazin-2-ilamina



Este compuesto se preparó mediante el procedimiento de la preparación 69 utilizando el dicloruro de la preparación 52 y 2-amino-1,4-pirazina como materiales de partida. ^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,99 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,89 (t, 2H), 4,23 (s, 3H), 8,33 (d, 1H), 8,42 (d, H), 9,48 (s, 1H). EMBR: m/z EP+ 326 $[MNa]^+$.

Preparación 84

N-(5-Cloro-1-metil-3-propil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il)pirimidin-2-ilamina

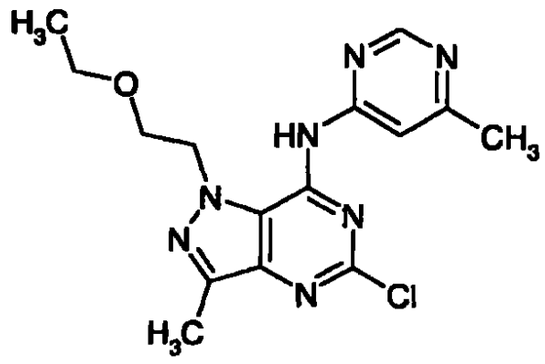


Este compuesto se preparó mediante el procedimiento de la preparación 69 utilizando el dicloruro de la preparación 52 y 2-aminopirimidina como materiales de partida. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,94 (t, 3H), 1,77 (m, 2H),

2,81 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 7,16 (m, 1H), 8,59 (m, 2H). EMBR IQPA+ m/z 304 $[MH]^+$.

Preparación 85

N-[5-Cloro-1-(2-etoxietil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-6-metilpirimidin-4-ilamina

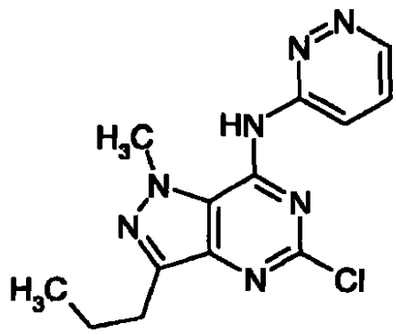


Este compuesto se preparó mediante el procedimiento de la preparación 69 utilizando el dicloruro de la preparación 57 y 4-amino-6-metilpirimidina como materiales de partida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo 66:34.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,40 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,51 (c, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,73 (t, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,76 (s, 1H). EMBR m/z IQPA+ 348 $[MH]^+$.

Preparación 86

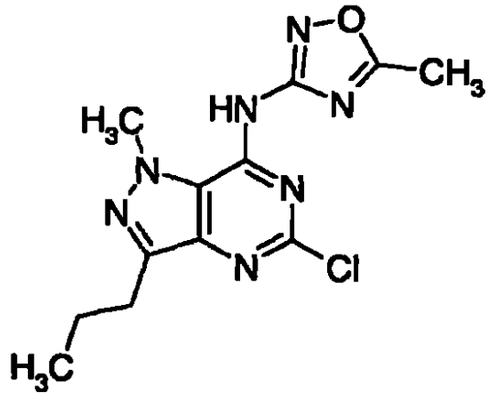
N-(5-Cloro-1-metil-3-propil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il)piridazin-3-ilamina



Este compuesto se preparó mediante el procedimiento de la preparación 69 utilizando el dicloruro de la preparación 52 y 3-aminopiridazina como materiales de partida. ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,90 (t, 3H), 1,72 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 4,27 (s, 3H), 7,77 (m, 2H), 8,22 (m, 1H). EMBR IQPA+ m/z 304 $[MH]^+$.

Preparación 87

N-(5-Cloro-1-metil-3-propil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il)-5-metil[1.2.4]oxadiazol-3-ilamina



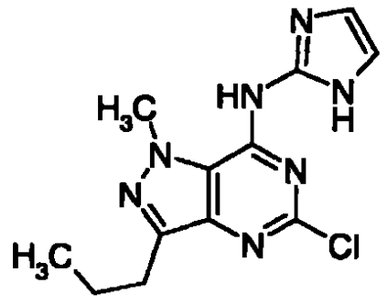
Este compuesto se preparó mediante el procedimiento de la preparación 69 utilizando el dicloruro de la preparación 52 y 3-amino-5-metil[1.2.4]oxadiazol

(Heterocycles, EN; 57; 5; 2002; 811) como materiales de partida.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,94 (t, 3H), 1,77 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 4,24 (s, 3H), 11,20 (s a, 1H). EMBR EP+ m/z 330 $[MNa]^+$.

Preparación 88

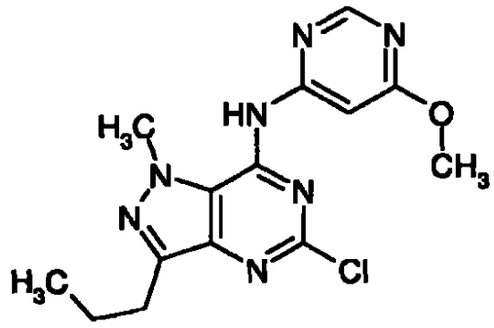
N-(5-Cloro-1-metil-3-propil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il)-1*H*-imidazol-2-ilamina



Este compuesto se preparó mediante el procedimiento de la preparación 69 utilizando el dicloruro de la preparación 52 y 2-amino-1*H*-imidazol como materiales de partida. ^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,01 (t, 3H), 1,72 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 4,33 (s, 3H), 6,95 (s, 2H). EMBR EP- m/z 290 $[M-H]^-$.

Preparación 89

5-Cloro-*N*-(6-metoxi-4-pirimidinil)-1-metil-3-propil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina

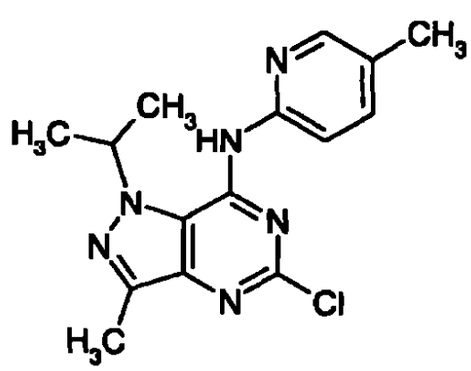


Este compuesto se preparó mediante el procedimiento de la preparación 69 utilizando el dicloruro de la preparación 52 y 4-amino-6-metoxipirimidina como materiales de partida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano 50:50 a 70:30.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,92 (t, 3H), 1,74 (m, 2H), 2,81 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,21 (s, 3H), 7,40 (s, 1H), 8,57 (s, 1H). EMBR: m/z EP+ 356 $[MNa]^+$.

Preparación 90

N-(5-Cloro-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il)-5-metilpiridin-2-ilamina

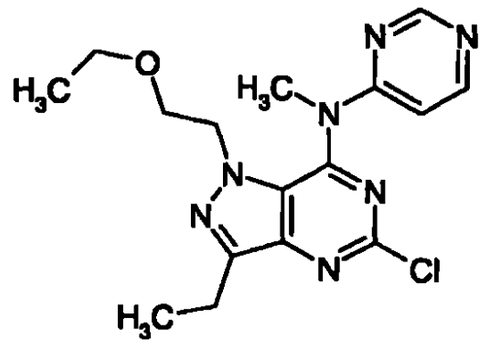


Este compuesto se preparó mediante el procedimiento de la preparación 69 utilizando el dicloruro de la preparación 53 y 2-amino-5-metilpiridina como materiales de partida.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,58 (d, 6H), 2,55 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 5,41 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,41 (m, 1H).

Preparación 91

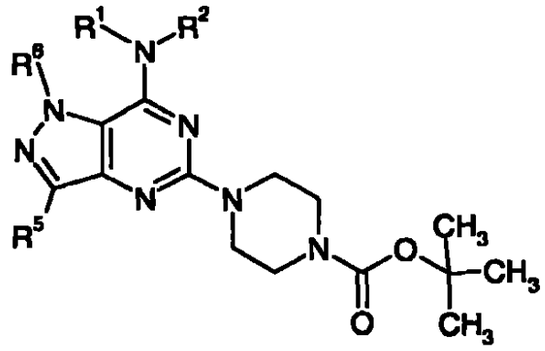
N-[5-Cloro-1-(2-etoxietil)-3-etil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-*N*-metilpirimidin-4-ilamina



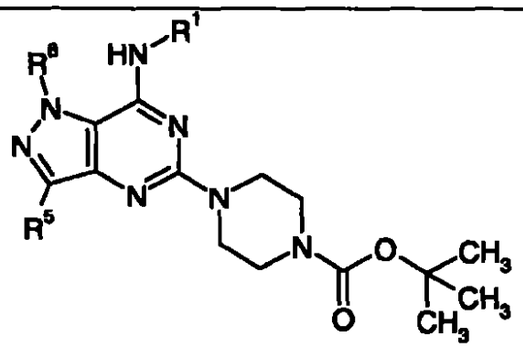
Este compuesto se preparó mediante el procedimiento de la preparación 69 utilizando el dicloruro de la preparación 54 y *N*-metilpirimidin-4-ilamina como materiales de partida.

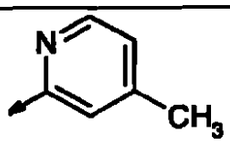
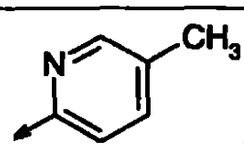
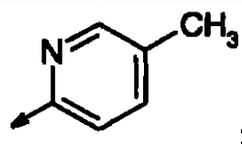
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,25 (t, 3H), 1,41 (t, 3H), 3,02 (c, 2H), 3,71 (c, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,75 (t, 2H), 8,49 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,93 (s, 1H).

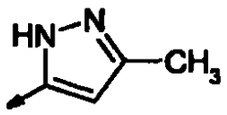
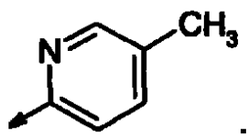
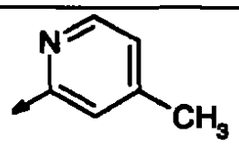
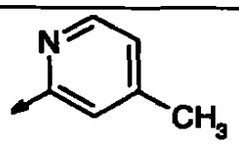
Preparaciones 92 a 98



Se añadieron *N*-etildiisopropilamina (3 eq.) y la amina HNR^1R^2 apropiada (3 eq.) a una solución del dicloruro apropiado (véanse las preparaciones 56, 61 y 64) (1 eq.) en dimetilsulfóxido (2-3 $ml.mmol^{-1}$) y se agitó a 70°C durante una noche. Se añadieron piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5 eq.) y *N*-etildiisopropilamina (10 eq.) adicionales a la mezcla de reacción enfriada y la reacción se agitó a 120°C durante una noche. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre éter y agua (3:1 en volumen) y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío, proporcionando el producto.

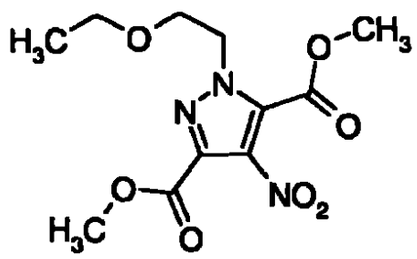
Prep.	

92	 ; R^5= -$CH(CH_3)_2$; R^6= -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,36 (d, 6H), 1,38 (s, 9H), 2,10 (s, 3H), 3,24 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,43 (m, 4H), 3,67 (t, 2H), 3,74 (m, 1H), 4,59 (t, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,95 (s a, 1H), 8,18 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA: m/z IQPA+ 511 $[MH]^+$
93	 ; R^6= -$CH(CH_3)_3$; R^6= -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,34 (d, 6H), 1,40 (s, 9H), 2,06 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,41 (m, 4H), 3,64 (m, 4H), 3,75 (t, 2H), 4,59 (t, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,15 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 511 $[MH]^+$
94	 ; R^5= -CH_3; R^6= H ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,41 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,42 (m, 4H), 3,68 (m, 4H), 7,70 (d, 1H), 8,20 (m, 2H), 9,94 (s a, 1H), 12,23 (s a, 1H). EMBR: m/z IQPA 425 $[MH]^+$

95	 ; R^5= -CH_2CH_3; R^6= -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H-RMN (DMSO-$_6$, 400 MHz) δ: 1,26 (t, 3H), 1,41 (s, 9H), 2,23 (s, 3H), 2,73 (c, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,40 (m, 4H), 3,64 (m, 4H), 3,72 (t, 2H), 4,56 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 9,47 (s, 1H). EMBR: m/z EP+: 486 $[MH]^+$
96	 ; R^5= -CH_2CH_3; R^6= -$(CH_2)_2OCH_3$
97	 ; R^5= -CH_3; R^6= H ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,42 (s, 9H), 2,34 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,44 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 6,94 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 11,01 (s a, 1H). EMBR: m/z (electropulverización) 423 $[M-H]^-$
98	 ; R^5= -CH_2CH_3; R^6= -$(CH_2)_2OCH_3$

Preparación 99

1-(2-Etoxietil)-4-nitro-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo

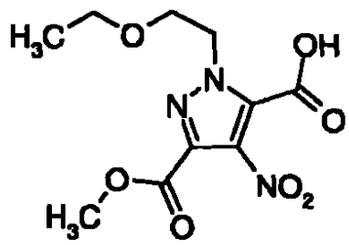


Se añadió éster dimetílico del ácido 4-nitro-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxílico (2,0 g, 8,83 mmol) a una solución de bromuro de 2-etoxietilo (1,18 ml, 10,45 mmol) y carbonato de potasio (1,32 g, 9,56 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (35 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo 100:0 a 70:30, proporcionando el producto del título, 1,63 g.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,07 (t, 3H), 3,41 (c, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,76 (t, 2H). EMBR: m/z IQPA+ 302 $[MH]^+$.

Preparación 100

Éster 3-metílico del ácido 1-(2-etoxietil)-4-nitro-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxílico

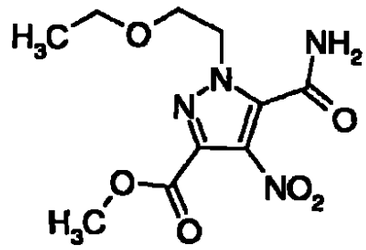


Se añadió el diéster de la preparación 99 (1,63 g, 5,4 mmol) a una solución de hidróxido de potasio (330 mg, 5,9 mmol) en metanol (20 ml) y la

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto bruto se disolvió en agua y se lavó con éter. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2 M y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío, proporcionando el producto del título, 1,34 g. ^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,07 (t, 3H), 3,47 (c, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,77 (t, 2H). EMBR: m/z IQPA+ 288 $[MH]^+$.

Preparación 101

5-Carbamoil-1-(2-etoxietil)-4-nitro-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo



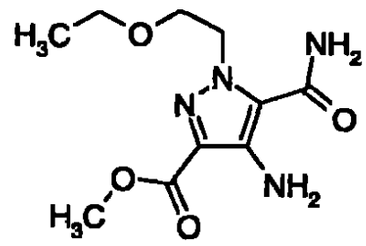
Se añadieron cloruro de oxalilo (1,2 ml, 13,76 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (39 µl) a una solución del ácido carboxílico de la preparación 100 (1,34 g, 4,63 mmol) en diclorometano (20 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente con diclorometano (3 x 50 ml). La mezcla de reacción se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml), se enfrió en un baño de hielo y se trató con una solución de amoniaco 0,880 (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y la solución restante se repartió entre

diclorometano (200 ml) y agua (50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío, proporcionando el producto del título, 0,98 g.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,03 (t, 3H), 3,38 (c, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,36 (t, 2H), 8,30 (s a, 1H), 8,46 (s a, 1H). EMBR IQPA+ m/z 287 $[MH]^+$.

Preparación 102

4-Amino-5-carbamoil-1-(2-etoxietil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo

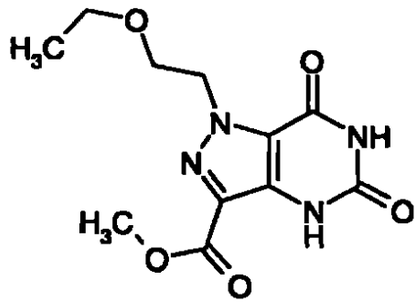


Se añadió $Pd(OH)_2$ (100 mg) a una solución del compuesto nitro de la preparación 101 (970 mg, 3,39 mmol) en metanol (20 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Se añadió formiato de amonio (1,07 g, 16,97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. El catalizador se retiró por filtración y la mezcla de reacción se concentró a vacío, proporcionando el producto del título, 870 mg. ^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,04 (t, 3H), 3,32 (c, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,49 (t, 2H), 5,12 (s a, 2H), 7,50 (s a, 2H). EMBR IQPA+ m/z 257 $[MH]^+$.

Preparación 103

1-(2-Etoxietil)-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-3-

carboxilato de metilo

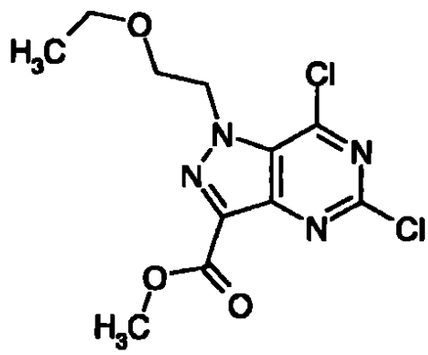


Se trató una solución de la amina de la preparación 102 (570 mg, 3,38 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) con carbonildiimidazol (658 mg, 4,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después a 90°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, el producto bruto se suspendió en acetona y se sometió a sonicación durante 30 minutos. El producto sólido se separó por filtración y se secó a vacío.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1,03 (t, 3H), 3,40 (c, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,98 (t, 2H). EMBR EP- m/z 281 $[M-H]^-$.

Preparación 104

5,7-Dicloro-1-(2-etoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-3-carboxilato de metilo

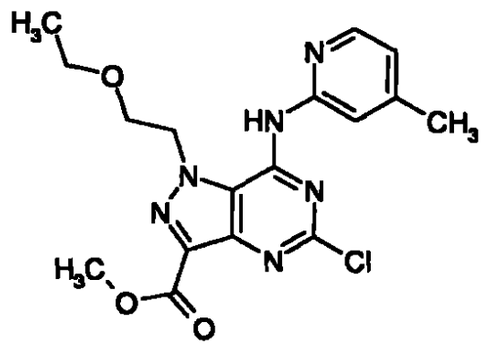


Se añadieron oxicloruro de fósforo (934 µl, 10,0 mmol) y cloruro de tetraetilamonio (195 mg, 1,50 mmol) a una solución de la diona de la preparación 103 (140 mg, 0,50 mmol) en propionitrilo (5 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto bruto se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo 100:0 a 75:25, proporcionando el producto del título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,03 (t, 3H), 3,40 (c, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,98 (t, 2H). EMBR IQPA+ m/z 319 $[MH]^+$.

