06-47841

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PCT

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 06-47841

54. **TÍTULO** 5-7 DIAMINOPIRAZOLO [4,3-D-] PIRIMIDAS CON ACTIVIDAD INHIBIDORA DE LA PDE-5

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D487/04, A61431/505, A61P9/08

71. **SOLICITANTE** PFIZER INC.

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

74. **APODERADO** CARLOS R. OLARTE

22. **BOGOTÁ, D. C.,** Mayo 19 de 2006

(FORMA P-10)

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-047841- -00000-0000
Fec. 2006-05-19 11:01:43 Dep: 2020 NUEVCREACIONES
Tra: 11 PATENTEIVII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 578

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 27-06-2006

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** _____
(3) **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** 79.782.747Bta **TP** 74.295
(4) **INVENTOR (ES) (72)**	**Nombre:** VER PAGINA ADJUNTA **Dirección:** VER PAGINA ADJUNTA **Nacionalidad o Domicilio:** VER PAGINA ADJUNTA	

(5) **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/003747 Fecha Noviembre 12, 2004
Publicación Internacional No. WO 2005/049616 Fecha Junio 2, 2005

(6) **Título (54)** **5,7-DIAMINOPIRAZOLO [4,3-d]PIRIMIDINAS CON ACTIVIDAD INHIBIDORA DE LA PDE-5**

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04, A61K 31/505, A61P 9/08

Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	GB	Noviembre 24, 2003	0327319.0

(9) **Comprobante de pago No.** 06-37,526 **Fecha** Mayo 18, 2006

2

(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/IB2004/003747

ANDREW SIMON BELL
Ramsgate Road,
Sándwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad. Británica

DAVID GRAHAM BROWN
Ramsgate Road,
Sándwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad. Británica

KEVIN NEIL DACK
Ramsgate Road,
Sándwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad. Británica

DAVID NATHAN ABRAHAM FOX
Ramsgate Road,
Sándwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad. Británica

IAN ROGER MARSH
Ramsgate Road,
Sándwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad. Británica

4.

ANDREW IAN MORRELL
Ramsgate Road,
Sándwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad. Alemana

MICHAEL JOHN PALMER
Ramsgate Road,
Sándwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad. Británica

CAROL ANN WINSLOW
Ramsgate Road,
Sándwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad. Británica

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

45

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 37,526
FECHA : MAYO 18 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad. 06-047841- -00000-0000
Fec 2006-05-19 11 01 45 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Eve 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios 578

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	45832375	18/05/2006	3,063,000.00

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	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA 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

CERTIFICADO

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

Como Notario Veintisiete (E) del Círculo de Bogotá, que esta fotocopia coincide con su original que he tenido a la vista
28 JUL 2005
NOTARIO VEINTISIETE (E)
FERNANDO ROJAS SARMIENTO
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

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

47

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

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 presenten, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

10 DIC 2003
NOTARIO VEINTISIETE (E)

Signature/Firma: _____

Date/Fecha: July 14, 2003

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

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.

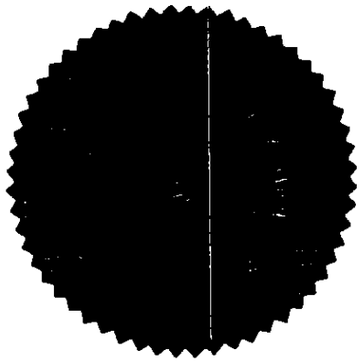
4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

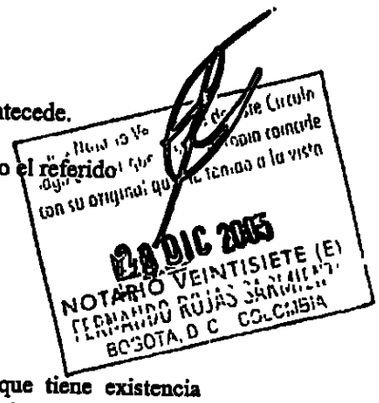
5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

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





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

5. at London/à Londres — Certified/Attesté

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. Bawden**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

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

28 DIC 2005

NOTARIO VENTISIETE (E)

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.