Preparación 105

5-Cloro-1-(2-etoxietil)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-3-carboxilato de metilo



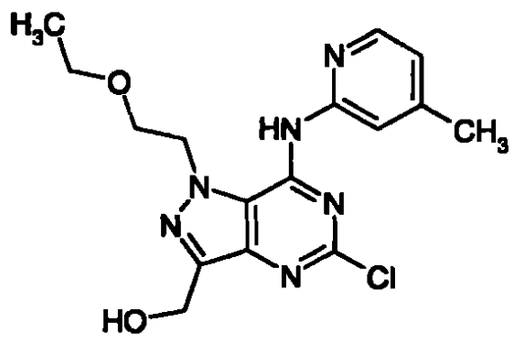
Se disolvió el compuesto diclorado de la preparación 104 (1,98 g, 6,20 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) y la mezcla de reacción se trató con 2-amino-4-metilpiridina (1,34 g, 12,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75ºC durante 5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (300

ml) y agua (500 ml), y se separó la fase de diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con agua (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano:acetonitrilo 100:0 a 98:2. El producto bruto se trituró con éter (50 ml), se filtró y se concentró a vacío, proporcionando el producto del título, 1,2 g.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,06 (t, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,62 (c, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,06 (s, 3H), 5,05 (a, 2H), 6,98 (s a, 1H), 8,16 (s a, 1H), 8,50 (s a, 1H). EMBR IQPA+ m/z 391 $[MH]^+$.

Preparación 106

[5-Cloro-1-(2-etoxietil)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-3-il]metanol



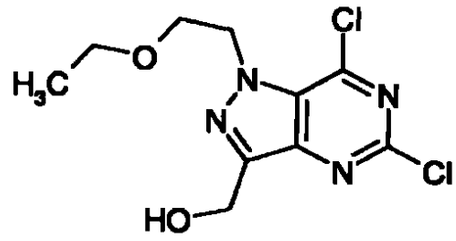
Se suspendió el compuesto clorado de la preparación 105 (1,89 g, 4,84 mmol) en tetrahidrofurano (450 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a –78°C. Se añadió DIBAL (39 ml, solución 1 M en tolueno, 39 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta –5°C. La mezcla de reacción se agitó a –5°C durante 15 minutos antes de volver a enfriar a –78°C e inactivarse con una solución acuosa de cloruro de amonio (10 ml). La mezcla de reacción se dejó

calentar hasta temperatura ambiente y se repartió entre diclorometano (200 ml) y agua (200 ml). La mezcla se filtró a través de Arbocel® y se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El producto bruto se trituró con acetato de etilo y el sólido se retiró por filtración, proporcionando el producto del título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,11 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 4,86 (m, 2H), 5,07 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,48 (m, 1H). EMBR IQPA+ m/z 363 $[MH]^+$.

Preparación 107

[5,7-Dicloro-1-(2-etoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-3-il]metanol



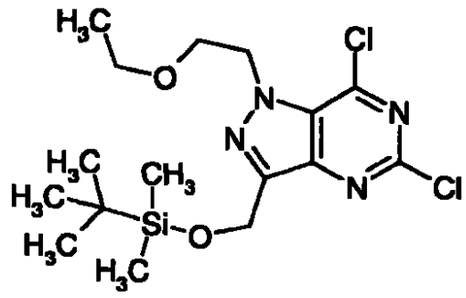
Se añadió gota a gota DIBAL (62,5 ml, 1 M en tetrahidrofurano, 62,5 mmol) a una solución enfriada (-78°C) del éster de la preparación 104 (4 g, 12,5 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y, una vez se completó la adición, la reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla se dejó calentar después hasta –10°C durante 1 hora, y después se volvió a enfriar hasta –78°C. Se añadió cuidadosamente una solución saturada de cloruro de amonio (45 ml), se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se repartió entre agua (175 ml) y diclorometano (350 ml). La mezcla se filtró a través de Arbocel®, lavando con diclorometano (3 x 100 ml), las soluciones orgánicas combinadas se secaron

sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando metanol:diclorometano (1:99) como eluyente, proporcionando el compuesto del título, 2,56 g.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,07 (t, 3H), 3,44 (c, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,86 (t, 2H), 5,09 (s, 2H).

Preparación 108

3-(*terc*-Butildimetilsilanoximetil)-5,7-dicloro-1-(2-etoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidina

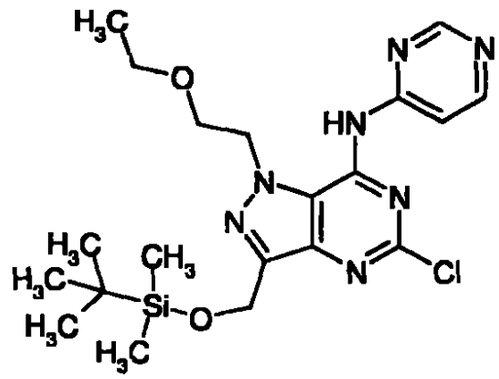


Se añadieron imidazol (637 mg, 9,35 mmol) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (1,41 g, 9,35 mmol) a una solución del alcohol de la preparación 107 (2,47 g, 8,5 mmol) en diclorometano (50 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (250 ml) y se lavó con una solución acuosa al 10% de carbonato de potasio (175 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando metanol:diclorometano (1:99) como eluyente, proporcionando el compuesto del título, 2,9 g. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,00 (s, 6H), 0,78 (s, 9H), 0,93 (t, 3H), 3,29 (c, 2H), 3,71 (m, 2H), 4,72 (m, 2H), 4,94 (s, 2H). EMBR:

m/z IQPA+ 405 $[MH]^+$.

Preparación 109

N-[3-(*terc*-Butildimetilsilaniloximetil)-5-cloro-1-(2-etoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]pirimidin-4-ilamina

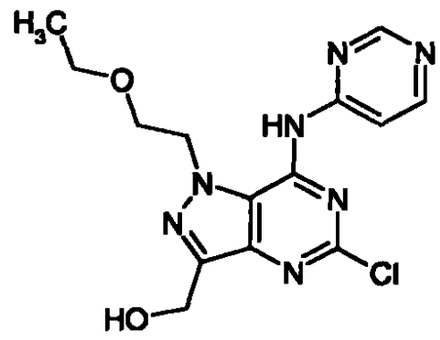


Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de sodio (1,12 g, 6,12 mmol) a una solución de 4-aminopirimidina (580 mg, 6,12 mmol) en tetrahidrofurano (17 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió el cloruro de la preparación 108 (825 mg, 2,04 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando metanol:diclorometano (3:97), proporcionando el compuesto del título, 812 mg.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,00 (s, 6H), 0,78 (s, 9H), 1,08 (t, 3H), 3,54 (c, 2H), 3,82 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,76 (s, 1H).

Preparación 110

[5-Cloro-1-(2-etoxietil)-7-(pirimidin-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-3-il]metanol

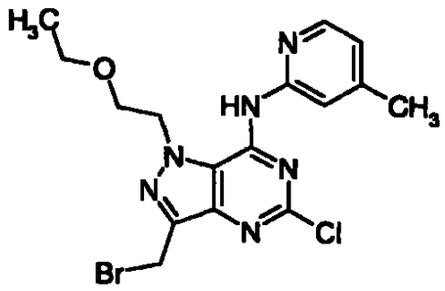


Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (3,1 ml, 1 M en tetrahidrofurano, 3,1 mmol) a una solución del compuesto de la preparación 109 (715 mg, 1,54 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con agua (40 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (70 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando metanol:diclorometano (5:95) como eluyente, proporcionando el compuesto del título, 450 mg.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,22 (t, 3H), 3,69 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,77 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 8,58 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,97 (m, 1H). EMBR IQPA+ m/z 350 $[MH]^+$.

Preparación 111

N-[3-Bromometil-5-cloro-1-(2-etoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina



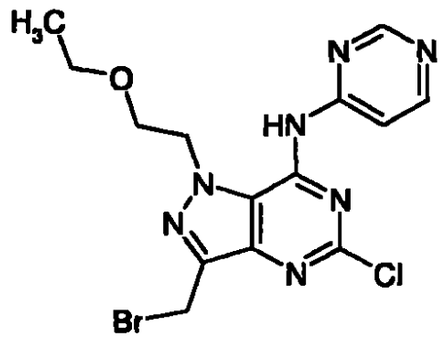
Se añadieron tetrabrometano (912 mg, 2,75 mmol) y trifenilfosfina (720 mg, 2,75 mmol) a una solución del alcohol de la preparación 106 (830 mg, 2,29 mmol) en diclorometano (35 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 100:0 a 99:1, proporcionando el producto del título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,92 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 5,20 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,97 (m, 1H).

EMBR IQPA+ m/z 427 $[MH]^+$.

Preparación 112

N-[3-Bromometil-5-cloro-1-(2-etoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]pirimidin-4-ilamina

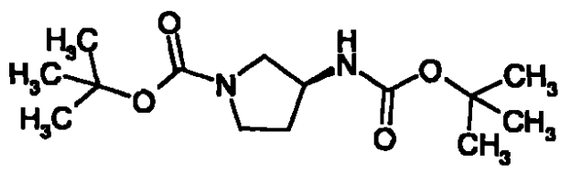


Este compuesto se preparó mediante el procedimiento de la preparación 111 utilizando el alcohol de la preparación 110 como material de partida.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,24 (t, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 4,84 (m, 4H), 8,61 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 9,02 (m, 1H).

Preparación 113

(3*S*)-3-(*terc*-Butiloxicarbonilamino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

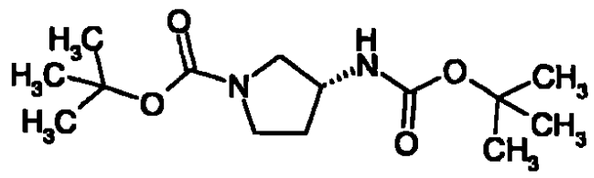


Se disolvieron (3*S*)-3-(*terc*-butiloxicarbonilamino)pirrolidina (1 g, 5,37 mmol) y trietilamina (1,38 ml, 10,00 mmol) en diclorometano (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se trató después con dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,75 g, 8,00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo 80:20, proporcionando el producto del título en forma de un sólido blanco, 1,25 g.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,39 (s, 18H), 1,81 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,62 (m, 1H). EMBR EP+ m/z 309 $[MNa]^+$.

Preparación 114

(3*R*)-3-(*terc*-Butiloxicarbonilamino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

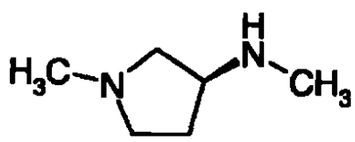


Este compuesto se preparó mediante el procedimiento de la preparación 113 utilizando (3*R*)-3-(*terc*-butiloxicarbonilamino)pirrolidina.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,37 (s, 18H), 1,79 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,62 (m, 1H). EMBR EP+ m/z 309 $[MNa]^+$.

Preparación 115

(3*S*)-1-Metil-3-(metilamino)pirrolidina



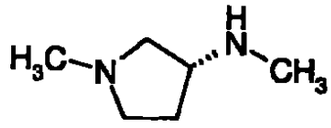
Se añadió gota a gota una solución de hidruro de litio y aluminio (17 ml, 1M en tetrahidrofurano, 17 mmol) a una solución agitada de la pirrolidina de la preparación 113 (600 mg, 2,09 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y después se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C con un

baño de hielo y después se inactivó mediante la adición de una solución de sulfato de sodio. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), el acetato de etilo se separó por decantación y se utilizó acetato de etilo adicional para lavar los residuos. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío, proporcionando el producto del título, 60 mg.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 2,25-2,46 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,73-4,08 (m, 3H). EMBR IQPA+ m/z 115 $[MH]^+$.

Preparación 116

(3*R*)-1-Metil-3-(metilamino)pirrolidina



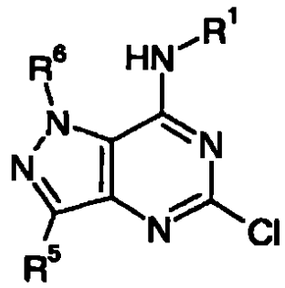
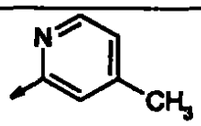
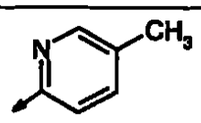
Este compuesto se preparó mediante el procedimiento de la preparación 115 utilizando la pirrolidina de la preparación 114.

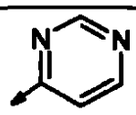
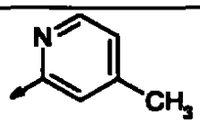
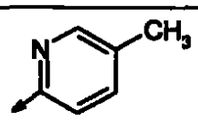
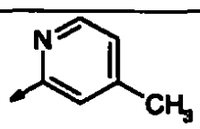
^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 2,23-2,47 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,74-4,06 (m, 3H). EMBR IQPA+ m/z 115 $[MH]^+$.

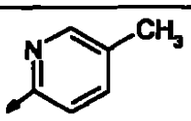
Preparaciones 117-123

Se disolvió la amina HNR^1R^2 apropiada (6,20 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y la mezcla de reacción se trató con hexametildisilazida de sodio (1,36 g, 7,2 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente antes de tratarse con el compuesto

diclorado apropiado (3,1 mmol) de las preparaciones 54, 55 ó 57, y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de metanol (10 ml) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 100:0 a 95:5, proporcionando el producto deseado.

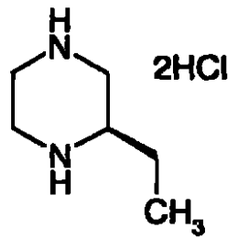
Prep.	
117	 ; R^5= -CH_3; R^6= -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2,23 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,91 (m, 2H), 4,72 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 10,16 (m, 1H). EMBR EP+ m/z 356 $[MNa]^+$
118	 ; R^5= -CH_3; R^6= -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2,31 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,91 (m, 2H), 4,72 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 10,17 (m, 1H). EMBR EP+ 356 $[MNa]^+$

119	R^1=  ; R^5= -CH_3; R^6= -$(CH_2)_2OCH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2,57 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,93 (m, 2H), 4,76 (m, 2H), 8,41 (m, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,88 (m, 1H), 10,54 (m, 1H). EMBR EP+ m/z 320 $[MH]^+$
120	R^1=  ; R^5= -CH_3 ;R^6= -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,17 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 4,69 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 10,00 (m, 1H). EMBR EP+ m/z 370 $[MH]^+$
121	R^1=  ; R^5= -CH_3; R^6= -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,18 (t, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 4,71 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 9,96 (m, 1H). EMBR EP+ m/z 370 $[MNa]^+$
122	R^1=  ; R^5= -CH_2CH_3; R^6= -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,20 (t, 3H), 1,38 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,98 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 4,72 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 9,95 (m, 1H). EMBR EP+ m/z 384 $[MNa]^+$

123	 ; R^5= -CH_2CH_3; R_8= -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,21 (t, 3H), 1,38 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,98 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 4,74 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 9,97 (m, 1H). EMBR EP+ m/z 384 $[MNa]^+$

Preparación 124

Diclorhidrato de (2*R*)-2-etilpiperazina



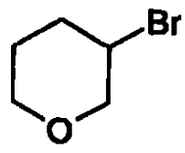
Se disolvió ácido (2*R*)-2-aminobutanoico (1,57 g, 15,22 mmol) en etanol (40 ml) y la solución se trató con cloruro de tionilo (5 ml, 63,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 70 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (50 ml), proporcionando un aceite transparente. El aceite (2,78 g, 16,58 mmol) se disolvió en diclorometano (50 ml) y la solución se trató con carbobenciloxiglicina (3,47 g, 16,58 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (2,55 g, 16,65 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3,18 g, 16,59 mmol) y trietilamina (6,9 ml, 49,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua, ácido cítrico, salmuera y una solución de hidrogenocarbonato de sodio y después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El

residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano 50:50. El producto bruto (4,22 g, 13,08 mmol) se disolvió en metanol (100 ml) y la solución se trató con 10% de Pd/C (405 mg) y se agitó a 414 kPa de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se concentró a vacío. El residuo (1,6 g, 11,25 mmol) se disolvió en 1,2-dimetoxietano (25 ml) y la solución se trató con una solución 1 M de borano en tetrahidrofurano (45 ml, 45 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas, después se inactivó con metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en metanol (50 ml) y se trató con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en dioxano (15 ml). La solución se calentó a reflujo durante 2 horas, después se concentró a vacío y el residuo se disolvió en éter (50 ml). La solución se concentró a vacío, proporcionando el producto del título en forma de un aceite amarillo que solidificó tras reposo.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,84 (t, 3H), 1,30 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 3,00-4,10 (m a, 7H).

Preparación 125

3-Bromotetrahidropirano



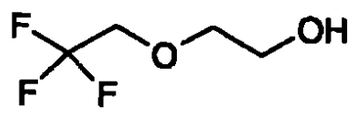
Se disolvió tetrahidropiran-3-ol (J. Org. Chem. 1985, 50, 1582) (4,66 ml, 49 mmol) en diclorometano (137 ml) y la solución se trató con

tetrabromometano (19,48 g, 58 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se trató gota a gota con una solución de trifenilfosfina (17,98 g, 69 mmol) en diclorometano. La mezcla de reacción se dejó volver a la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 98:2, proporcionando el producto del título en forma de un aceite amarillo, 6,3 g.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2,02 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,31 (m, 1H).

Preparación 126

2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)etanol

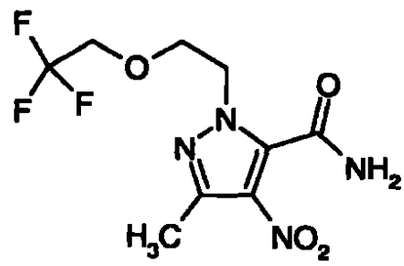


Se combinaron trifluoroetanol (36 ml, 494 mmol), carbonato de etileno (66,0 g, 741 mmol), trietilamina (70 ml, 494 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (3,20 g, 9,90 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se destiló a presión atmosférica, proporcionando el producto del título en el intervalo 132°C a 142°C.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3,69-3,77 (m, 4H), 3,88 (m, 2H).

Preparación 127

5-Metil-4-nitro-2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-2*H*-pirazol-3-carboxamida

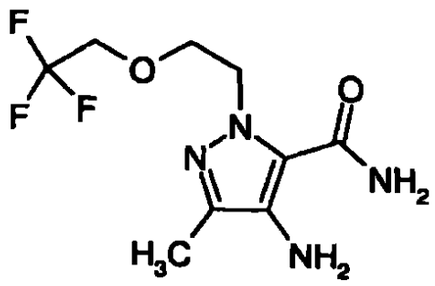


Se disolvieron 5-metil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-carboxamida (documento US 4282361, ej. 7) (2,0 g, 11,80 mmol), el alcohol de la preparación 126 (2,03 g, 14,16 mmol) y trifenilfosfina (4,29 g, 16,52 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml), y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (3,20 ml, 16,52 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se trituró con diclorometano:éter 80:20, proporcionando un sólido blanco, 884 mg. Las aguas madre se concentraron a vacío y el residuo se trituró de nuevo con diclorometano y el sólido se filtró, proporcionando otra carga de sólido blanco, 584 mg. La solución de diclorometano se purificó después mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano:éter 70:30, proporcionando producto adicional, 1,49 g.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 2,46 (s, 3H), 3,91 (c, 2H), 4,02 (t, 2H), 4,35 (t, 2H).

Preparación 128

4-Amino-5-metil-2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-2*H*-pirazol-3-carboxamida

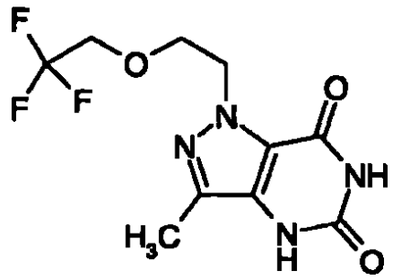


Se calentó a reflujo una mezcla del pirazol de la preparación 127 (1,46 g, 4,93 mmol) e hidróxido de paladio (150 mg) en metanol (50 ml), y se añadió en porciones formiato de amonio (1,55 g, 24,6 mmol). Una vez se completó la adición, la reacción se agitó durante una hora adicional a reflujo. La mezcla enfriada se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se evaporó a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido naranja, 1,30 g.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 2,16 (s, 3H), 3,84 (c, 2H), 3,91 (t, 2H), 4,53 (t, 2H). EMBR: m/z EP+ 289 $[MNa]^+$.

Preparación 129

3-Metil-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1,4-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5,7-diona



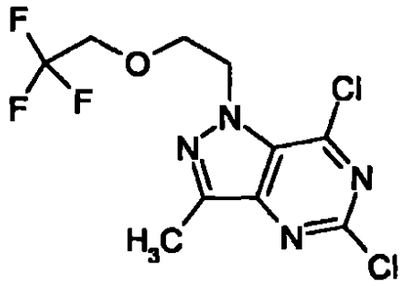
Se calentó a reflujo una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (1,2 g, 7,4 mmol) en acetonitrilo (15 ml), y se añadió gota a gota una solución del pirazol de la preparación 128 (1,3 g, 4,93 mmol) en acetonitrilo (15 ml) durante 25

minutos. La reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas adicionales, después se añadieron 1,1'-carbonildiimidazol (400 mg, 2,5 mmol), y la reacción se calentó a reflujo durante 18 horas adicionales. La mezcla enfriada se evaporó a vacío y el residuo se trituró con éter, el sólido resultante se separó por filtración y se secó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 864 mg.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 2,20 (s, 3H), 3,92 (t, 2H), 4,00 (c, 2H), 4,51 (t, 2H), 11,08 (s, 2H).

Preparación 130

5,7-Dicloro-3-metil-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidina

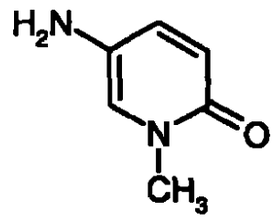


Se calentó a 100ºC una mezcla del compuesto de la preparación 129 (2,1 g, 7,18 mmol), oxicloruro de fósforo (10,02 ml) y cloruro de tetraetilamonio (3,57 g, 21,5 mmol) en propionitrilo (30 ml) y se agitó durante 18 horas. La mezcla enfriada se evaporó a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, y se separaron las fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, utilizando diclorometano:acetato de etilo (50:50), proporcionando el compuesto del título en forma de una goma, 776 mg.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2,62 (s, 3H), 3,72 (c, 2H), 4,03 (t, 2H), 4,89 (t, 2H).

Preparación 131

5-Amino-1-metil-1*H*-piridin-2-ona

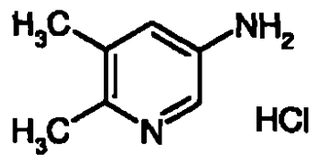


Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (10 ml) a una solución enfriada en hielo de (1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (Heterocycles 1995; 40; 2; 831-836) (2,87 g, 12,8 mmol) en diclorometano (80 ml), y la reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (90:10:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido rojo/marrón, 1,90 g.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 3,50 (s, 3H), 6,47 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H).

Preparación 132

Clorhidrato de 5-amino-2,3-dimetilpiridina

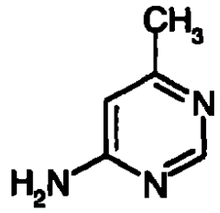


Se añadió amoniaco 0,88 frío (344 ml, 6,2 mmol) a 5-bromo-2,3-dimetilpiridina (Zeitschrift für Chemie 28; 2; 1988; 59-60) (35,1 g, 188,6 mmol) y óxido de cobre (330 mg, 2,3 mmol), y la mezcla se agitó vigorosamente, después se transfirió a un recipiente sellado y se dejó reposar a 100°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a 10°C, el pH se ajustó a 10 utilizando ácido sulfúrico 2 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El producto se disolvió en éter, la solución se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 M. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, el precipitado se separó por filtración, se lavó con éter y se secó a vacío, proporcionando el compuesto del título, 32,9 g.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 2,23 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 7,10-7,80 (m, 5H). EMBR: m/z EP+ 123,6 $[MH]^+$.

Preparación 133

4-Amino-6-metilpirimidina



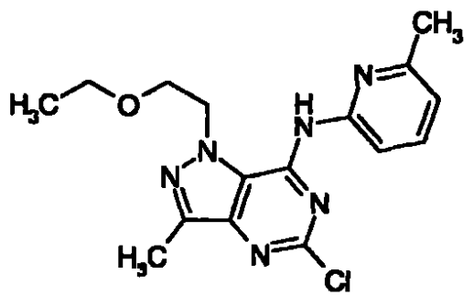
Se calentó en un recipiente sellado a 100°C duante 18 horas una mezcla

de 4-cloro-6-metilpirimidina (Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 84; 1965; 1101-1106) (1 g, 781 mmol) y amoniaco 0,88 (25 ml). La mezcla enfriada se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (95:5:0,5) como eluyente, proporcionando el compuesto del título, 560 mg.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 2,30 (s, 3H), 6,40 (s, 1H), 8,23 (s, 1H).

Preparación 134

[5-cloro-1-(2-etoxietil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-6-metilpiridin-2-ilamina



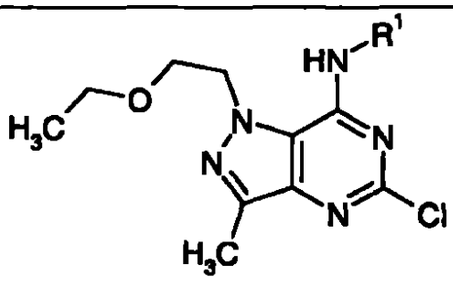
Se añadió en porciones bis(trimetilsilil)amiduro de sodio (1,99 g, 10,85 mmol) a una solución enfriada de 2-amino-6-metilpiridina (1,17 g, 10,85 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), de modo que se mantuviese la temperatura por debajo de 25°C. Una vez completada la adición, la solución se agitó durante 20 minutos adicionales y después se añadió gota a gota una solución del compuesto clorado de la preparación 57 (1 g, 3,63 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) de modo que se mantuviese la temperatura por debajo de 25°C. La reacción se agitó después durante 2 horas adicionales y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y una solución de ácido cítrico al 10% (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a

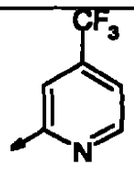
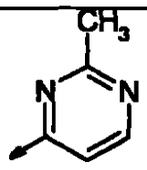
vacío. El residuo se trituró con éter, el sólido se filtró y se secó, proporcionando el compuesto del título, 595 mg.

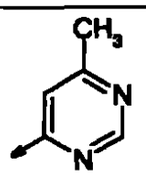
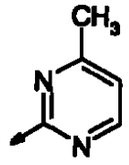
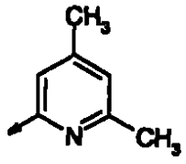
^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,93 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,61 (c, 2H), 3,92 (t, 2H), 4,88 (t, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,21 (s a, 1H). EMBR: m/z EP+ m/z 369 $[MNa]^+$.

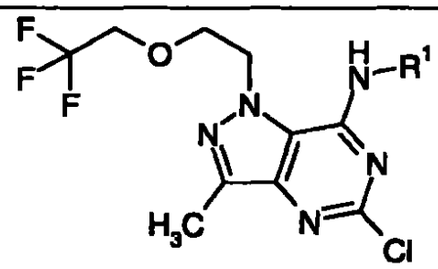
Preparaciones 135 a 141

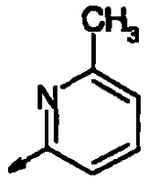
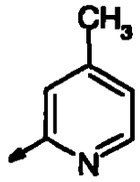
Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 134.



Prep.	-R^1	Datos
135		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,16 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,65 (c, 2H), 3,93 (m, 2H), 4,77 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,78 (m, 1H). EMBR: m/z EP+ 401 $[MH]^+$
136[A]		^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ; 1,09 (t, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,53 (c, 2H), 3,82 (m, 2H), 4,73 (m, 2H), 7,99 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 10,36 (m, 1H). EMBR: m/z EP+ 348 $[MH]^+$

137[B]		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,18 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,65 (c, 2H), 3,92 (t, 2H), 4,77 (t, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,72 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 348 $[MH]^+$
138[B]		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,23 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,62 (c, 2H), 3,81 (t, 2H), 4,75 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 8,49 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 348 $[MH]^+$
139[C]		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,08 (t, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,44 (m, 6H), 3,57 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 4,78 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 8,13 (m, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 361 $[MH]^+$



Prep.	R^1	Datos
140[C]		^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 2,36 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,94 (m, 4H), 4,81 (t, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 423 $[MNa]^+$
141		^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 2,41 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,96 (t, 2H), 4,01 (c, 2H), 4,86 (t, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,30 (d, 1H). EMBR: m/z EP+ 401 $[MH]^+$

A- compuesto purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando metanol:diclorometano como eluyente, y recristalizado después con acetato de etilo.

B- compuesto purificado mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo:pentano como eluyente (50:50 a 100:0)

C- compuesto purificado mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo:diclorometano como eluyente.

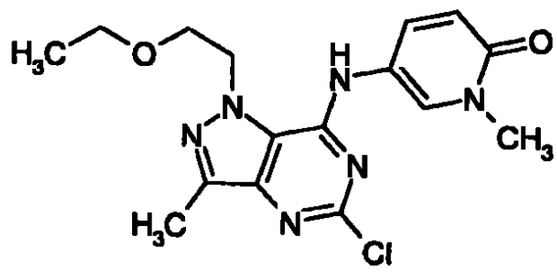
Prep. 135: 2-amino-4-trifluorometilpiridina preparada como en J. Med. Chem. 41 (1); 1998; 96-101.

Prep. 136: se preparó 4-amino-2-metilpirimidina como se describe en J. Het. Chem. 14; 1413; 1977.

Prep. 137: se utilizó la amina de la preparación 133.

Preparación 142

5-[5-Cloro-1-(2-etoxietil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ilamino]-1-metil-1*H*-piridin-2-ona



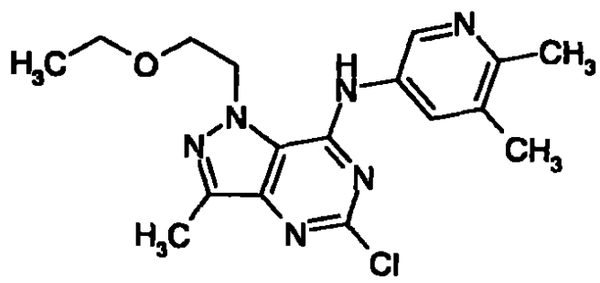
Se agitó una mezcla del compuesto clorado de la preparación 57 (100 mg, 0,36 mmol) y la amina de la preparación 131 (230 mg, 1,85 mmol) en

dimetilsulfóxido (3 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (200 ml), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x) y las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a vacío. El residuo se trituó con éter, el sólido se separó por filtración y se secó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido gris, 80 mg.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,08 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,54 (c, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,87 (t, 2H), 4,76 (t, 2H), 6,63 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 363 $[MH]^+$.

Preparación 143

[5-Cloro-1-(2-etoxietil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-5,6-dimetilpiridin-3-ilamina



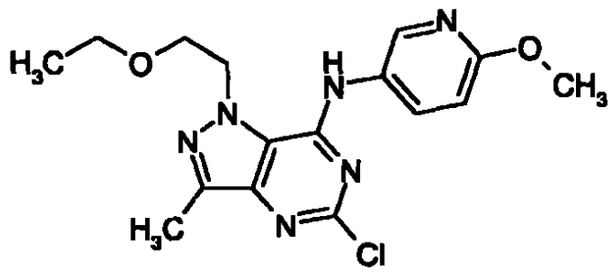
Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una mezcla del compuesto clorado de la preparación 57 (230 mg, 0,84 mmol), *N*-etildiisopropilamina (437 µl, 2,52 mmol) y la amina de la preparación 132 (398 mg, 2,52 mmol) en dimetilsulfóxido (3 ml). La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se evaporaron a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando

diclorometano:metanol (100:0 a 98:2) como eluyente, proporcionando el compuesto del título, 160 mg.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,09 (t, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,59 (c, 2H), 3,91 (t, 2H), 4,79 (t, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,67 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 361 $[MH]^+$.

Preparación 144

[5-Cloro-1-(2-etoxietil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-6-metoxipiridin-3-ilamina

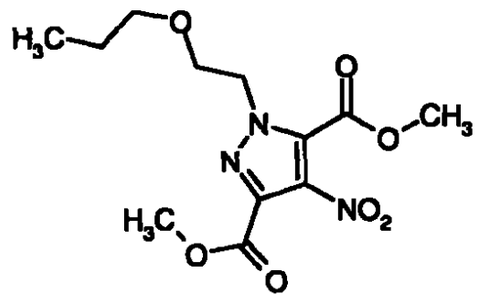


Se añadió gota a gota una solución de 5-amino-2-metoxipiridina (1,13 g, 9,1 mmol) en diclorometano (2 ml) a una solución del compuesto clorado de la preparación 57 (500 mg, 1,82 mmol) en diclorometano (8 ml), y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución al 10% de ácido cítrico (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido rosa pálido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,95 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,40 (c, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,80 (t, 2H), 6,91 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 9,13 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 363 $[MH]^+$.

Preparación 145

4-Nitro-1-(2-propoxietil)-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo

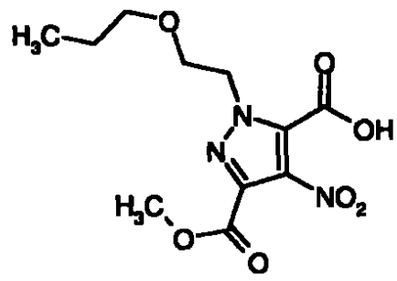


Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (14,2 ml, 70 mmol) a una solución enfriada con hielo de éster dimetílico de ácido 4-nitro-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxílico (documento EP 1241170, prep. 10) (15 g, 60 mmol), 2-propoxietanol (8,2 ml, 70 mmol) y trifenilfosfina (18,9 g, 70 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml), y la reacción se agitó a 0°C durante 2,5 horas, después se dejó agitar hasta temperatura ambiente durante 18 horas adicionales. La reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando acetato de etilo:pentano como eluyente, y después se volvió a pasar por la columna utilizando diclorometano como eluyente, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido, 14 g.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,82 (t, 3H), 1,47 (m, 2H), 3,34 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,91 (s, 6H), 4,76 (t, 2H). EMBR: m/z IQPA+ 316 $[MH]^+$.

Preparación 146

Ácido 3-(metoxicarbonil)-4-nitro-1-(2-propoxietil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico

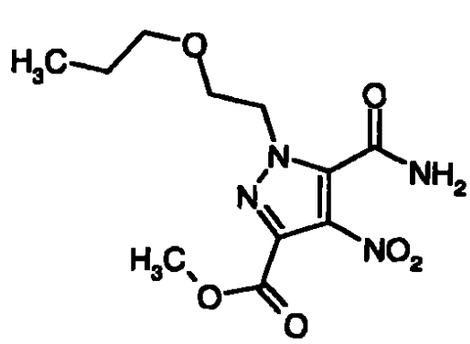


Se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas una mezcla del diéster de la preparación 145 (14 g, 44 mmol) e hidróxido de potasio (2,74 g, 48 mmol) en metanol (200 ml). La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se suspendió en agua. La solución acuosa se lavó con éter (3x), después se acidificó a pH 2-3 utilizando ácido clorhídrico, y la solución se extrajo con diclorometano (9x). Estos extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 13,2 g.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,83 (t, 3H), 1,49 (m, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,78 (t, 2H). EMBR: m/z IQPA+ 302 $[MH]^+$.

Preparación 147

5-Carbamoil-4-nitro-1-(2-propoxietil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo



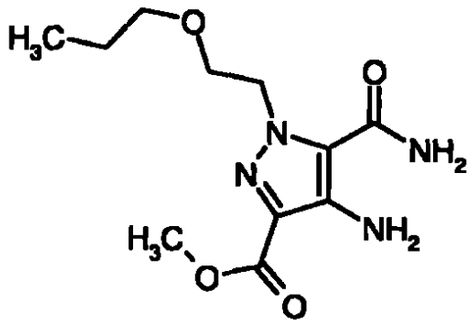
Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (11,48 ml, 132 mmol) durante 30

minutos a una solución enfriada (-5°C) del ácido de la preparación 146 (13,2 g, 44 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (150 µl) en diclorometano (140 ml), y la solución se agitó durante 1 hora, después se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas adicionales. La solución se evaporó a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano. El producto se disolvió en tetrahidrofurano (150 ml), la solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota amoniaco 0,88 (60 ml) durante 10 minutos. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una hora, después se evaporó a vacío. El residuo se trituró con agua, el sólido resultante se separó por filtración y se secó a 70°C, proporcionando el compuesto del título, 10,22 g.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,81 (t, 3H), 1,45 (m, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,40 (t, 2H), 8,33 (s a, 1H), 8,48 (s a,1H). EMBR: m/z IQPA+ 301 $[MH]^+$.

Preparación 148

4-Amino-5-carbamoil-1-(2-propoxietil)-1*H*-pirazolo-3-carboxilato de metilo

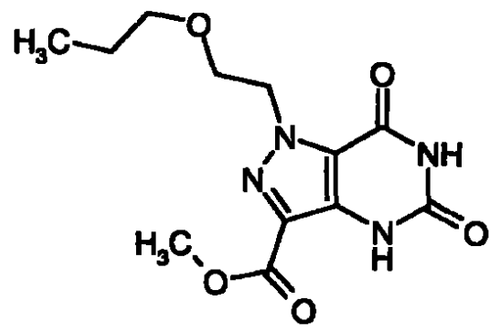


Se calentó a 75°C una solución del compuesto nitro de la preparación 147 (10 g, 33 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (933 mg) en etanol

(180 ml), después se añadió formiato de amonio (2,1 g, 33,3 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas adicionales. La mezcla se filtró a través de Arbocel® lavando con etanol y el filtrado combinado se evaporó a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido rosa pálido, 9,1 g. ^{1}H-RMN(CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,84 (t, 3H), 1,51 (m, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,56 (t, 2H). EMBR: m/z IQPA+ 271 $[MH]^+$.

Preparación 149

5,7-Dioxo-1-(2-propoxietil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-3-carboxilato de metilo



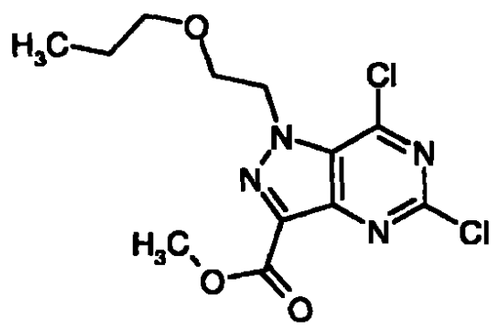
Se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente una mezcla del compuesto de la preparación 148 (9 g, 33 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (5,4 g, 33 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (400 ml) y después se calentó a 75ºC durante 18 horas. El análisis por tlc mostró que permanecían materiales de partida, de modo que se añadió 1,1'-carbonildiimidazol adicional (400 mg, 2,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas adicionales. La mezcla se concentró a vacío, el residuo se suspendió en agua y se agitó durante 30 minutos. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido rosa pálido, 6,05

g.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,72 (t, 3H), 1,37 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,64 (t, 2H), 10,77 (s, 1H), 11,37 (s, 1H).