WO 2005/049616
PCT/IB2004/003747

Cheri
9

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED

To

FULLER, Grover, F., Jr.
Pfizer Inc.
P O. Box 1027
St. Louis, MO 63006
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 02 June 2005 (02 06 2005)	
Applicant's or agent's file reference PC25573A	IMPORTANT NOTICE

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB2004/003747	12 November 2004 (12.11.2004)	24 November 2003 (24 11.2003)

Applicant

PFIZER LIMITED et al

The International Bureau transmits herewith the following documents

☑ copy of the international application as published by the International Bureau on 02 June 2005 (02.06 2005) under No WO 2005/049616

☐ copy of international application as republished by the International Bureau on under No WO
For an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48) or (88) (*as the case may be*) on the front page of the attached document.

JUN 0 8 2005

JUN 1 6 2005
BY:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Gabriele Bähr
Facsimile No +41 22 740 14 35	Facsimile No.+41 22 338 70 60

10

This page is not part of

the document!

IB2004003747 / 2005-049616

1/3

Date: 2 juin 2005

Recipient: IB

Address: Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes Geneve 20 1211 CH

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
2 June 2005 (02.06.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/049616 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 487/04, A61K 31/505, A61P 9/08

(21) International Application Number: PCT/IB2004/003747

(22) International Filing Date: 12 November 2004 (12.11.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0327319.0 24 November 2003 (24.11.2003) 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 US*): 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). DACK, Kevin, Neil [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: FULLER, Grover, F., Jr. et al.; Pfizer Inc., P.O. Box 1027, St. Louis, MO 63006 (US)

(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.

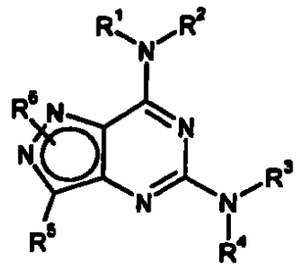
(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, 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*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

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.

(54) Title: 5,7-DIAMINOPYRAZOLO '4,3-D'PYRIMIDINES WITH PDE-5 INHIBITING ACTIVITY

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



(I)

WO 2005/049616 A1

5,7-DIAMINOPYRAZOLO '4,3-D!PYRIMIDINES WITH PDE-5 INHIBITING ACTIVITY

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) PDE5 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 (PDE5). Inhibitors of PDE5 decrease the rate of hydrolysis of cGMP and so potentiate the actions of nitric oxide.

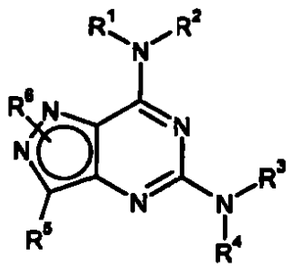
Inhibitors of PDE5 have been reported in several chemical classes, including: pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-ones (e.g. published international patent applications WO 93/06104, WO 98/49166, WO 99/54333, WO 00/24745, WO 01/27112 and WO 01/27113); pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ones (e.g. published international 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, PDE5 inhibitors have not yet been adopted as agents for the treatment of hypertension. PDE5 inhibitors are known for the treatment of male erectile dysfunction, e.g. sildenafil, tadalafil and vardenafil. There remains a demand for new PDE5 inhibitors, particularly with improved pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. The compounds provided herein are potent inhibitors of PDE5 that have improved selectivity *in vitro* and/or an extended half-life *in vivo*.

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^8 groups, or hydrogen;

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

R^5 is selected from $-Y-CO_2R^{15}$ and $-Y-R^{16}$;

R^6, which may be attached at N^1 or N^2, 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_1-C_6 haloalkoxy or a cyclic group selected from R^J, R^K, R^L and R^M, or R^6 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, or R^6 is hydrogen;

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, 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 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^{15} is hydrogen or C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one or more groups selected from phenyl, halo, OH, C_1-C_6 alkyloxy, NH_2, $NH(C_1$-C_6alkyl) and $N(C_1$-C_6 alkyl)$_2$;

R^{16} is a carboxylic acid isostere selected from tetrazol-5-yl, 5-trifluoromethyl-1,2,4-triazol-3-yl, 5-(methylsulfonyl)-1,2,4-triazol-3-yl, 2,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl, $-SO_2NHR^{17}$ and $-CONHR^{18}$;

R^{17} is selected from C_1-C_6 alkyl, phenyl, $-CO-(C_1$-C_6 alkyl) and –CO-phenyl;

R^{18} is selected from $-SO_2-(C_1$-C_6 alkyl) and $-SO_2$-phenyl;

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;

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

Y is a covalent bond, $-CH_2-O-CH_2-$, C_1-C_6 alkylenyl or C_3-C_7 cycloalkylenyl;

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

As used herein, alkylenyl indicates an alkyl-*m*,*n*-diyl unit where *m* and *n* are the same or different, such as methylene ($-CH_2-$), ethylene ($-CH_2CH_2-$) and propane-1,2-diyl ($-CH(CH_3)CH_2-$).