Preparación 150

5,7-Dicloro-1-(2-propoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-3-carboxilato de metilo

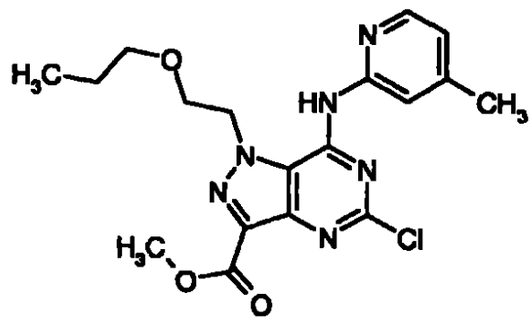


Se calentó a 115°C durante 18 horas una mezcla del compuesto de la preparación 149 (3 g, 10 mmol), oxicloruro de fósforo (14,2 ml, 152 mmol) y cloruro de tetraetilamonio (3,95 g, 30 mmol) en propionitrilo (80 ml). La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se resuspendió en oxicloruro de fósforo (15 ml, 160 mmol) y propionitrilo (80 ml), y la reacción se agitó a 115°C durante 18 horas adicionales. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se repartió cuidadosamente entre agua y acetato de etilo, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional. Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando pentano:acetato de etilo (75:25) como eluyente, proporcionando el compuesto del título, 3,1 g.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,65 (t, 3H), 1,33 (m, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,94 (t, 2H).

Preparación 151

5-Cloro-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1-(2-propoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-3-carboxilato de metilo

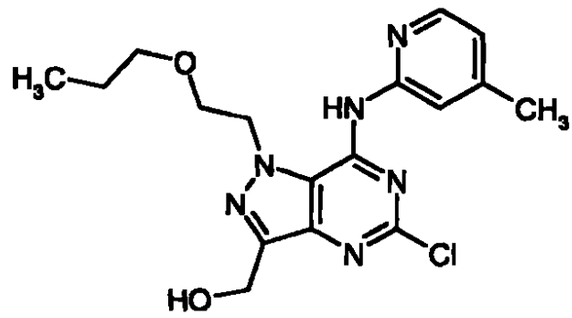


Se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas una mezcla del compuesto clorado de la preparación 150 (1 g, 3 mmol) y 2-amino-4-metilpiridina (389 mg, 3,6 mmol) en dimetilsulfóxido (4,1 ml). La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x) y las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x) y salmuera, después se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando un gradiente de elución de acetato de etilo:pentano (20:80 a 50:50), proporcionando el compuesto del título, 452 mg.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,72 (m, 3H), 1,25 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 3,99 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,98 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 8,18 (s, 1H).

Preparación 152

N-[5-Cloro-3-hidroximetil-1-(2-propoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina



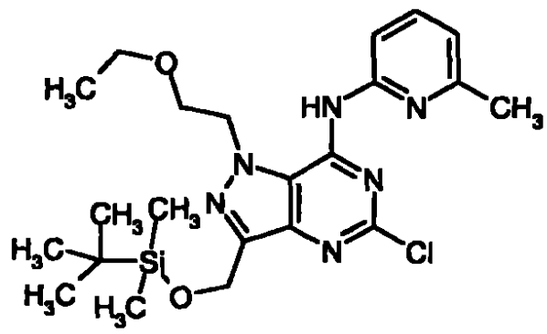
Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (4,95 ml, 1 M en tetrahidrofurano, 4,95 mmol) durante 10 minutos a una solución enfriada (-78°C) del compuesto de la preparación 151 (250 mg, 0,62 mmol) en tetrahidrofurano (6,5 ml), y una vez completada la adición, la reacción se dejó calentar hasta –10°C y se agitó durante 10 minutos. La solución se volvió a enfriar a –78°C, se añadió hidruro de diisobutilaluminio adicional (2 ml, 1 M en tetrahidrofurano, 2 mmol) y la mezcla se calentó a –5°C y se agitó durante 30 minutos. La reacción se volvió a enfriar a –78°C y se inactivó con una solución de cloruro de amonio (5 ml). La mezcla se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (50 ml), y se filtró a través de Arbocel® lavando con diclorometano. El filtrado se separó, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando metanol:diclorometano (1:99), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, 112 mg.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,70 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 2,43 (s, 3H),

3,50 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,82 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,38 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 377 $[MH]^+$.

Preparación 153

N-[3-(*terc*-Butildimetilsilaniloximetil)-5-cloro-1-(2-etoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-6-metilpiridin-2-ilamina

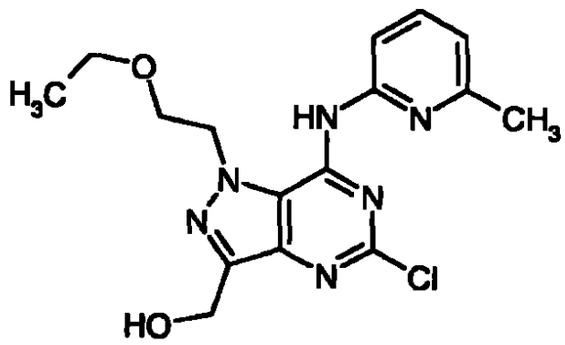


Se añadió en porciones bis(trimetilsilil)amiduro de sodio (677,1 mg, 3,7 mmol) a una solución enfriada de 2-amino-6-metilpiridina (400 mg, 3,7 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) de modo que se mantuviera la temperatura a 25°C y, una vez completada la adición, la solución se agitó durante 20 minutos. Se añadió gota a gota una solución del compuesto clorado de la preparación 108 (500 mg, 1,23 mmol) y después la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución de cloruro de amonio y la mezcla se repartió entre diclorometano y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando diclorometano:metanol (100:0 a 90:10), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, 450 mg.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,12 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,13 (t, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,61 (c, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,84 (t, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,73 (t, 1H), 8,25 (m, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 477 $[MH]^+$.

Preparación 154

[5-Cloro-1-(2-etoxietil)-7-(6-metilpiridin-2-ilamino)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-3-il]metanol

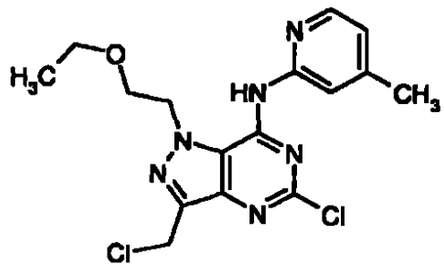


Se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas una mezcla del alcohol protegido de la preparación 153 (450 mg, 0,94 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (1,89 ml, 1 M en tetrahidrofurano, 1,89 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se concentró a vacío y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El producto se trituró con éter, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, 260 mg.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,92 (t, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,56 (c, 2H), 3,83 (t, 2H), 4,67 (d, 2H), 4,77 (t, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 10,08 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 363 $[MH]^+$.

Preparación 155

N-[5-Cloro-3-clorometil-1-(2-etoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina

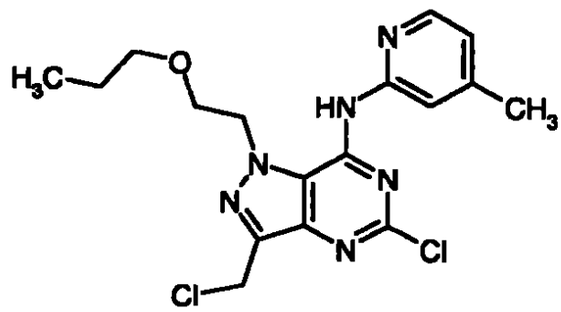


Se disolvió el alcohol de la preparación 106 (1,80 g, 5,00 mmol) en diclorometano (15 ml) y la solución se trató con cloruro de tionilo (1,50 ml, 17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró a vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno y después se secó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (100:0 a 95:5), proporcionando el producto del título, 980 mg.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,92 (t, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 5,20 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,97 (m, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 381 $[MH]^+$.

Preparación 156

N-[5-Cloro-3-clorometil-1-(2-propoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina

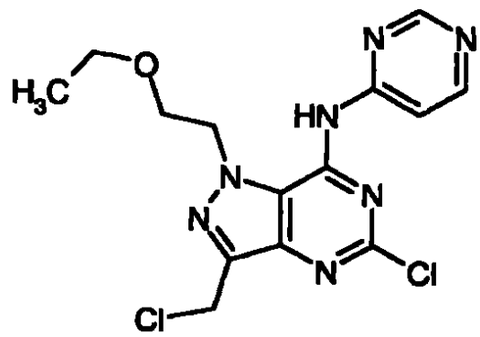


Se añadió cloruro de tionilo (170 µl, 23,4 mmol) a una solución del compuesto hidroxi de la preparación 152 (220 mg, 0,58 mmol) en diclorometano (2 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se evaporó a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma amarillo pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,60 (t, 3H), 1,30 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 3,91 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 5,24 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 9,06 (s, 1H). EMBR: m/z EP+ 395 $[MH]^+$.

Preparación 157

N-[5-Cloro-3-clorometil-1-(2-etoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]pirimidin-4-ilamina



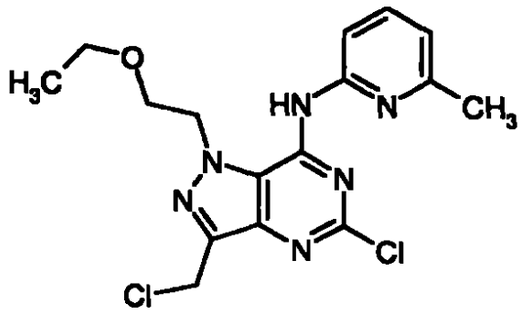
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo a partir

del alcohol de la preparación 110, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 156.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,20 (t, 3H), 3,68 (c, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,75 (t, 2H), 4,88 (s, 2H), 8,62 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 9,00 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 368 $[MH]^+$.

Preparación 158

N-[5-Cloro-3-clorometil-1-(2-etoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-6-metilpiridin-2-ilamina

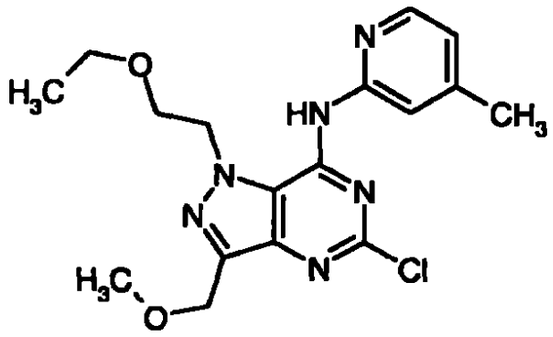


El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanca a partir del alcohol de la preparación 154, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 156.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,87 (t, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,47 (c, 2H), 3,89 (t, 2H), 4,96 (s, 2H), 5,30 (t, 2H), 7,19 (d, 1H), 8,19 (t, 1H), 9,04 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 381 $[MH]^+$.

Preparación 159

N-[5-Cloro-1-(2-etoxietil)-3-metoximetil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina

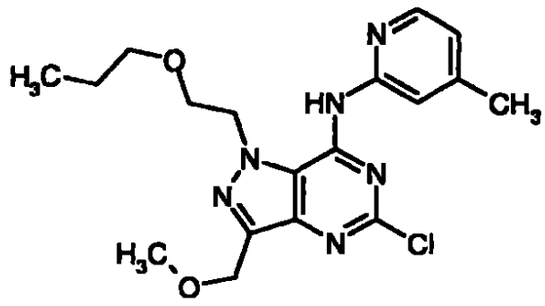


Se añadió metóxido de sodio (25% en metanol, 8,4 ml, 39,5 mmol) a una solución del compuesto clorado de la preparación 155 (3 g, 7,9 mmol) en metanol (30 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con agua y se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,10 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,60 (c, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,33 (s, 1H).

Preparación 160

N-[5-Cloro-3-metoximetil-1-(2-propoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina

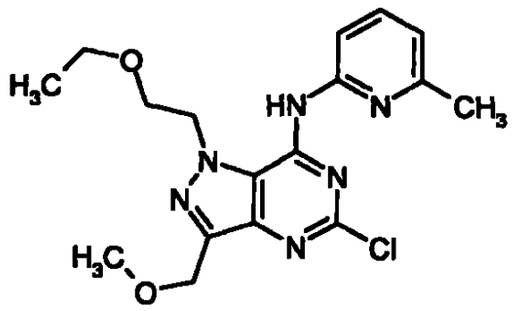


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo con 80% de rendimiento a partir del compuesto clorado de la preparación 156, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 159.

^{1}H-RMN (CD_3OD+TFA-d, 400 MHz) δ: 0,61 (t, 3H), 1,40 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,84 (t, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,25 (d, 1H).

Preparación 161

N-[5-Cloro-1-(2-etoxietil)-3-metoximetil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-6-metilpiridin-2-ilamina



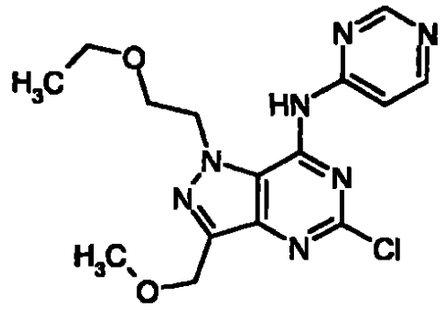
Se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas una mezcla del compuesto clorado de la preparación 158 (280 mg, 0,73 mmol) y metóxido de sodio (198 mg, 3,67 mmol) en metanol (4 ml). El análisis por TLC mostró que

permanecía material de partida, de modo que se añadió metóxido de sodio adicional (79,2 mg, 1,46 mmol) y la reacción se agitó durante una hora adicional. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución al 10% de ácido cítrico, y la mezcla se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y agua, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución al 10% de ácido cítrico y agua, después se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (100:0 a 98:2), proporcionadno el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, 190 mg.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,22 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,65 (c, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,78 (m, 4H), 6,87 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 8,22 (d, 1H), 10,05 (s a, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 377 $[MH]^+$.

Preparación 162

N-[5-Cloro-1-(2-etoxietil)-3-metoximetil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]pirimidin-4-ilamina



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido a partir del compuesto clorado de la preparación 157, siguiendo el procedimiento

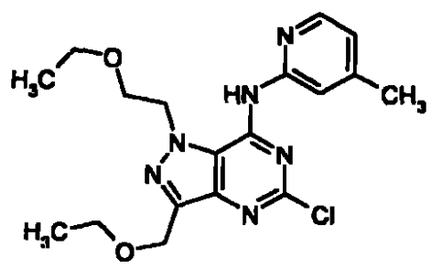
descrito en la preparación 161.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,19 (t, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,67 (c, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,85 (t, 2H), 8,44 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,87 (s, 1H).

EMBR: m/z IQPA+ 364 $[MH]^+$.

Preparación 163

N-[5-Cloro-1-(2-etoxietil)-3-etoximetil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina

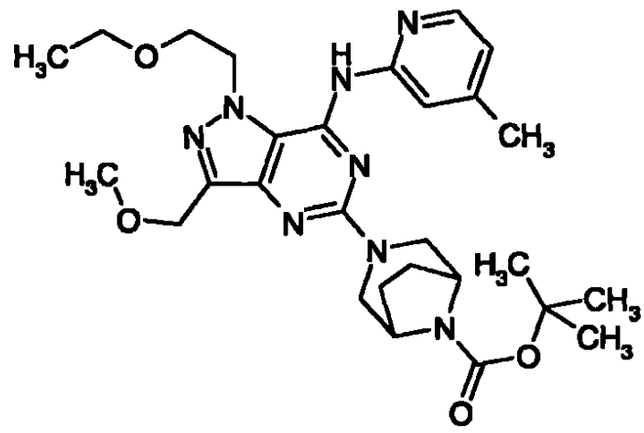


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino con 70% de rendimiento a partir del compuesto clorado de la preparación 155 y etóxido de sodio en etanol, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 159 excepto porque el eluyente de la columna fue acetato de etilo:pentano.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,10 (t, 3H), 1,21 (t, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,55-3,68 (m, 4H), 3,92 (t, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,84 (t, 2H), 6,99 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,34 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 391 $[MH]^+$.

Preparación 164

3-[1-(2-Etoxietil)-3-metoximetil-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]piridimin-5-il]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



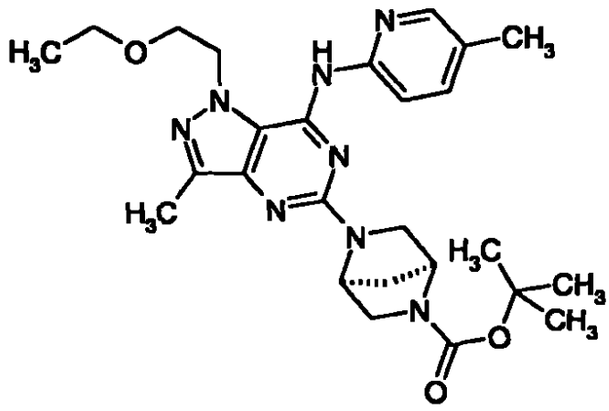
Se disolvieron el compuesto monoclorado de la preparación 159 (100 mg, 0,27 mmol), 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (Tet. Lett. 43 (2002), 899-902) (229 mg, 1,08mmol) y *N*-etildiisopropilamina (232 µl, 1,33 mmol) en dimetilsulfóxido (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 18 horas en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua (x2), una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (100:0 a 95:5), proporcionando el producto del título.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,11 (t, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,79 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,58 (c, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,39 (m, 2H), 4,67 (m, 4H), 6,91 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,18 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 553 $[MH]^+$.

Preparación 165

(1*S*,4*S*)-5-[1-(2-Etoxietil)-3-metil-7-(5-metilpiridin-2-ilamino)-1*H*-pirazolo[4,3-

d]pirimidin-5-il]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo



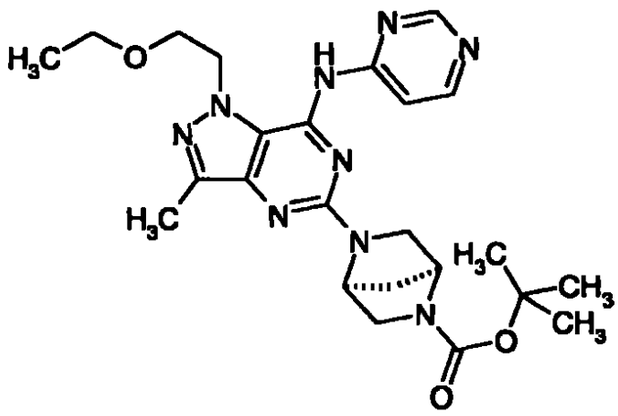
El producto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 164 utilizando el compuesto monoclorado de la preparación 121 y (1*S*,4*S*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,11 (t, 3H), 1,39-1,46 (s, 9H), 2,00 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,54-3,67 (m, 4H), 3,85 (t, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,62 (t, 2H), 4,92 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,26 (m, 1H).

EMBR: m/z IQPA+ 509 $[MH]^+$.