As used herein, cycloalkylenyl indicates a cycloalkyl-*m*,*n*-diyl unit where *m* and *n* are the same or different, such as cyclopropane-1,1-diyl and cyclohexane-1,4-diyl.

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.

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.

Most 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.

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, OR^{12} or $CONR^{12}R^{13}$.

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

Most preferably, R^7 is fluoro, methyl, ethyl, hydroxy, methoxy, propoxy 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^8 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^8 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^8 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[4.3.0]non-2-yl, 3,8-diazabicyclo[3.2:1]oct-3-yl, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-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}.

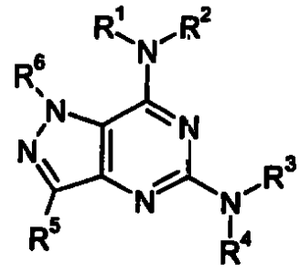
More preferably, R^{10} is halo, methyl, ethyl, isopropyl, hydroxy, methoxy, NH_2, NHMe, NMe_2, $NHCO_2{}^tBu$, CO_2H, $CO_2{}^tBu$, oxo, benzyl, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHMe$, CH_2NMe_2 or $-CH_2NMeCO_2{}^tBu$.

In one preferred embodiment, R^5 is $-Y-CO_2R^{15}$. Preferably R^{15} is hydrogen or C_1-C_3 alkyl. More preferably R^{15} is hydrogen. Preferably Y is a covalent bond or C_1-C_6 alkylenyl. More preferably, Y is a covalent bond or methylene. Most preferably Y is a covalent bond

In another preferred embodiment, R^5 is $-Y-R^{16}$. Preferably R^{16} is a carboxylic acid isostere selected from $-CONHR^{18}$, tetrazol-5-yl and 2,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-

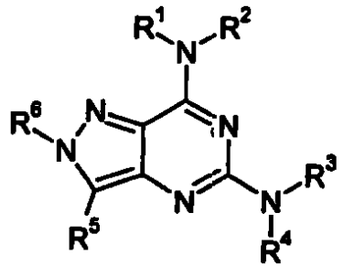
oxadiazol-3-yl. Preferably Y is a covalent bond or C_1-C_6 alkylenyl. More preferably, Y is a covalent bond or methylene

Preferably, R^6 is positioned on N^1 to give the compound of formula (I^A):



(I^A)

In an alternative embodiment of the present invention, R^6 may be positioned on N^2 to give the compound of formula (I^B):



(I^B)

Preferably, R^6 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 or a cyclic group selected from R^J, R^L and R^M, or R^6 is R^N or hydrogen;

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^6 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^6 is R^N or hydrogen;
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^6 is C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl, each of which is optionally substituted by C_1-C_4 alkoxy or a cyclic group selected from R^J, R^L and R^M, or R^6 is R^N or hydrogen;
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^6 is C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl, each of which is optionally substituted by C_1-C_4 alkoxy, cyclopropyl, cyclobutyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl or pyridinyl, or R^6 is hydrogen or tetrahydropyranyl.

Most preferably, R^6 is hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl, isobutyl, methoxyethyl, methoxypropyl, ethoxyethyl, ethoxypropyl, propoxyethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, tetrahydrofuranylmethyl, tetrahydropyranylmethyl, tetrahydropyranyl or pyridinylmethyl.

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

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 $-Y-CO_2R^{15}$ or $-Y-R^{16}$;

R^6 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^6 is R^N or hydrogen;

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, 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 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^{15} is hydrogen or C_1-C_3 alkyl:

R^{16} is tetrazol-5-yl, 5-trifluoromethyl-1,2,4-triazol-3-yl or 2,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl;

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;

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

Y is a covalent bond or C_1-C_6 alkylenyl.