Preparación 166

(1*S*,4*S*)-5-[1-(2-Etoxietil)-3-metil-7-(pirimidin-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo

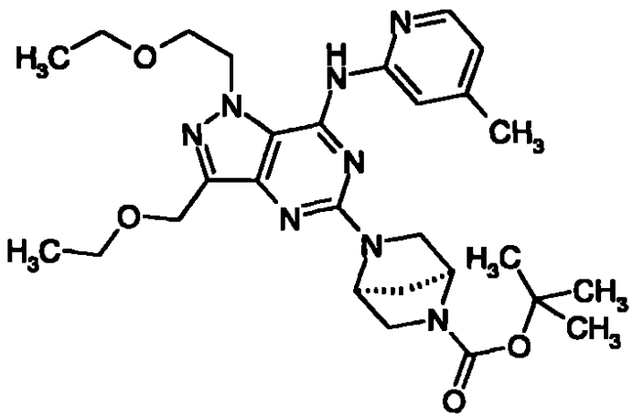


El producto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 164 utilizando el compuesto monoclorado de la preparación 72 y (1*S*,4*S*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,22 (t, 3H), 1,33 (2 x s, 9H), 2,01 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 3,47 (m, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,91 (m, 2H), 4,63 (t, 2H), 5,01 (m, 1H), 8,35 (s a, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,80 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 496 $[MH]^+$.

Preparación 167

(1*S*,4*S*)-5-[1-(2-Etoxietil)-3-etoximetil-7-(pirimidin-4-ilamino)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5-il]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo

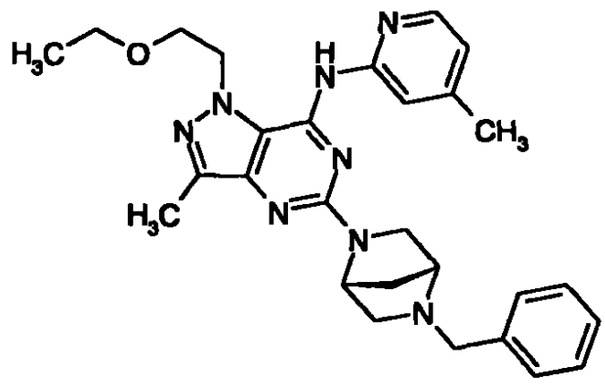


Se calentó a 120ºC durante 18 horas una mezcla del compuesto clorado de la preparación 163 (100 mg, 0,26 mmol), (1*S*,4*S*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (202,3 mg, 1,02 mmol) y *N*-etildiisopropilamina (226 µl, 1,3 mmol) en dimetilsulfóxido (3 ml) en un recipiente sellado. La reacción enfriada se repartió entre diclorometano y agua, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite naranja.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,10 (t, 3H), 1,19 (t, 3H), 1,40-1,48 (2 x s, 9H), 2,00 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 3,56-3,71 (m, 6H), 3,89 (t, 2H), 4,57 (m, 1H), 4,69-4,75 (m, 4H), 4,95 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,34 (s, 1H). EMBR: m/z EP+ 553 $[MH]^+$.

Preparación 168

N-[5-((1*R*,4*R*)-5-Bencil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il)-1-(2-etoxietil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina

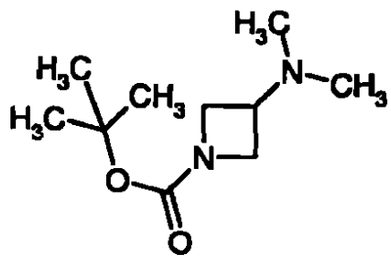


Se disolvieron el compuesto monoclorado de la preparación 120 (180 mg, 0,52 mmol) dibromhidrato de (1*R*,4*R*)-2-bencil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano (documento EP 400661, ej. 8) (545 mg, 2,90 mmol) y *N*-etildiisopropilamina (723 µl, 4,16 mmol) en dimetilsulfóxido (3 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 18 horas en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml), y la fase acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:metanol (100:0 a 95:5), proporcionando el producto del título, 62 mg.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,12 (t, 3H), 1,96 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,59 (m, 3H), 3,80-3,95 (m, 7H), 4,62 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,35 (m, 5H), 8,12 (d, 1H), 8,35 (m, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 499 $[MH]^+$.

Preparación 169

3-Dimetilaminoazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

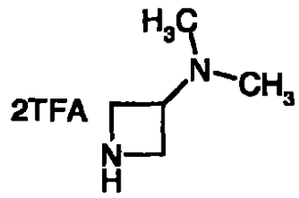


Se calentó a 80ºC durante 28 horas una mezcla de 3-yodoazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (documento EP 1176147, prep. 18) (5 g, 17,6 mmol) y dimetilamina (27 ml, 33% en etanol, 176 mmol) en un recipiente sellado. La mezcla enfriada se evaporó a vacío y el residuo se preadsorbió sobre gel de sílice. Éste se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando acetato de etilo:hexano (50:50) como eluyente, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, 1,07 g.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,38 (s, 9H), 2,08 (s, 6H), 2,94 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,84 (m, 2H).

Preparación 170

Bis(trifluoroacetato) de 3-dimetilaminoazetidina



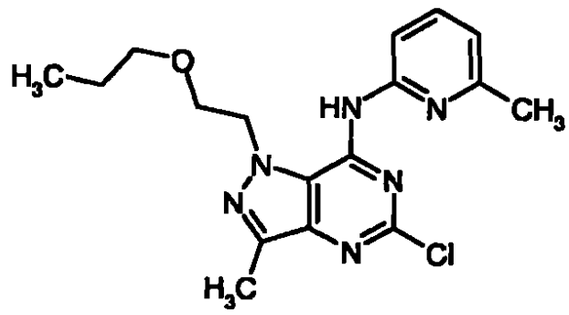
Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora una mezcla del compuesto de la preparación 169 (760 mg, 3,79 mmol) y ácido trifluoroacético (4 ml) en diclorometano (12 ml). La solución se concentró a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno y diclorometano. El producto se trituró

con acetato de etilo y el sólido resultante se separó por filtración y se secó, proporcionando el compuesto del título, 600 mg.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 2,80 (s, 6H), 4,23 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 4,45 (m, 2H).

Preparación 171

N-[5-Cloro-3-metil-1-(2-propoxietil)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-6-metilpiridin-2-ilamina

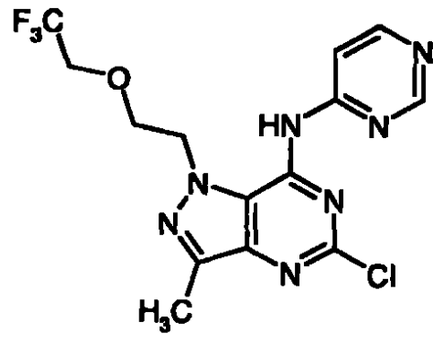


Se añadió en porciones bis(trimetilsilil)amiduro de sodio (1,43 g, 7,8 mmol) a una solución de 2-amino-6-metilpiridina (421,7 mg, 3,9 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml), y la solución se agitó después durante 10 minutos. Se añadió gota a gota una solución del compuesto clorado de la preparación 62 (750 mg, 2,6 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo después con diclorometano. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El producto se recristalizó con acetato de isopropilo, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,79 (t, 3H), 1,69 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,72 (t, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 8,23 (d, 1H), 9,94 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 361 $[MH]^+$.

Preparación 172

N-{5-Cloro-3-metil-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il}pirimidin-4-ilamina

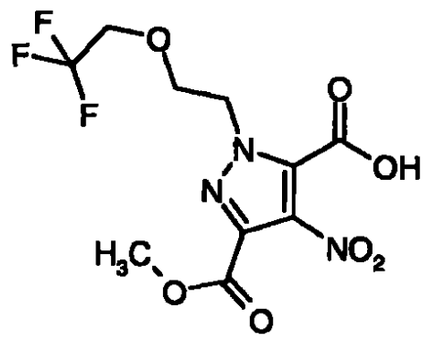


Se añadió en porciones bis(trimetilsilil)amiduro de sodio (1,46 g, 7,99 mmol) a una solución de 4-aminopirimidina (864 mg, 8,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), y la solución se agitó después durante 15 minutos. Se añadió gota a gota la solución del compuesto clorado de la preparación 130 (1,17 g, 4,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (100 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente, y el sólido resultante se trituró con éter, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, 1,02 g.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2,50 (s, 3H), 4,00-4,10 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,85 (t, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,85 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 410 $[MNa]^+$.

Preparación 173

Ácido 3-(metoxicarbonil)-4-nitro-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazol-5-carboxílico



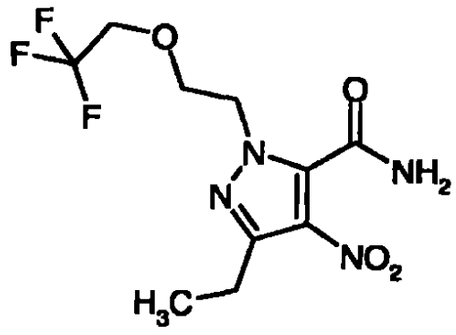
Se añadió gota a gota una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (71,9 ml, 366 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) a una solución de 4-nitropirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (60 g, 260 mmol) y trifenilfosfina (96,15 g, 366 mmol) en tetrahidrofurano (650 ml) con agitación en atmósfera de nitrógeno, manteniendo la temperatura de reacción a entre 0°C y 10°C enfriando en un baño de hielo. Después de completar la adición, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (800 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió una solución de hidróxido de potasio (16,16 g, 288 mmol) en metanol (200 ml) a 0°C, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se repartió entre agua (600 ml) y acetato de etilo (600 ml). La

fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 200 ml) y la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico a pH 1. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 400 ml), y estos extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro, 52,86 g, 59%.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3,77 (c, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,00 (t, 2H), 4,84 (t, 2H).

Preparación 174

3-Etil-4-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilpirazol-5-carboxamida



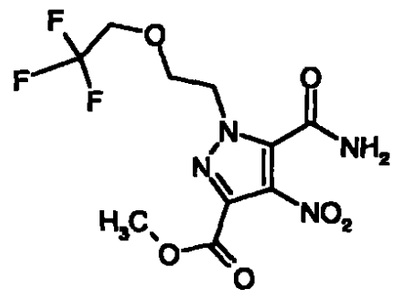
Se añadió gota a gota una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (53,74 g, 266 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a una solución de 3-etil-4-nitropirazol-5-carboxamida (documento EP 1176142, pág. 18) (35,0 g, 190 mmol) y trifenilfosfina (69,79 g, 266 mmol) en tetrahidrofurano (450 ml) con agitación en atmósfera de nitrógeno, manteniendo la temperatura de reacción a entre 0°C y 10°C enfriando en un baño de hielo. Después de completar la adición, la mezcla se dejó agitar durante 2 horas, después se calentó a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se recristalizó dos veces con isopropanol caliente, proporcionando el compuesto del título en

forma de un sólido incoloro, 49,06 g.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,25 (t, 3H), 2,92 (c, 2H), 3,78 (c, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 5,95 (s a, 1H), 7,11 (s a, 1H).

Preparación 175

5-(Carbamoil)-4-nitro-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo



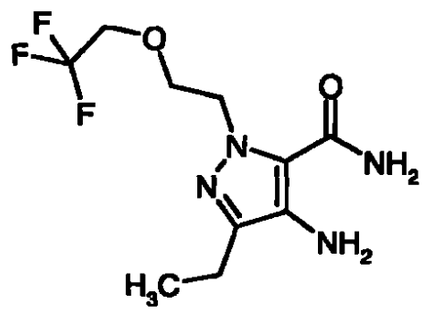
Se disolvió el ácido de la preparación 173 (70,0 g, 204 mmol) en una mezcla de diclorometano (1.000 ml) y *N,N*-dimetilformamida (1 ml) en atmósfera de nitrógeno a 20°C. Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (25 ml, 366 mmol) con agitación. La mezcla se agitó durante 16 horas, después se concentró a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano (3 x 200 ml). El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (1000 ml), se enfrió a –78°C y se añadió gota a gota amoniaco 0,88 (70 ml) manteniendo la mezcla a –78°C. Después de completar la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora, y después se añadió un exceso de ácido clorhídrico a –78°C (para dar pH 1). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y el disolvente se retiró a vacío. El sólido de color crema resultante se recogió por filtración y se lavó con agua (3 x 100 ml). El sólido se trituró con una mezcla de dietiléter y metanol (20:1, 20 ml/g), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido

incoloro, 40,0 g.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3,78 (c, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,98 (t, 2H), 4,76 (t, 2H), 5,91 (s a, 1H), 7,03 (s a, 1H).

Preparación 176

4-Amino-3-etil-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilpirazol-5-carboxamida



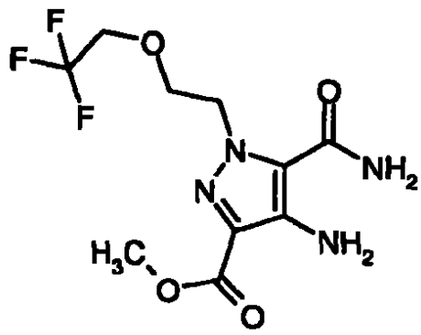
Se hidrogenó una solución del compuesto de la preparación 174 (23,34 g, 75 mmol) en metanol (400 ml) sobre 10% de paladio sobre carbono (6,0 g) a 300 kPa y 50°C durante 2 horas. Se añadieron otros 2,0 g de catalizador y la hidrogenación continuó durante otras 14 horas. La solución caliente se filtró a través de Arbocel® y la torta de filtrado se lavó con metanol (4 x 100 ml). El filtrado se concentró a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (100 ml), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite rojo, 19,06 g.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,21 (t, 3H), 2,55 (c, 2H), 3,16 (s a, 2H), 3,79 (c, 2H), 3,99 (t, 2H), 4,61 (t, 2H).

Preparación 177

4-Amino-5-carbamoil-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazol-3-carboxilato de

metilo

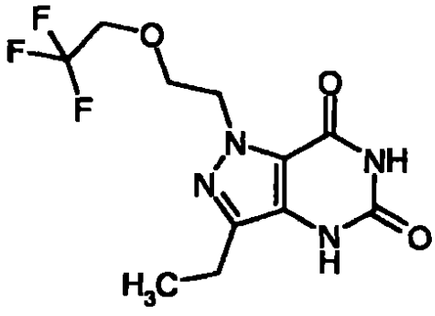


Se hidrogenó una solución del compuesto de la preparación 175 (40,0 g, 118 mmol) en metanol (640 ml) sobre 10% de paladio sobre carbono (10,0 g) a 300 kPa y 50°C durante 3 horas. La solución caliente se filtró a través de Arbocel® y la torta de filtrado se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, 34,2 g.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3,80 (c, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,07 (t, 2H), 4,63 (t, 2H), 6,29 (s a, 2H).

Preparación 178

3-Etil-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1,4-dihidropirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5,7-diona



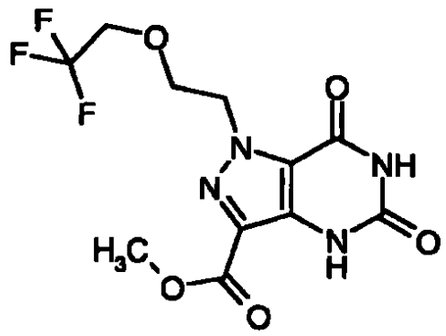
Se añadió gota a gota una solución del compuesto de la preparación 176

(19,06 g, 68,0 mmol) en acetonitrilo (150 ml) durante 2 horas a una solución agitada de *N,N*-carbonildiimidazol (16,55 g, 100 mmol) en acetonitrilo a reflujo (850 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió y el disolvente se retiró a vacío. El residuo se trituró con agua (150 ml), el sólido incoloro resultante se separó por filtración, se lavó con agua (100 ml) y se secó a vacío a 80°C, proporcionando el compuesto del título, 17,53 g.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,26 (t, 3H), 2,67 (c, 2H), 3,78 (c, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,63 (t, 2H), 7,94 (s a, 1H), 8,43 (s a, 1H). EMBR: m/z EP- 305 $[M-H]^-$.

Preparación 179

5,7-Dioxo-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-3-carboxilato de metilo



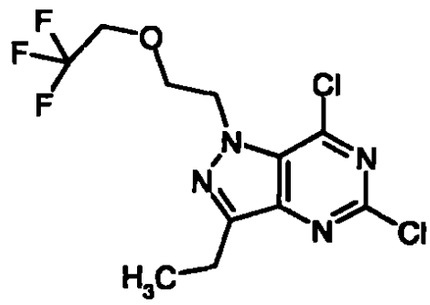
Se añadió gota a gota una solución del compuesto de la preparación 177 (21,7 g, 70,0 mmol) en acetonitrilo (150 ml) durante 2 horas a una solución agitada de *N,N*-carbonildiimidazol (17,02 g, 105 mmol) en acetonitrilo a reflujo (850 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió y el disolvente se retiró a vacío. El residuo se trituró con agua (150 ml) y el sólido gris pálido resultante se separó por filtración, se lavó con

agua (3 x 100 ml) y se secó a vacío a 80°C, proporcionando el compuesto del título, 21,26 g.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3,79 (c, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,07 (t, 2H), 4,77 (t, 2H), 7,87 (s a, 1H), 8,41 (s a, 1H). EMBR: m/z EP- 335 $[M-H]^-$.

Preparación 180

5,7-Dicloro-3-etil-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidina

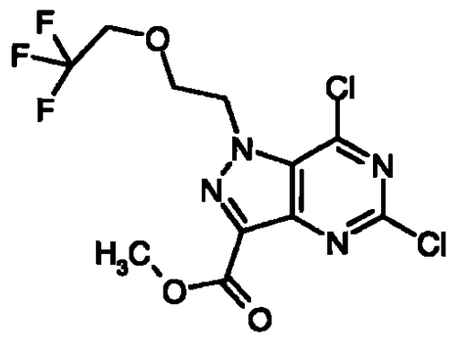


Se añadió oxicloruro de fósforo (22,8 ml, 0,24 mmol) a una suspensión de la diona de la preparación 178 (5 g, 16 mmol) y cloruro de tetraetilamonio (8,11 g, 48 mmol) en propionitrilo (75 ml), y la mezcla se agitó a 106°C durante 18 horas. La mezcla enfriada se concentró a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 50 ml). El aceite residual se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío, proporcionando el compuesto del título, 4,98 g.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,40 (t, 3H), 3,05 (c, 2H), 3,70 (c, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,90 (t, 2H).

Preparación 181

5,7-Dicloro-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-3-carboxilato de metilo

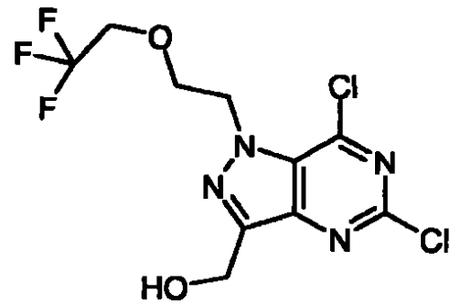


Se añadió oxicloruro de fósforo (56 ml, 0,60 mmol) a una suspensión de la diona de la preparación 179 (13,5 g, 40 mmol) y cloruro de tetraetilamonio (20,0 g, 120 mmol) en propionitrilo (150 ml), y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 horas. La mezcla enfriada se concentró a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 50 ml). El residuo se repartió entre diclorometano (500 ml) y agua (500 ml), las fases se separaron y la acuosa se extrajo con diclorometano adicional (500 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando un gradiente de elución de acetato de etilo:pentano (34:66 a 50:50), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 9,4 g.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3,75 (c, 2H), 4,10 (m, 5H), 5,05 (t, 2H).