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 $-Y-CO_2R^{15}$;

R^6 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^6 is R^N or hydrogen;

R^7 is halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, 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 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^{15} is hydrogen;

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;

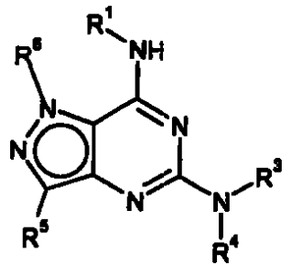
R^H is a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing up to two nitrogen atoms;

R^L and R^M 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;

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

Y is a covalent bond or methylene.

In an alternative embodiment of the present invention, the present invention provides compounds of formula (I-AA)



(I-AA)

wherein

R^1 is a pyridyl optionally substituted with one or more C_1-C_6 alkyl groups;

R^3 and R^4 are each independently hydrogen or C_1-C_6 alkyl;

R^5 is $-CONHR^{16}$;

R^6 is C_1-C_6 alkyl, optionally substituted by a substituent selected from –OH, C_3-C_6 cycloalkyloxy, C_1-C_6 alkoxy and C_1-C_6 haloalkoxy;

R^{16} is selected from the group consisting of $-SO_2$-(C_1-C_6 alkyl) and $-SO_2$-phenyl; and tautomers thereof or a pharmaceutically acceptable salts, or solvates of said compounds or tautomers.

In another embodiment of the compounds of formula I-AA, R^1 is 2-pyridinyl substituted with one or more methyl. In another embodiment of the compounds of formula I-AA, R^3 and R^4 are independently selected from the group consisting of methyl, ethyl, propyl, and isopropyl. In another embodiment of the compounds of formula I-AA, R^{16} is selected from the group consisting of $-SO_2CH_3$, and $-SO_2CH_2CH_3$. In another embodiment of the compounds of formula I-AA, R^6 is ethyl, optionally substituted by a subsituent selected from the group consisting of hydroxyl, methoxy, ethoxy, propoxy, fluoromethoxy, fluoroethoxy, fluoropropoxy, difluoromethoxy, difluoroethoxy, difluoropropoxy, trifluoromethoxy, trifluoroethoxy, trifluoropropoxy, and cyclobutyloxy.

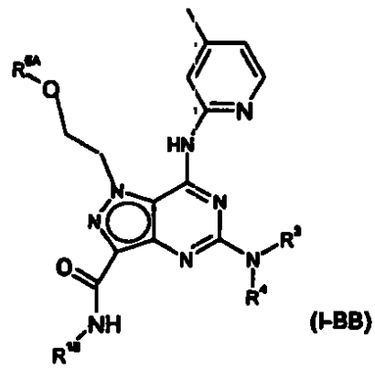
In another embodiment of the compounds of formula I-AA, R^1 pyridinyl is substituted with one or more methyl;

R^3 and R^4 are independently selected from the group consisting of hydrogen, methyl, ethyl, propyl and isopropyl;

R^6 is ethyl, optionally substituted by a subsituent selected from the group consisting of –OH, C_3-C_6 cycloalkyloxy, C_1-C_6 alkoxy and C_1-C_6 haloalkoxy; and

R^{16} is selected from the group consisting of–SO_2CH_3, and –$SO_2CH_2CH_3$.

In another alternative embodiment of the present invention, the present invention provides compounds of formula (I-BB)



(I-BB)

wherein

R^3 and R^4 are each independently selected from the group consisting of methyl, ethyl, and isopropyl;

R^{6A} is selected from the group consisting of methyl, ethyl, propyl, fluoromethyl, fluoroethyl, fluoropropyl, difluoroethyl, difluoropropyl, trifluoroethyl, and trifluoropropyl; and

R^{16} is selected from the group consisting of–SO_2CH_3, and –$SO_2CH_2CH_3$.