Preparación 182

{5,7-Dicloro-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-3-il}metanol

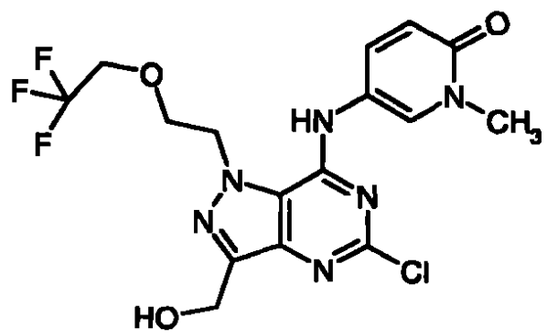


Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (33,2 ml, 1 M en tetrahidrofurano, 33,2 mmol) a una solución enfriada (-78°C) del éster de la preparación 181 (3,1 g, 8,31 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) de modo que se mantuviera la temperatura por debajo de –70°C. Una vez completada la adición, la reacción se dejó calentar hasta –10°C y se agitó durante 1 hora. El análisis por tlc mostró que permanecía material de partida, de modo que la reacción se volvió a enfriar a –78°C, se añadió hidruro de diisobutilaluminio adicional (8,3 ml, 1 M en tetrahidrofurano, 8,3 mmol), la reacción se calentó de nuevo a –10°C y la reacción se agitó durante 20 minutos adicionales. La reacción se enfrió de nuevo a –78°C, se añadió ácido clorhídrico (2 M, 30 m) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (100:0 a 97:3), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite naranja, 2,22 g.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2,69 (s, 1H), 3,75 (c, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,91 (t, 2H), 5,09 (s, 2H). EMBR: m/z IQPA+ 345 $[MH]^+$

Preparación 183

5-{5-Cloro-3-hidroximetil-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ilamino}-1-metil-1*H*-piridin-2-ona



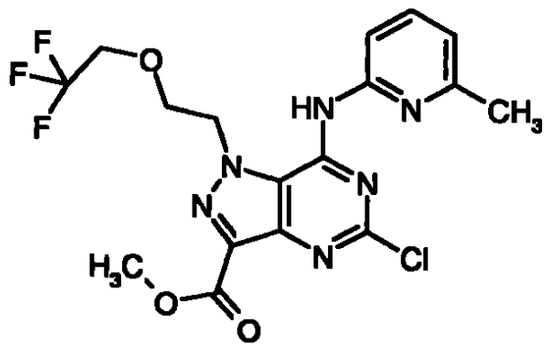
Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas una mezcla del compuesto diclorado de la preparación 182 (500 mg, 1,45 mmol), la amina de la preparación 131 (198 mg, 1,6 mmol) y *N*-etildiisopropilamina (530 µl, 3,0 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml). La reacción se vertió en agua y la mezcla se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico. Esta mezcla se extrajo con diclorometano (2x), los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a vacío. El sólido verde residual se preadsorbió sobre gel de sílice, y después se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (98:2 a 90:10), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco crema, 160 mg.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 3,45 (s, 3H), 3,92 (t, 2H), 4,01 (c, 2H), 4,13 (d, 2H), 4,87 (t, 2H), 5,24 (m, 1H), 6,46 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,81 (s, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 433 $[MH]^+$.

Preparación 184

5-Cloro-7-(6-metilpiridin-2-ilamino)-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-

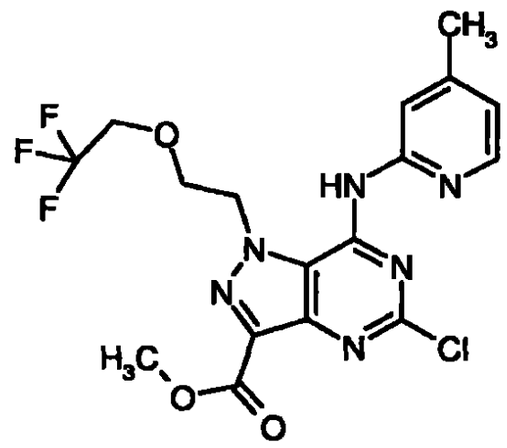
d]pirimidin-3-carboxilato de metilo



Se calentó a reflujo durante 5 horas una mezcla del compuesto diclorado de la preparación 181 (2 g, 5,36 mmol) y 2-amino-6-metilpiridina (1,74 g, 16,1 mmol) en acetonitrilo (15 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo, y se diluyó con una solución de ácido cítrico al 10% (12 ml), y esta mezcla se agitó durante 15 minutos. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con una solución de acetonitrilo:agua (50:50, 10 ml) y se secó, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido rosa pálido, 1,8 g. ^{1}H-RMN (DMSO-d_6+TFA-d, 400 MHz) δ; 2,59 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,10 (m, 4H), 5,15 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,02 (d, 1H).

Preparación 185

5-Cloro-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-3-carboxilato de metilo

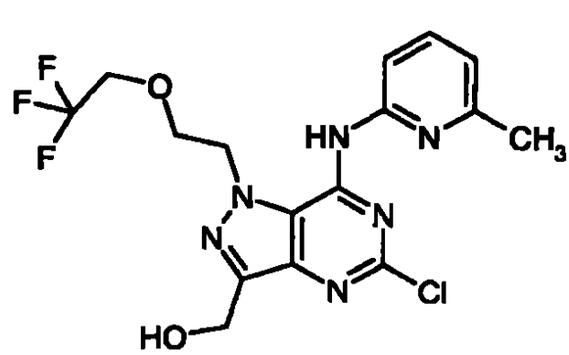


Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido a partir del compuesto diclorado de la preparación 181 siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 184.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6+TFAd, 400 MHz) δ: 2,50 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,00-4,10 (m, 4H), 5,05 (t, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,25 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 445 $[MH]^+$.

Preparación 186

{5-Cloro-7-(6-metilpiridin-2-ilamino)-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-3-il}metanol



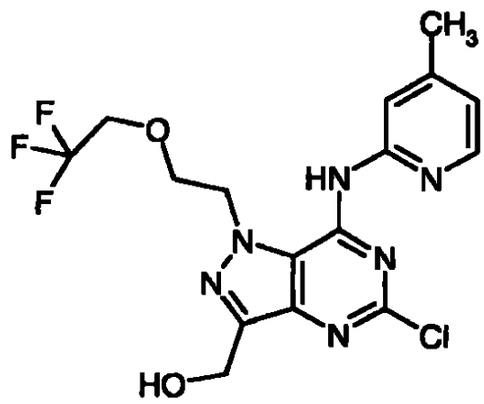
Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (7 ml, 1 M en tetrahidrofurano, 7

mmol) a una solución enfriada (-10°C) del éster de la preparación 184 (1,2 g, 2,7 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml), y la reacción se agitó durante una hora a –10°C, seguido de 1 hora a 0°C. El análisis por TLC mostró que permanecía material de partida, de modo que se añadió hidruro de diisobutilaluminio adicional (5,4 ml, 1 M en tetrahidrofurano, 5,4 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos. La reacción se enfrió a –5°C, se añadió ácido clorhídrico (1 N, 50 ml) y la mezcla se vertió en ácido clorhídrico adicional (2 N, 50 ml). Esta mezcla se agitó durante 30 minutos, después se extrajo con diclorometano (300 ml en total) y diclorometano:metanol (95:5 en volumen, 3 x 200 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a vacío. El producto se trituró y se sometió a sonicación con éter, y el sólido resultante se secó a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo amarillo, 760 mg.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 2,70 (s, 3H), 3,95 (c, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,85 (s, 2H), 5,05 (t, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,30 (m, 1H).

Preparación 187

{5-Cloro-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-3-il}metanol

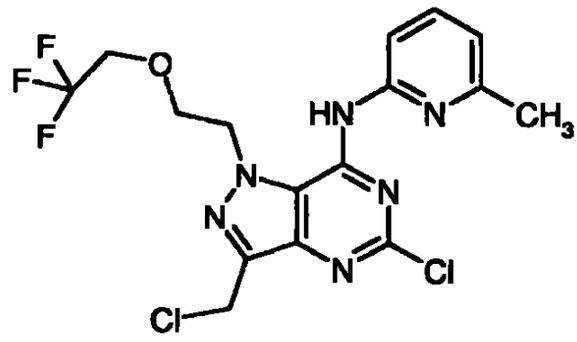


El compuesto del título se preparó con 92% de rendimiento en forma de un sólido rosa a partir del compuesto de la preparación 185, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 186.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 2,52 (s, 3H), 3,98 (c, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,85 (s, 2H), 5,00 (t, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,21 (d, 1H).

Preparación 188

N-{5-Cloro-3-clorometil-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il}-6-metilpiridin-2-ilamina



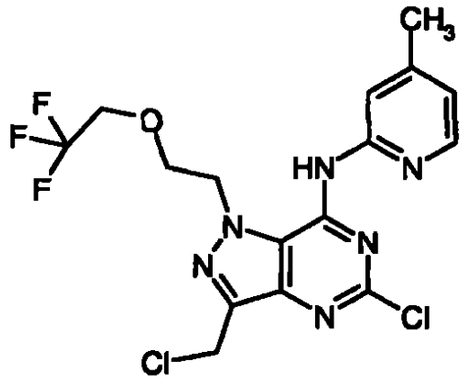
Se añadió cloruro de tionilo (0,3 ml, 3,84 mmol) a una suspensoión del alcohol de la preparación 186 (400 mg, 0,96 mmol) en diclorometano (6 ml), y

la reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano (3 x 10 ml), proporcionando el compuesto del título.

EMBR: m/z IQPA+ 435 $[MH]^+$.

Preparación 189

N-[5-Cloro-3-clorometil-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina

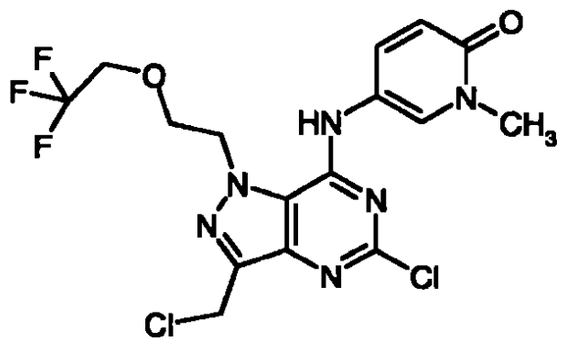


El compuesto del título se obtuvo a partir del alcohol de la preparación 187, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 188.

EMBR: m/z IQPA+ 435 $[MH]^+$.

Preparación 190

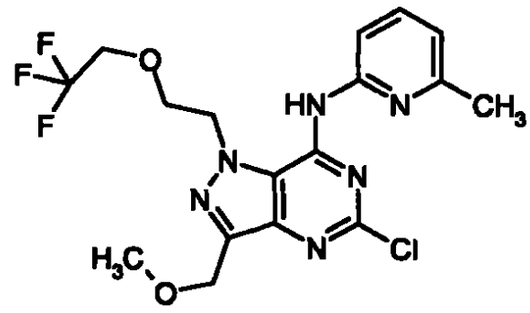
5-[5-Cloro-3-clorometil-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ilamino]-1-metil-1*H*-piridin-2-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino a partir del alcohol de la preparación 183, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 188. EMBR: m/z IQPA+ 451 $[MH]^+$.

Preparación 191

N-[5-Cloro-3-metoximetil-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-6-metilpiridin-2-ilamina



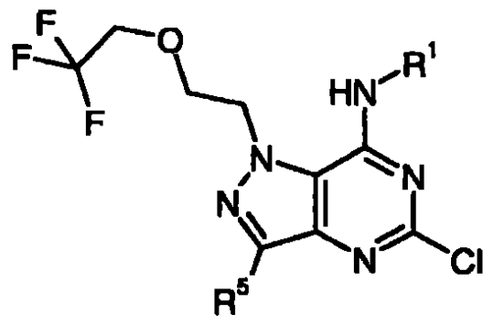
Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos una mezcla del cloruro de la preparación 188 (100 mg, 0,23 mmol), metóxido de sodio (solución al 25-30% en metanol, 0,2 ml, 0,91 mmol) y yoduro de sodio (10 mg) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se diluyó con una solución al 10% de ácido cítrico y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron

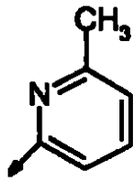
a vacío. El producto bruto se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando diclorometano:metanol (99:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título.

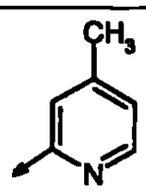
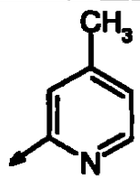
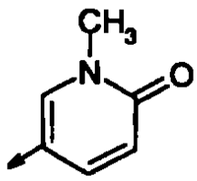
EMBR: m/z IQPA+ 431 $[MH]^+$.

Preparaciones 192 a 195

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los compuestos diclorados apropiados de las preparaciones 188-190, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 191.



Prep.	R^1	R^5	Datos
192		$CH_3CH_2OCH_2$-	^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,20 (t, 3H), 2,40-2,60 (m, 3H), 3,65 (c, 2H), 3,90-4,18 (m, 4H), 4,80 (s, 2H), 4,90, 5,10 (m x 2, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,30 (m, 1H). EMBR m/z IQPA+ 445 $[MH]^+$

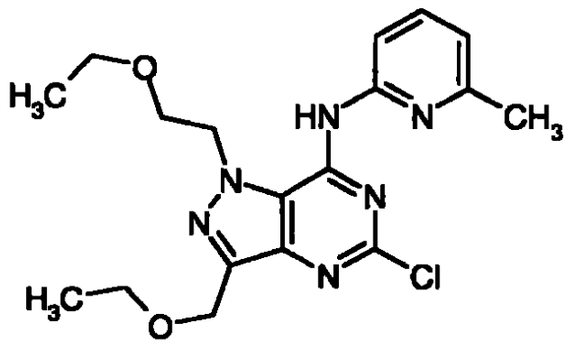
193[a]		CH_3OCH_2-	EMBR: m/z EP+ 431,2 $[MH]^+$
194		$CH_3CH_2OCH_2$-	^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,20 (t, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,65 (c, 2H), 4,0 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,78 (m, 2H), 4,90, 5,10 (m x 2, 2H), 6,90-8,30 (m, 3H). EMBR: m/z IQPA+ 445 $[MH]^+$
195[b]		CH_3OCH_2-	^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3,51 (s, 3H), 3,58 (s,3H), 3,91 (c, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,77-4,80 (m, 4H), 6,59 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,09 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 447 $[MH]^+$.

A- el producto se aisló mediante trituración/sonicación con éter, y no se purificó mediante cromatografía en columna.

B- la reacción se realizó con metanol como disolvente durante 18 horas en ausencia de NaI catalítico.

Preparación 196

N-[5-Cloro-1-(2-etoxietil)-3-etoximetil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-6-metilpiridin-2-ilamina

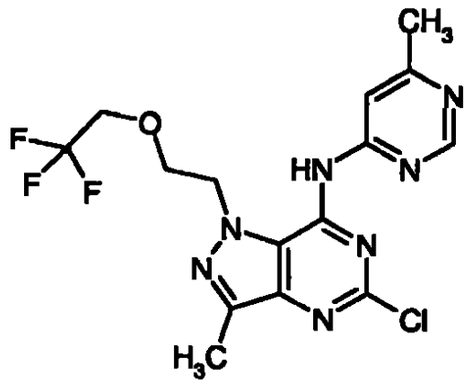


Se añadió etóxido de sodio (1,15 ml, 21% p/v en etanol, 5,25 mmol) a una solución del compuesto de la preparación 158 (5,00 mg, 1,31 mmol) en etanol (50 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió cloruro de amonio saturado (50 ml) y el etanol se retiró a vacío. El residuo acuoso se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (70 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del título, 420 mg.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,16 (t, 3H), 1,22 (t, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,65 (c, 4H), 3,95 (t, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,85 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,29 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 391 $[MH]^+$.

Preparación 197

N-[5-Cloro-3-metil-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-6-metilpirimidin-4-ilamina



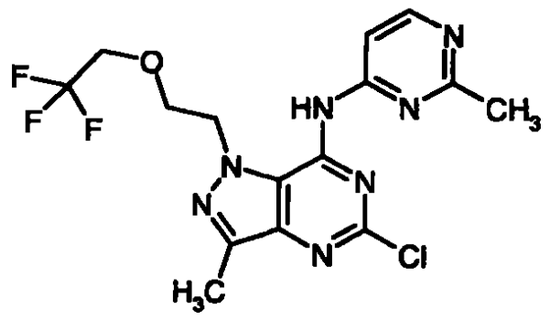
Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de sodio (917 mg, 15 mmol) a una suspensión de la amina de la preparación 133 (300 mg, 2,25 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 10 minutos, después se añadió el compuesto de la preparación 130 (822 mg, 2,5 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a 0°C. Se añadió una solución al 10% de ácido cítrico (5 ml) y la mezcla se concentró a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (100 ml), las fases se separaron, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, 968 mg.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6+TFA-d, 400 MHz) δ: 2,48 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,84-3,94 (m, 4H), 4,73 (t, 2H), 7,85 (s, 1H), 9,08 (s, 1H).

EMBR: m/z IQPA+ 402 $[MH]^+$.

Preparación 198

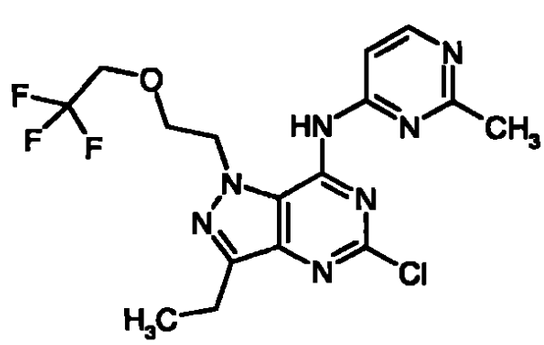
N-[5-Cloro-3-metil-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-metilpirimidin-4-ilamina



El compuesto del título se obtuvo con 98% de rendimiento en forma de un sólido blanquecino a partir del compuesto de la preparación 130 y 4-amino-2-metilpirimidina (J. Het. Chem. 14; 1413, 197), siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 197. ^{1}H-RMN (DMSO-d_6+TFA-d, 400 MHz) δ: 2,50 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,85-3,90 (m, 4H), 4,78 (t, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,78 (d, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 402 $[MH]^+$.

Preparación 199

N-{5-Cloro-3-etil-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-metilpirimidin-4-ilamina



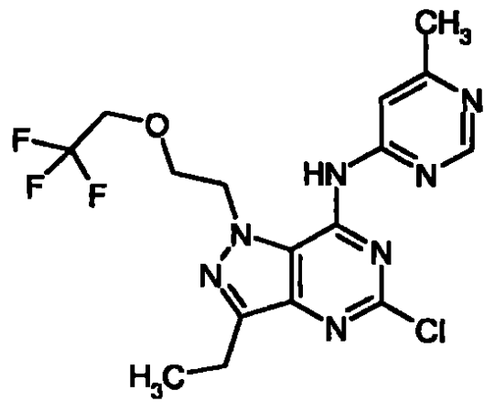
Se añadió gota a gota una solución de bis(trimetilsilil)amiduro de sodio (740 mg, 4,06 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a una suspensión de 4-amino-2-metilpirimidina (J. Het. Chem., 14; 1413; 197) (445 mg, 4,06 mmol) en

tetrahidrofurano (10 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 15 minutos, después se añadió una solución del compuesto de la preparación 180 (700 mg, 2,04 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), y la solución se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre una solución de ácido cítrico al 10% (100 ml) y acetato de etilo (100 ml), y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, 880 mg.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,37 (t, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,96 (c, 2H), 4,06 (c, 2H), 4,13 (t, 2H), 4,86 (m, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,55 (m, 1H). EMBR: m/z IQPA- 414 $[M-H]^-$.