Most preferred compounds are:

methyl 5-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1-(2-ethoxyethyl)-7-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate,

methyl 1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-isopropyl-*N*-methylamino)-7-(6-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate,

ethyl 1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-ethyl-*N*-methylamino)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate,

2-(dimethylamino)ethyl 5-dimethylamino-1-(2-ethoxyethyl)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate,

1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-methyl-*N*-propylamino)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

5-(*N*-isopropyl-*N*-methylamino)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1-(2-propoxy-ethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

7-(4,6-dimethylpyridin-2-ylamino)-1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-isopropyl-*N*-methyl-amino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

5-(*N*-cyclobutyl-*N*-methylamino)-1-(2-ethoxyethyl)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

1-(2-ethoxyethyl)-5-isopropylamino-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-ethyl-*N*-methylamino)-7-(2-methoxypyrimidin-4-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

3-[1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-isopropyl-*N*-methylamino)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-3-yl]-2*H*-1,2,4-oxadiazol-5-one,

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

1-(2-ethoxyethyl)-7-(4-fluoro-3-methylphenylamino)-5-(*N*-isopropyl-*N*-methylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-ethyl-*N*-methylamino)-7-(4-fluoro-3-methylphenylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

7-(3,4-dimethylphenylamino)-1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-ethyl-*N*-methylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

1-(2-(cyclopropylmethoxy)ethyl)-5-(*N*-isopropyl-*N*-methylamino)-7-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

1-(2-(cyclopropylmethoxy)ethyl)-5-(*N*-ethyl-*N*-methylamino)-7-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-isopropyl-*N*-methylamino)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

1-(2-isopropoxyethyl)-5-(*N*-isopropyl-*N*-methylamino)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

N-[1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-isopropyl-*N*-methylamino)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carbonyl]methanesulfonamide, and

N-[1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-ethyl-*N*-methylamino)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carbonyl]methanesulfonamide

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

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

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, saccharate, stearate, succinate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate 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 "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (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. The degree of ionisation in the salt may vary from completely ionised to almost non-ionised.

The compounds of the invention may exist in both unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

Included within the scope of the invention are complexes such as clathrates, drug-host inclusion complexes wherein, in contrast to the aforementioned solvates, the drug and host are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Also included are complexes of the drug containing two or more organic and/or inorganic components which may be in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. The resulting complexes may be ionised, partially ionised, or non-ionised. 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, solvates and complexes thereof and to solvates and complexes of salts thereof.

The compounds of the invention include compounds of formula (I) as hereinbefore defined, polymorphs, prodrugs, and isomers thereof (including optical, geometric and tautomeric isomers) as hereinafter defined and isotopically-labeled compounds of formula (I).

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 may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be converted into compounds of formula (I) having the desired activity, for example, by hydrolytic cleavage. Such derivatives are referred to as 'prodrugs'. Further information on the use of prodrugs may be found in 'Pro-drugs as Novel

Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) and 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

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).

Some examples of prodrugs in accordance with the invention include:

(i) where the compound of formula (I) contains a carboxylic acid functionality (-COOH), an ester thereof, for example, replacement of the hydrogen with (C_1-C_8)alkyl;

(ii) where the compound of formula (I) contains an alcohol functionality (-OH), an ether thereof, for example, replacement of the hydrogen with (C_1-C_6)alkanoyloxymethyl; and

(iii) where the compound of formula (I) contains a primary or secondary amino functionality (-NH_2 or -NHR where R ≠ H), an amide thereof, for example, replacement of one or both hydrogens with (C_1-C_{10})alkanoyl.

Further examples of replacement groups in accordance with the foregoing examples and examples of other prodrug types may be found in the aforementioned references.

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 stereoisomers. Where a compound of formula (I) contains an alkenyl or alkenylene group, geometric *cis/trans* (or Z/E) isomers are possible. Where the compound contains, for example, a keto or oxime group or an aromatic moiety, tautomeric isomerism ('tautomerism') can 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 stereoisomers, 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. Also included are acid addition or base salts wherein the counterion is optically active, for example, D-lactate or L-lysine, or racemic, for example, DL-tartrate or DL-arginine.

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

Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC).

Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound of formula (I) contains an acidic or basic moiety, an acid or base such as tartaric acid or 1-phenylethylamine. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallization and one or both of the diastereoisomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well known to a skilled person.

Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% isopropanol, typically from 2 to 20%, and from 0 to 5% of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture.

Stereoisomeric conglomerates may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E L Eliel (Wiley, New York; 1994).

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula (I) wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number 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 ^{11}C, ^{13}C and ^{14}C, chlorine, such as ^{36}Cl, fluorine, such as ^{18}F, iodine, such as ^{123}I and ^{125}I, nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N, oxygen, such as ^{15}O, ^{17}O and ^{18}O, phosphorus, such as ^{32}P, and sulphur, such as ^{35}S.

Certain isotopically-labelled 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.

Substitution with heavier 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.

Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O and ^{13}N, can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

Isotopically-labeled 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 an appropriate isotopically-labeled reagents in place of the non-labeled reagent previously employed.

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

Compounds of the invention intended for pharmaceutical use may be administered as crystalline or amorphous products. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze drying, spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

The compounds of formula (I) are inhibitors of PDE5. 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 pharmaceutical agent, and particularly as a therapeutic agent for the treatment of a condition where inhibition of PDE5 is known, or can be shown, to produce a beneficial effect.

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

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, nutcracker 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 such a condition.

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, proporanolol, timolol, antenolol, carvedilol and metoprolol), CI1027, CCR5 receptor antagonists, imidazolines, sGCa's (soluble guanylate cyclase activators) antihypertensive agents, 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, [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, (1α,3α,5α)-(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid and (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid).

The compounds of formula (I) may be administered alone or in combination with one or more other compounds of the invention or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof). Generally, they will 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(s) of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend

on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of compounds of the present invention and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in the art. Such compositions and methods for their preparation may be found, for example, in 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

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, solid solution, liposome, 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, polyethylene glycol, 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).

For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 wt% to 80 wt% of the dosage form, more typically from 5 wt% to 60 wt% of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 wt% to 25 wt%, preferably from 5 wt% to 20 wt% of the dosage form.

Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Tablets may also contain diluents, such as lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

Tablets may also optionally comprise surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents may comprise from 0.2 wt% to 5 wt% of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 wt% to 1 wt% of the tablet.

Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 wt% to 10 wt%, preferably from 0.5 wt% to 3 wt% of the tablet.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colourants, flavouring agents, preservatives and taste-masking agents.

Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 wt% to about 90 wt% binder, from about 0 wt% to about 85 wt% diluent, from about 2 wt% to about 10 wt% disintegrant, and from about 0.25 wt% to about 10 wt% lubricant.

Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tabletting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

The formulation of tablets is discussed in "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

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

Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in Verma *et al*, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298.

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 the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation 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-, targeted and programmed release. Thus compounds of the invention may be formulated as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and PGLA microspheres.

The compounds of the invention may also be administered topically to the skin or mucosa, that is, 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, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999).

Other means of topical administration include delivery by electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (*e.g.* Powderject™, Bioject™, *etc.*) injection.

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

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, such as phosphatidylcholine) 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 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

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

Capsules (made, for example, from gelatin or HPMC), blisters and cartridges 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. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

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.

Suitable flavours, such as menthol and levomenthol, or sweeteners, such as saccharin or saccharin sodium, may be added to those formulations of the invention intended for inhaled/intranasal administration.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release using, for example, poly(DL-lactic-coglycolic acid (PGLA). Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

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.

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

The compounds of the invention may be combined with soluble macromolecular entities, such as cyclodextrin and suitable derivatives thereof or polyethylene glycol-containing polymers, in order to improve their solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability for use in any of the aforementioned modes of administration.

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.

Inasmuch as it may desirable to administer a combination of active compounds, for example, for the purpose of treating a particular disease or condition, it is within the scope of the present invention that two or more pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound in accordance with the invention, may conveniently be combined in the form of a kit suitable for coadministration of the compositions.

Thus the kit of the invention comprises two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula ... in accordance with the invention, and means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is the familiar blister pack used for the packaging of tablets, capsules and the like.

The kit of the invention is particularly suitable for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit typically comprises directions for administration and may be provided with a so-called memory aid.

For administration to human patients, the total daily dose of the compounds of the invention is typically in the range 0.1mg to 500 mg depending, of course, on the mode of administration. For example, oral administration may require a total daily

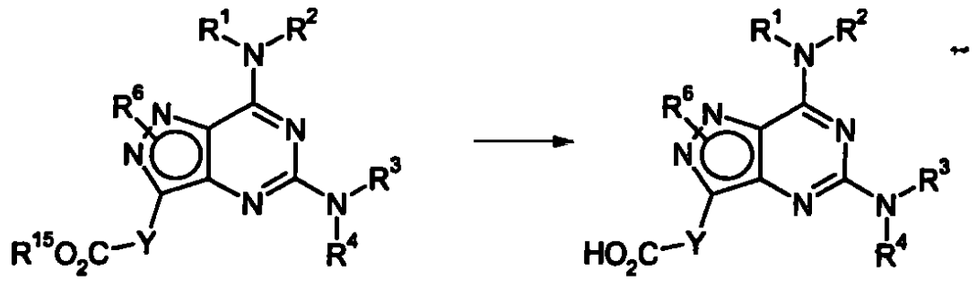
dose of from 0.1 mg to 500 mg, while an intravenous dose may only require from 0.01mg to 50mg. The total daily dose may be administered in single or divided doses.