Preparación 200

N-[5-Cloro-3-etil-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-6-metilpirimidin-4-ilamina

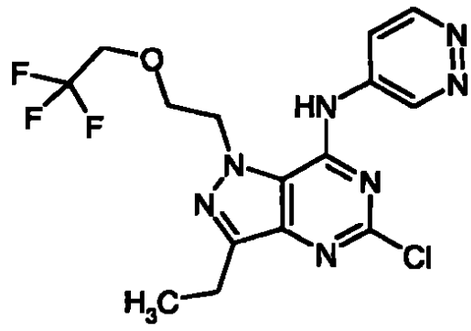


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido a partir de los compuestos de la preparación 133 a 180, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 199.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,27 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,85 (c, 2H), 3,94 (c, 2H), 4,01 (t, 2H), 4,86 (m, 2H), 8,18 (m, 1H), 8,61 (m, 1H). EMBR:m/z IQPA 414 $[M-H]^-$.

Preparación 201

N-{5-Cloro-3-etil-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il}piridazin-4-ilamina

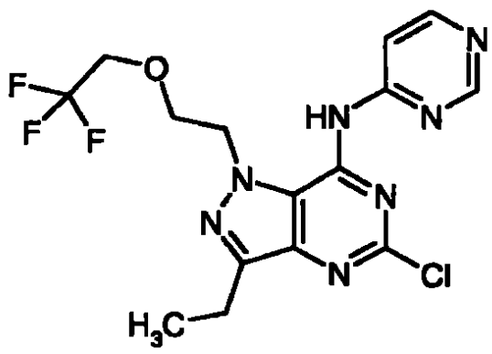


El compuesto del título se obtuvo con 64% de rendimiento a partir del compuesto de la preparación 180 y 4-aminopiridazina (J. Het. Chem. 19, 1285; 1982), siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 199 excepto porque el compuesto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando diclorometano:metanol (90:10 como eluyente).

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,37 (t, 3H), 2,96 (c, 2H), 3,96 (c, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,95 (t, 2H), 8,31 (m, 1H), 9,01 (m, 1H), 9,42 (m, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 403 $[MH]^+$.

Preparación 202

N-{5-Cloro-3-etil-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il}pirimidin-4-ilamina

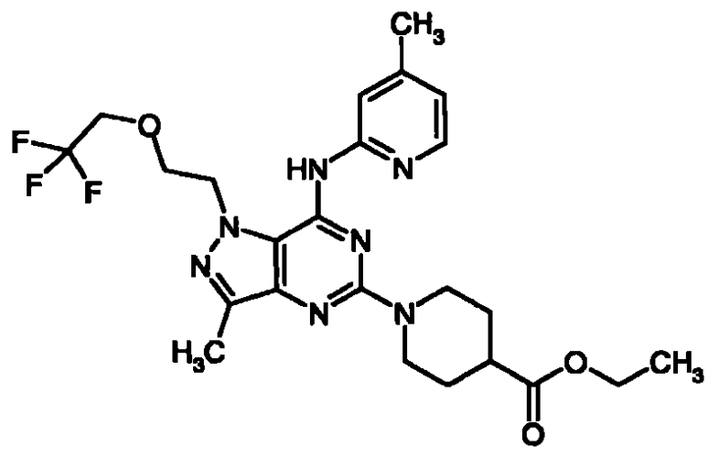


Se añadió una solución de bis(trimetilsilil)amiduro de sodio (1,07 g, 5,82 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a una solución de 4-aminopirimidina (550 mg, 5,82 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) con enfriamiento con hielo. La solución se agitó durante 15 minutos, después se añadió una solución del compuesto de la preparación 180 (1 g, 2,91 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, 770 mg.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,40 (t, 3H), 3,00 (c, 2H), 4,05 (c, 2H), 4,20 (t, 2H), 4,80 (t, 2H), 8,40 (m, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,55 (s a, 1H). EMBR: m/z IQPA+ 403 $[MH]^+$.

Preparación 203

1-[3-Metil-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5-il}piperidin-4-carboxilato de etilo



Se añadió 2-amino-4-metilpiridina (162 mg, 1,5 mmol) a una solución del compuesto diclorado de la preparación 130 (165 mg, 0,5 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) y la reacción se agitó a 80ºC durante 5 horas. Se añadió isonipecotato de etilo (308 µl, 2 mml) y la reacción se agitó durante 8 horas adicionales a 120ºC. La mezcla enfriada se repartió entre diclorometano (100 ml) y una solución de ácido cítrico 0,5 M (100 ml), y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (100:0 a 98:2), proporcionando el compuesto del título en forma de una goma amarilla, 200 mg.

^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,25 (t, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 4,00 (c, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,12 (c, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,71 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,20 (m, 1H).

EMBR: m/ IQPA+ 522 $[MH]^+$.

Ensayo

Los compuestos de la invención son inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 específica de monofosfato de guanilato cíclico (GMPc) (inhibidores de PDE-5). Los compuestos preferidos adecuados para uso según la presente invención son potentes y selectivos inhibidores de PDE-5. Las actividades inhibidoras de PDE *in vitro* frente a fosfodiesterasas de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) pueden determinarse mediante la medida de sus valores de CI_{50} (la concentración de compuesto necesaria para un 50% de inhibición de la actividad enzimática).

Las enzimas PDE necesarias pueden aislarse de una variedad de fuentes, incluyendo cuerpo cavernoso humano, plaquetas humanas y de conejo, ventrículo cardiaco humano, músculo esquelético humano y retina bovina, esencialmente mediante una modificación del procedimiento de Thompson, W.J., *et al.* Biochemistry 18(23), 5228-5237, 1979, como se describe por Ballard S.A. *et al.*, J. Urology 159(6), 2164-2171, 1998. En particular, la PDE-5 específica de GMPc y PDE-3 de AMPc inhibida por GMPc pueden obtenerse a partir de tejido de cuerpo cavernoso humano, plaquetas humanas o plaquetas de conejo; la PDE-2 estimulada por GMPc se obtuvo a partir de cuerpo cavernoso humano; la PDE-1 dependiente de calcio/calmodulina (Ca/CAM) de ventrículo cardiaco humano; la PDE-4 específica de AMPc de músculo esquelético humano y la PDE-6 de fotorreceptor de retina bovina. Las fosfodiesterasas 7-11 pueden generarse a partir de clones recombinantes humanos completos transfectados en células

SF9.

Los ensayos pueden realizarse utilizando una modificación del procedimiento "por lotes" de Thompson, W.J. y Appleman, M.M.; Biochemistry 10(2), 311-316, 1971, esencialmente como se describe por Ballard S.A. *et al.*, J. Urology 159(6), 2164-2171, 1998 o utilizando un ensayo de centelleo de proximidad para la detección directa de AMP/GMP marcados con [^{3}H] utilizando una modificación del protocolo descrito por Amerhsam plc con el código de producto TRKQ7090/7100. En resumen, para el ensayo de centelleo de proximidad, se investigó el efecto de los inhibidores de PDE ensayando una cantidad fija de enzima en presenca de concentraciones variables de inhibidor y baja de sustrato (GMPc o AMPc en una relación 3:1 de no marcado a marcado con [^{3}H] a una concentración de ~1/3 K_m o menor) tal que $CI_{50} \cong K_i$. El volumen de ensayo final se completó a 100 µl con tampón de ensayo [Tris-HCl 20 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 5 mM, seroalbúmina bovina 1 mg/ml]. Las reaciones se iniciaron con enzima, se incubaron durante 30-60 min a 30°C, proporcionado un recambio de sustrato <30% y se terminaron con 50 µl de perlas de silicato de itrio SPA (que contienen 3 mM de los nucleótidos cíclicos no marcados respectivos para PDE9 y 11). Las placas se volvieron a sellar y se agitaron durante 20 min, después de lo cual las perlas se dejaron asentar durante 30 min en la oscuridad y después se contaron en un lector de placas TopCount (Packard, Meriden, CT). Las unidades de radiactividad se conviertieron en % de actividad de un control no inhibido (100%), representado frente a la concentración de inhibidor, y los valores de CI_{50} se obtuvieron utilizando la extensión de Microsoft Excel "ajuste de curva".

Todos los compuestos de la invención tienen una actividad frente a PDE-5 de menos de 10.000 nM. Los valores de CI_{50} para los compuestos preferidos representativos se enumeran en la tabla siguiente.

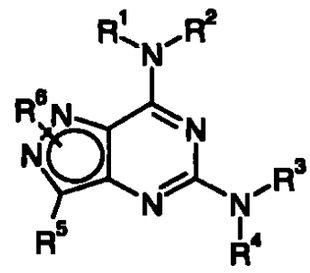
Ejemplo	CI_{50} (nM)
2	0,50
11	0,31
15	0,11
20	0,64
23	0,47
91	22,6
138	0,33
141	0,15
161	0,5
162	0,24
181	0,41
184	2,94
185	1,32
191	2,4
193	1,01

Ejemplo	CI_{50} (nM)
211	2,7
224	0,2
247	0,47
248	0,30
249	0,16
250	2,37
251	0,25
252	2,81
253	1,20
255	1,43
256	3,89
258	1,99
261	0,57
262	0,93
263	0,27

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

R^1 es un grupo cíclico seleccionado entre R^A, R^B, R^C y R^D, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7;

R^2 es hidrógeno o alquilo $C_1 - C_2$;

R^3 y R^4 son cada uno de ellos independientemente alquilo $C_1 - C_8$, alquenilo $C_2 - C_8$, alquinilo $C_2 - C_8$ o cicloalquilo $C_3 - C_{10}$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^8, o R^E, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9, o hidrógeno;

o $-NR^3R^4$ forma R^F, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{10};

R^5 es alquilo $C_1 - C_8$, haloalquilo $C_1 - C_8$, alquenilo $C_2 - C_8$, alquinilo $C_2 - C_8$ o cicloalquilo $C_3 - C_7$, cada uno de los cuales está opcionalmente

sustituido con uno o más grupos seleccionados entre hidroxi, alcoxi $C_1 - C_6$, haloalcoxi $C_1 - C_6$, cicloalquilo $C_3 - C_7$ y cicloalcoxi $C_3 - C_7$, o hidrógeno;

R^8, que puede estar unido a N^1 o N^2, es R^{8A} o hidrógeno;

R^8 es alquilo $C_1 - C_6$, haloalquilo $C_1 - C_6$, alquenilo $C_2 - C_6$ o alquinilo $C_2 - C_6$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alcoxi $C_1 - C_6$, (cicloalquil $C_3 - C_6$) alcoxi $C_1 - C_6$, haloalcoxi $C_1 - C_6$ o un grupo cíclico seleccionado entre R^J, R^K, R^L y R^M, o R^{8A} es R^N, cicloalquilo $C_3 - C_7$ o halocicloalquilo $C_3 - C_7$, cada uno los cuales está opcionalmente sustituido con alcoxi $C_1 - C_6$ o haloalcoxi $C_1 - C_6$.

R^7 es halo, alquilo $C_1 - C_6$, haloalquilo $C_1 - C_6$, alquenilo $C_2 - C_6$, alquinilo $C_2 - C_6$, cicloalquilo $C_3 - C_{10}$, halocicloalquilo $C_3 - C_{10}$, oxo, fenilo, OR^{12}, $OC(O)R^{12}$, NO_2, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{12}, $CONR^{12}R^{13}$ o CN;

R^8 es halo, fenilo, alcoxi $C_1 - C_6$ fenilo, OR^{12}, $OC(O)R^{12}$, NO_2, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{12}, $CONR^{12}R^{13}$, CN, cicloalquilo $C_3 - C_6$, R^G o R^H, los dos últimos de los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^9;

R^9 es alquilo $C_1 - C_6$, haloalquilo $C_1 - C_6$ o CO_2R^{12};

R^{10} es halo, cicloalquilo $C_3 - C_{10}$, halocicloalquilo $C_3 - C_{10}$, fenilo, OR^{12}, $OC(O)R^{12}$, NO_2, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, $C(O)R^{12}$, CO_2R^{13}, $CONR^{12}R^{13}$, CN, oxo, alquilo $C_1 - C_6$ o haloalquilo $C_1 - C_6$, los dos últimos de los cuales están opcionalmente sustituidos con R^{11};

R^{11} es OH, fenilo, $NR^{12}R^{13}$ o $NR^{12}CO_2R^{14}$;

R^{12} y R^{13} son cada uno de ellos independientemente hidrógeno, alquilo $C_1 - C_6$ o haloalquilo $C_1 - C_6$;

R^{14} es alquilo $C_1 - C_6$ o haloalquilo $C_1 - C_6$;

R^A y R^J son cada uno de ellos independientemente un grupo cicloalquilo $C_3 - C_{10}$ o cicloalquenilo $C_3 - C_{10}$, cada uno de los cuales puede ser bien monocíclico o, cuando hay un número apropiado de átomos en el anillo, policíclico y que puede estar condensado a

(a) un anillo aromático monocíclico seleccionado entre un anillo benceno y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o

(b) un anillo heteroalicíclico de 5, 6 ó 7 eslabones conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^B y R^K son cada uno de ellos independientemente un grupo fenilo o naftilo, cada uno de los cuales se puede condensar a

(a) un anillo cicloalquilo $C_5 - C_7$ o cicloalquenilo $C_5 - C_7$,

(b) un anillo heteroalicíclico de 5, 6, ó 7 eslabones conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o

(c) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^C, R^L y R^N son cada uno de ellos independientemente un sistema de anillo monocíclico o, cuando hay un número apropiado de átomos en el anillo, policíclico saturado o parcialmente insaturado conteniendo entre 3 y 10 átomos

en el anillo, de los que al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo se puede condensar a un grupo cicloalquilo $C_5 - C_7$ o cicloalquenilo $C_5 - C_7$ o un anillo aromático monocíclico seleccionado entre un anillo benceno y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^D y R^M son cada uno de ellos independientemente un anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo se puede además condensar a

(a) un segundo anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

(b) un anillo cicloalquilo $C_5 - C_7$ o cicloalquenilo $C_5 - C_7$;

(c) un anillo heteroalicíclico de 5, 6, ó 7 eslabones conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o

(d) un anillo benceno;

R^E, R^F y R^G son cada uno de ellos independientemente un sistema de anillo monocíclico o, cuando hay un número apropiado de átomos en el anillo, policíclico saturado conteniendo entre 3 y 10 átomos en el anillo, de los que al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

y

R^H es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 eslabones conteniendo hasta

tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

un tautómero del mismo o una sal, solvato o polimorfo de dicho compuesto o tautómero farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R^6 es R^{6A}.

3. Un compuesto según bien la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que R^1 es R^D, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7.

4. Un compuesto según la reivindicación 3 en el que R^D es un anillo heteroaromático de 5 eslabones que contiene un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente hasta dos átomos de nitrógeno adicionales en el anillo, o un anillo heteroaromático de 6 eslabones incluyendo 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno.

5. Un compuesto según la reivindicación 4 en el que R^D es pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que R^7 es fluoro, metilo, etilo, hidroxi, metoxi, propoxi, trifluorometilo, oxo o CONHMe.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que R^2 es hidrógeno.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que R^3 es hidrógeno, alquilo $C_1 - C_6$, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^6, o R^E, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9; y en el que R^E es un sistema de anillo saturado monocíclico o, cuando hay un número apropiado de átomos en el anillo, policíclico conteniendo entre 3 y 7 átomos en el anillo, de los cuales al menos uno es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que R^4 es hidrógeno, metilo o etilo.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que $-NR^3R^4$ forma R^F, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{10} y R^F es un sistema de anillo saturado monocíclico o, cuando hay un número apropiado de átomos en el anillo, policíclico conteniendo entre 3 y 10 átomos en el anillo conteniendo uno o dos átomos de nitrógeno y opcionalmente otro átomo seleccionado entre oxígeno y azufre.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en el que R^5 es metilo, etilo o propilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxi, metoxi o etoxi.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en el que R^6 está unido en N^1 del sistema de anillo de pirazolo[4,3-*d*]pirimidina.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en el que R^{6A} es alquilo $C_1 - C_4$ o haloalquilo $C_1 - C_4$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alcoxi $C_1 - C_4$, haloalcoxi $C_1 - C_4$, (cicloalquil $C_3 - C_6$) metoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o piridinilo, o R^{6A} es tetrahidropiranilo.

14. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado entre:

1-(2-etoxietil)-3-metil-5-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-*N*-pirimidin-4-il-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina,

1-(2-etoxietil)-3-etil-5-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-*N*-pirimidin-4-il-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina,

1-(2-etoxietil)-3-etil-N^5-metil-N^5-(1-metilpiperidin-4-il)-N^7-pirimidin-4-il-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidina-5,7-diamina,

3-metil-5-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-1-(2-n-propoxietil)-*N*-pirimidin-4-il-1H-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina,

5-[(2*R*,5*S*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-1-(2-etoxietil)-3-metil-*N*-pirimidin-4-il-1H-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina,

5-[(2*R*,5*S*)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-1-(2-etoxietil)-3-etil-*N*-pirimidin-4-il-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina,

1-(2-etoxietil)-N^5,3-dimetil-N^7-(4-metilpiridin-2-il)-N^5-[(3*S*)-1-metilpirrolidin-3-il]- 1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidina-5,7-diamina,

1-(2-etoxietil)-3-etil-N^5-metil-N^7-(4-metilpiridin-2-il)-N^5-[(3*S*)-1-metilpirrolidin-3-il]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidina-5,7-diamina,

1-(2-etoxietil)-3-(metoximetil)-5-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-*N*-(4-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina,

1-(2-etoxietil)-3-(metoximetil)-N^5,N^5-dimetil-N^7-(4-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidina-5,7-diamina,

{1-(2-etoxietil)-5-[*N*-etil-*N*-metilamino]-7-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-3-il}metanol,

1-(2-isopropoxietil)-3-metil-5-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-*N*-pirimidin-4-il-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina,

1-(2-etoxietil)-N^5,3-dimetil-N^5-[(3*S*)-1-metilpirrolidin-3-il]-N^7-pirimidin-4-il-1*H*- pirazolo[4,3-*d*]pirimidina-5,7-diamina,

1-(2-etoxietil)-3-etil-N^5-metil-N^7-(5-metilpiridin-2-il]-N^5-[(3*S*)-1-metilpirrolidin-3-il]-1*H*- pirazolo[4,3-*d*]pirimidina-5,7-diamina,

1-metil-5-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-3-propil-N-pirimidin-4-il-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-amina,

N-[5-((1*R*,4*R*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il)-1-(2-etoxietil)-3-etil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina,

N-[5-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il)-1-(2-etoxietil)-3-etil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il]-4-metilpiridin-2-ilamina,

N-{1-(2-etoxietil)-3-metoximetil-5-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il}-6-metilpiridin-2-ilamina,

N-{3-metil-5-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il}pirimidin-4-ilamina,

N-{5-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-3-metil-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-

3,N^5-dimetil-N^5-(1-metilpiperidin-4-il)-N^7-(6-metilpirimidin-4-il)-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidina-5,7-diamina,

y los tautómeros de los mismos y las sales, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o tautómero.