These dosages are based on an average human subject having a weight of about 65kg 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.

a) Compounds of formula (I^C), i.e. compounds of formula (I) wherein R^5 is -Y-CO_2R^{15} and R^{15} is H, may generally be prepared from the corresponding esters of formula (II) wherein R^A is an alkyl group (particularly a methyl, ethyl, or *tert*-butyl group) or a benzyl group, as illustrated in Scheme 1.

Scheme 1



(II) (I^C)

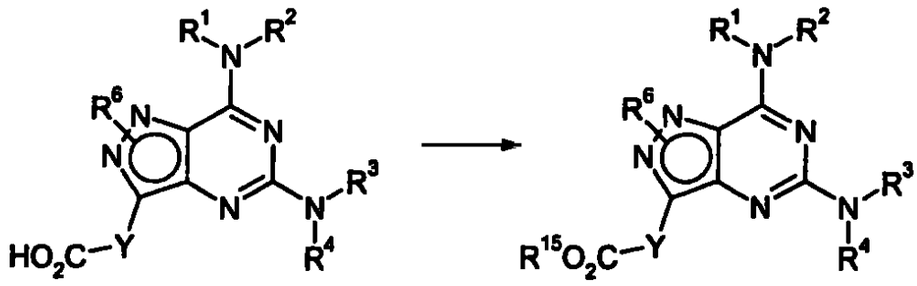
When R^{15} is methyl or ethyl the conversion may conveniently be accomplished by treating the compound of formula (II) with an alkaline metal hydroxide such as lithium, sodium or potassium hydroxide in a suitable solvent at a temperature of between about 10°C and the boiling point of the solvent. Suitable solvents include water, methanol, ethanol and mixtures of water with methanol, ethanol, tetrahydrofuran and dioxan. When R^{15} is *tert*-butyl the conversion may be

accomplished by treating the compound of formula (II) with an acid such as hydrogen chloride or trifluoroacetic acid in a suitable solvent at a temperature of between 0°C and ambient temperature. Suitable solvents include dioxan and dichloromethane. When R^{15} is benzyl the conversion may conveniently be accomplished by treating the compound of formula (II) with an alkaline metal hydroxide as discussed above, or by hydrogenolysis using molecular hydrogen or a suitable hydrogen donor such as ammonium formate in the presence of a transition metal or transition metal salt catalyst such as palladium-on-carbon, in a suitable solvent, such as methanol.

When there is a functional group in another part of the structure of (I^C) that is protected, such as an amino group in R^1 or R^3, it may be convenient to select R^{15} and the protecting group such that they may both be removed in a single operation. For example, if there is an amine group protected by a BOC group, then selecting R^{15} to be *tert*-butyl will allow both unmasking oprerations to be achieved with a single acid treatment. Similarly, if benzyloxycarbonyl is the preferred amine protecting group, the use of benzyl for R^{15} permits simultaneous unmasking in a single hydrogenolysis step. Alternatively, the protecting group and R^{15} may be chosen so as to be 'orthogonal', i.e. each is stable to the conditions used to cleave the other. Unmasking is then a two stage process, but the intermediate can be subject to a purification step.

b) Compounds of formula (I^D), i.e. compounds of formula (I) wherein R^5 is $-Y-CO_2R^{15}$ and R^{15} is not hydrogen may be prepared by esterification of the corresponding acid of formula (I^C), as illustrated in Scheme 2, but this step is only necessary if the nature of R^{15} is such that the ester group $-CO_2R^{15}$ is not compatible with one or more of the synthetic steps used.