15. Una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de fórmula (I) como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o las sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso como medicamento.

17. Un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección en la que se conoce, o se puede mostrar, que la inhibición de la PDE – 5 produce un efecto beneficioso, en un mamífero, comprendiendo la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Uso de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o afección en la que se conoce, o se puede mostrar, que la

inhibición de la PDE – 5 produce un efecto beneficioso.

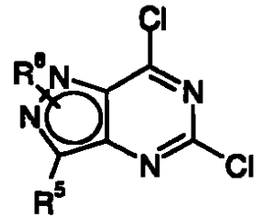
19. Una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o las sales, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables del mismo, y un segundo agente farmacéuticamente activo seleccionado entre aspirina, antagonistas de los receptores de la angioptensina II (tales como losartan, candesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan y eprosartan), bloqueadores de los canales de calcio (tal como amlodipina), bloqueadores betá (es decir, antagonistas de los receptores adrenérgicos beta tales como sotalol, propanolol, timolol, atenolol, carvedilol y metoprolol), CI1027, antagonistas de los receptores CCR5, imidazolinas, activadores solubles de la guanilatociclasa, diuréticos (tales como hidroclorotiazida, torsemida, clorotiazida, clortalidona y amiloride), antagonistas adrenérgicos alfa (tal como doxazosina), inhibidores de la ACE (enzima conversora de la angiotensina) (tales como quinapril, enalapril, ramipril y lisinopril), antagonistas de los receptores de aldosterona (tales como eplerenona y espironolactona), inhibidores de la endopeptidasa neutra, agentes antidiabéticos (tales como insulina, sulfonilureas (tales como gliburida, glipizida y glimepirida), glitazonas (tales como rosiglitazona y pioglitazona) y metformina), agentes reductores de colesterol (tales como atorvastatina, pravastatina, lovastatina, simvastatina, clofibrato y rosuvastatina), y ligandos alfa-2-delta (tales como gabapentina, pregabalina, ácido [(1*R*,5*R*,6*S*)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1- (aminometil)ciclohexilmetil)-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1- (1*H*-tetrazol-5-ilmetil)cicloheptil]metilamina, ácido (3*S*,4*S*)-(1- aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético, ácido (1α,3α,5α)-(3-

(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético, ácido (3*S*,5*R*)-3-aminometil-5-metiloctanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5- metilheptanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilnonanoico y ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metiloctanoico).

20. Uso de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento combinado con un segundo agente farmacéuticamente activo seleccionado entre aspirina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II (tales como losartan, candesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan y eprosartan), bloqueadores de los canales de calcio (tal como amlodipina), bloqueadores beta (es decir, antagonistas de los receptores adrenérgicos beta tales como sotalol, propanolol, timolol, atenolol, carvedilol y metoprolol), CI1027, antagonistas de los receptores CCR5, imidazolinas, activadores solubles de la guanilatociclasa, diuréticos (tales como hidroclorotiazida, torsemida, clorotiazida, clortalidona y amiloride), antagonistas adrenérgicos alfa (tal como doxazosina), inhibidores de la ACE (enzima conversora de la angiotensina) (tales como quinapril, enalapril, ramipril y lisinopril), antagonistas de los receptores de aldosterona (tales como eplerenona y espironolactona), inhibidores de la endopeptidasa neutra, agentes antidiabéticos (tales como insulina, sulfonilureas (tales como gliburida, glipizida y glimepirida), glitazonas (tales como rosiglitazona y pioglitazona) y metformina), agentes reductores de colesterol (tales como atorvastatina, pravastatina, lovastatina, simvastatina, clofibrato y rosuvastatina), y ligandos alfa-2-delta (tales como gabapentina, pregabalina, ácido [(1*R*,5*R*,6*S*)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1- (aminometil)ciclohexilmetil)-4*H*-

[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1- (1*H*-tetrazol-5-ilmetil)cicloheptil]metilamina, ácido (3*S*,4*S*)-(1- aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético, ácido (1α,3α,5α)-(3-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético, ácido (3*S*,5*R*)-3- aminometil-5-metiloctanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilheptanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metilnonanoico y ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metiloctanoico), para el tratamiento de un trastorno o afección en la que se conoce, o se puede mostrar, que la inhibición de la PDE – 5 produce un efecto beneficioso.

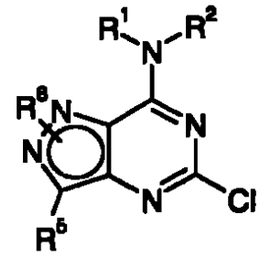
21. Un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

en la que R^5 y R^6 son como se han definido en la reivindicación 1.

22. Un compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

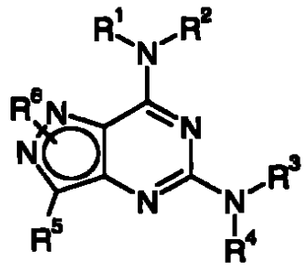
en la que R^1, R^2, R^5 y R^6 son como se han definido en la reivindicación 1.

23. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1 comprendiendo la etapa de tratamiento de un compuesto de fórmula (VII) como se ha definido en la reivindicación 22 con un compuesto HNR^3R^4, en el que R^3 y R^4 son como se han definido en la reivindicación 1.

Resumen

Compuestos farmacéuticos novedosos

Esta invención se refiere a los compuestos de fórmula (I)



(I)

4/89
488

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25570A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/001433
Fecha de presentación internacional: 22.04.2004
Fecha de prioridad: 29.04.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: C07D 487/04, A61K 31/505, A61K 31/519
Solicitante: PFIZER LIMITED. et al

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme el Artículo 36.

2. Este INFORME consta de un total de 7 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.
   a. ☐ (*remitido al solicitante y a la oficina internacional*) un total de ___ hojas, descritas a continuación:
      ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

      ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

   b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

☒	Recuadro I	Base de este informe
☐	Recuadro II	Prioridad
☒	Recuadro III	Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
☐	Recuadro IV	Falta de unidad de Invención
☒	Recuadro V	Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
☒	Recuadro VI	Ciertos documentos citados
☒	Recuadro VII	Defectos en la Solicitud Internacional
☐	Recuadro VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 25.06.2004
Fecha de elaboración de este reporte: 29.07.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Deutsch, W
Tel: + 49 89 2399-8281

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de (*las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe):*

Descripción, Páginas

1 – 263 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 – 23 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

492
491

☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/fig.
☐ la lista de secuencias (especificar):
☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

☐ al conjunto de la solicitud internacional,
☒ a las reivindicaciones Nos. 17 (con respecto a la aplicación industrial)

debido a que:

☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 17 en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver hoja separada

☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):

☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.

☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

La lista en papel ☐ no se presentó

☐ no cumple con la norma estándar

La lista en formato legible por ordenador

☐ no se presentó

☐ no cumple con la norma estándar

☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidas y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	1-23
	No:	Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones	1-20, 22, 23
	No:	Reivindicaciones	21
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones	1-16, 18-23
	No:	Reivindicaciones	-

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

Ver hoja separada.

Recuadro No. VII Defectos en la Solicitud Internacional

Se han comprobado los defectos siguientes, respecto de la forma o el contenido de la solicitud internacional:

Ver hoja separada

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INT
ERNACI NAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/001433

III

Para la evaluación de la reivindicación 17 de la presente, sobre si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la fórmulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable aquella materia que reivindique el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero permite, sin embargo, reivindicar sobre un compuesto conocido para primero uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto en la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

La reivindicación 17 se relaciona con la materia considerada por esta Autoridad cubierta por las provisiones establecidas en la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por lo tanto, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

V

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D2: WO 02/00660 A (CHRISTADLER MARIA; MERK PATENT GMBH (DE); BEIER NORBERT (DE); JONAS) 3 de enero de 2002 (2002-01-03)

D3: WO 02/13798 A (KOPPIKER NANDAN PARMANAND; PFIZER LTD (GB); PFIZER (US); FRYBURG DAVI) 21 de febrero de 2002 (2002-02-21)

D4: WO 02/102314 A (ROBERGE JACQUES Y; SQUIBB BRISTOL MYERS CO (US); VACCARO WAYNE (US);) 27 de diciembre de 2002 (2002-12-27)

D5: US-A-5 091 431 (TULSHIAN DEEN ET AL) 25 de febrero de 1992 (1992-02-25)

Novedad

Los compuestos de las presentes reivindicaciones 1 a 20 y 23 difieren de los revelados en el documento D2 por el hecho que R^1 es un grupo ciclico y por el hecho que un átomo de nitrógeno esta unido directamente al de la posición 3.

Los compuestos de las presentes reivindicaciones 1 a 20 y 23 difieren de los revelados en el documento D3 en que están sustituidos por un radical R^1R^2N-.

Los compuestos de las presentes reivindicaciones son derivados pirazol [4, 3-d] pirimidina, puesto que los compuestos del documento D4 y D5 son derivados de purina.

No hay compuestos en el documento D2 a D5, que se lleven la novedad de las reivindicaciones presentes 21 y 22.

Nivel Inventivo

El arte previo más próximo es considerado para ser D3, desde que este revela derivados de pirazol (4,3 – d) pirimidina que actúan como inhibidores cGMP PDE5 y los cuales son útiles en el tratamiento de hipertensión.

D2 revela componentes teniendo un grupo amino en la posición 7 y los cuales son además inhibidores de fosfodiesterasa.

Aunque, D4 revela relación estructural con los compuestos de purina solo sustituyen correspondiendo sustituyentes amino, los compuestos de este documento relacionan a PDE7 y otras enfermedades que los de la presente invención.

El problema señalado de la presente invención es considerado para ser dispuesto mas adelante pirazol (4,3-d) piramidinas, los cuales son útiles en el tratamiento de hipertensión.

En vista de las diferencias estructurales con los compuestos de D2 o D3, la persona experta no debería haber llegado a los compuestos reivindicados.

Un nivel inventivo no es reconocido por el compuesto de la reivindicación 21.
En caso de un intermedio el participar en un proceso análogo (proceso normal) para la preparación de un "producto subsecuente" patentable, en orden de ser inventivo el intermedio debería hacer una contribución estructural a la subsecuente y la contribución estructural provista por el intermediario debería manifestar al menos una de esas características los cuales diferencian al producto subsecuente de los compuestos conocidos en el arte previo.

Aunque los compuestos de la reivindicación 21 son intermediados para la preparación del producto final inventivo, el último requerimiento indicado arriba para los intermedios además debe ser considerado inventivo no cumplido.

VI

Para el propósito de esta comunicación esto ha sido asumido que la prioridad de la presente aplicación es valida.

En este caso D1: EP-A-1 348 707 (USTAV EX BOTAN AV CR I OF EX B) 1 de octubre de 2003 (2003-10-01) no constituye un arte previo de conformidad con la Regla 64.1 (b)

Esto debe ser sin embargo notificada la fecha de presentación de D1 es anterior a la prioridad de la presente solicitud y contiene materia la cual anticipa ambas reivindicaciones directamente a intermedios y productos.

IIV

Contrario a los requerimientos de Regla 5.1 (a) (ii) PCT, el fondo relevante del arte revela en el documento D1 y D3 no es mencionado en la descripción, ni es /ni son estos documentos identificados dentro.

498
497

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC25570A	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/IB2004/001433	International filing date *(day/month/year)* 22.04.2004	Priority date *(day/month/year)* 29.04.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D487/04, A61K31/505, A61K31/519		
Applicant PFIZER LIMITED et al.		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 38.
2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☐ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of sheets, as follows:
      ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
25.06.2004	29.07.2005
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Deutsch, W Telephone No. +49 89 2399-8281

499
498

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/IB2004/001433

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
   - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

   Description, Pages

   1-263 as originally filed

   Claims, Numbers

   1-23 as originally filed

   ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* *If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."*

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/IB2004/001433

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 17 with respect to industrial applicability

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 17 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard
the computer readable form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

561
SBO

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/IB2004/001433

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-23
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-20,22,23
	No:	Claims	21
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-16,18-23
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

III

For the assessment of the present claim 17 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Claims 17 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

V

Reference is made to the following documents:

D2: WO 02/00660 A (CHRISTADLER MARIA ; MERCK PATENT GMBH (DE); BEIER NORBERT (DE); JONAS) 3 January 2002 (2002-01-03)
D3: WO 02/13798 A (KOPPIKER NANDAN PARMANAND ; PFIZER LTD (GB); PFIZER (US); FRYBURG DAVI) 21 February 2002 (2002-02-21)
D4: WO 02/102314 A (ROBERGE JACQUES Y ; SQUIBB BRISTOL MYERS CO (US); VACCARO WAYNE (US);) 27 December 2002 (2002-12-27)
D5: US-A-5 091 431 (TULSHIAN DEEN ET AL) 25 February 1992 (1992-02-25)

Novelty

The compounds of the present claims 1 to 20 and 23 differ from those disclosed in D2 through the fact that R^1 is a cyclic group, and through the fact that a nitrogen atom is directly attached to the to the 3-position.

The compounds of the present claims 1 to 20 and 23 differ from those of D3 that they are substituted by the R^1R^2N- moiety.

The compounds of the present claims are pyrazolo[4,3-d]pyrimidine derivatives, whereas the compounds of D4 and D5 are purine derivatives.

There are no compounds in D2 to D5, which take away the novelty of the present claims 21 and 22.

Inventive Step

The closest prior art is considered to be D3, since this discloses pyrazolo[4,3-d]pyrimidine derivatives that act as cGMP PDE5 inhibitors and which are useful in the treatment of hypertension.

D2 discloses compounds having an amino group at the 7-position and which are also phosphodiesterase inhibitors.

Although, D4 discloses structurally related purine compounds also substituted corresponding amino substituents, the compounds of this document relates to PDE7 and other diseases than those of the present invention.

The problem underlying the present invention is considered to be the provision of further pyrazolo[4,3-d]pyrimidines, which are useful in the treatment of hypertension.

In view of the structural differences with the compounds of D2 or D3, the skilled person would not have arrived at the claimed compounds.

An inventive step is not acknowledged for the compounds of claim 21.
In the case of an intermediate taking part in an analogy process (standard process) for the

preparation of a patentable "subsequent product" in order to be inventive the intermediate should make a structural contribution to the subsequent and the structural contribution provided by the intermediate should display at least one of those features which differentiate the subsequent product from known compounds in the prior art.

Although the compounds of claim 21 are intermediates for the preparation of inventive end-products, the latter requirement indicated above for the intermediate to also be considered inventive is not fulfilled.

VI

For the purposes of this communication it has been assumed that the priority of the present application is valid.

In this case D1: EP-A-1 348 707 (USTAV EX BOTAN AV CR I OF EX B) 1 October 2003 (2003-10-01) does not constitute prior art within the meaning of Rule 64.1 (b).

It should however be noted that the filing date of D1 is prior to the priority date of the present application and contains subject matter, which anticipates both claims directed to intermediates and products.

VII

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the document D1 and D3 is not mentioned in the description, nor is/are these documents identified therein.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

505

Int nal Application No
PCT/IB2004/001433 SO4

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D487/04 A61K31/505 A61K31/519

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	EP 1 348 707 A (USTAV EX BOTAN AV CR I OF EX B) 1 October 2003 (2003-10-01) tables 1-4 page 26, line 50; examples 10,11 Page 22, scheme 3, formulae XV and XVI page 2, line 37 - page 3, line 7	1,21,22
A	WO 02/00660 A (CHRISTADLER MARIA ; MERCK PATENT GMBH (DE); BEIER NORBERT (DE); JONAS) 3 January 2002 (2002-01-03) cited in the application the whole document paragraphs '0001!, '0002!	1-23

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 August 2004	23/08/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Deutsch, W

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/13798 A (KOPPIKER NANDAN PARMANAND ; PFIZER LTD (GB); PFIZER (US); FRYBURG DAVI) 21 February 2002 (2002-02-21) the whole document paragraph '0001! page 1, line 32	1-23
A	WO 02/102314 A (ROBERGE JACQUES Y ; SQUIBB BRISTOL MYERS CO (US); VACCARO WAYNE (US);) 27 December 2002 (2002-12-27) the whole document paragraph '0001!	1-23
A	US 5 091 431 A (TULSHIAN DEEN ET AL) 25 February 1992 (1992-02-25) the whole document column 1, line 10 - column 1, line 22	1-23

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

'ormation on patent family members

In ›nal Application No
PCT/IB2004/001433

505

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 1348707	A	01-10-2003	EP	1348707 A1	01-10-2003
			WO	03082872 A1	09-10-2003
WO 0200660	A	03-01-2002	DE	10031584 A1	10-01-2002
			AU	7970001 A	08-01-2002
			BR	0111915 A	13-05-2003
			CA	2410399 A1	03-01-2002
			CN	1439011 T	27-08-2003
			CZ	20024054 A3	16-04-2003
			WO	0200660 A1	03-01-2002
			EP	1296986 A1	02-04-2003
			HU	0301587 A2	29-09-2003
			JP	2004501921 T	22-01-2004
			NO	20026247 A	27-12-2002
			SK	17632002 A3	02-05-2003
			US	2004029900 A1	12-02-2004
WO 0213798	A	21-02-2002	AU	7660701 A	25-02-2002
			CA	2419033 A1	21-02-2002
			CN	1446084 T	01-10-2003
			EP	1307183 A2	07-05-2003
			HU	0300725 A2	28-11-2003
			WO	0213798 A2	21-02-2002
			JP	2004506009 T	26-02-2004
			US	2003166662 A1	04-09-2003
			US	2002165237 A1	07-11-2002
			BR	0206847 A	25-02-2004
			CA	2436576 A1	08-08-2002
			EP	1355651 A2	29-10-2003
			WO	02060422 A2	08-08-2002
			US	2002143015 A1	03-10-2002
WO 02102314	A	27-12-2002	CA	2443835 A1	07-11-2002
			CA	2444436 A1	07-11-2002
			CA	2450724 A1	27-12-2002
			CA	2450934 A1	27-12-2002
			CA	2450936 A1	27-12-2002
			EP	1383743 A2	28-01-2004
			EP	1383506 A2	28-01-2004
			EP	1423390 A2	02-06-2004
			EP	1404337 A2	07-04-2004
			EP	1397142 A2	17-03-2004
			HU	0400718 A2	28-07-2004
			HU	0400828 A2	28-07-2004
			WO	02088079 A2	07-11-2002
			WO	02088080 A2	07-11-2002
			WO	02087513 A2	07-11-2002
			WO	02102313 A2	27-12-2002
			WO	02102314 A2	27-12-2002
			WO	02102315 A2	27-12-2002
			US	2003104974 A1	05-06-2003
			US	2003092908 A1	15-05-2003
			US	2003092721 A1	15-05-2003
			US	2003162802 A1	28-08-2003
			US	2003100571 A1	29-05-2003
			US	2003191143 A1	09-10-2003
US 5091431	A	25-02-1992	AU	3192289 A	25-08-1989

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ormation on patent family members

In ernal Application No
PCT/IB2004/001433

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5091431 A		EP 0330004 A1	30-08-1989
		WO 8907102 A1	10-08-1989