Scheme 2

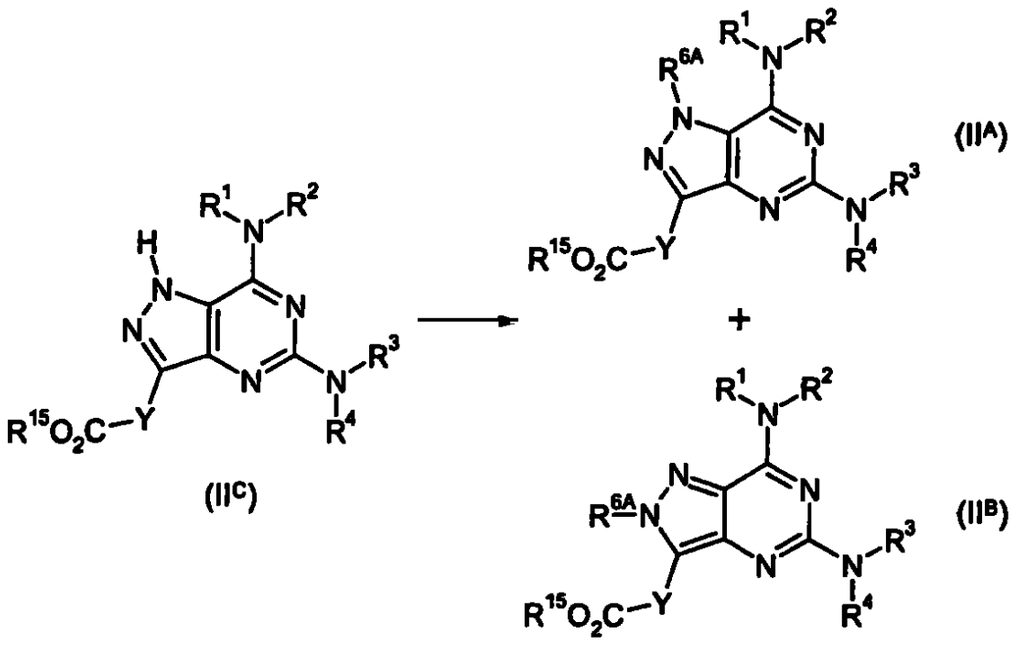


(I^C) (I^D; $R^{15} \neq$ hydrogen)

The conversion may conveniently be accomplished by treating a mixture of the acid of formula (I^C) and an alcohol R^{15}-OH in a suitable solvent with a condensing agent such as a carbodiimide, e.g. dicyclohexylcarbodiimide or N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide, optionally in the presence of 4-dimethylaminopyridine, at a temperature of between 0°C and the boiling point of the solvent. Suitable solvents include dichloromethane and dimethylformamide. Alternatively, the acid of formula (I^C) may be converted to the corresponding acid chloride using thionyl chloride or oxalyl chloride and then treated with the alcohol R^{15}-OH.

c) Compounds of formula (II^A) and (II^B), wherein R^{6A} is as defined for R^6 except that it cannot be hydrogen, i.e. compounds of formula (II) wherein R^6 is other than H, can be prepared from compounds of formula (II^C), i.e. compounds of formula (II) wherein R^6 is H, as illustrated in Scheme 3.

Scheme 3



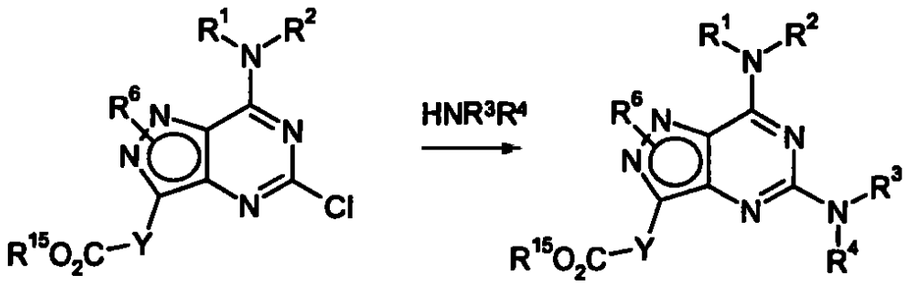
The compound of formula (II^C) is treated with a base such as an alkaline metal carbonate or bicarbonate, for example potassium carbonate or caesium carbonate, or a tertiary amine, for example triethylamine, diisopropylethylamine or pyridine, and the appropriate chloride (R^{6A}-Cl), bromide (R^{6A}-Br), 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 -70°C and 100°C. Suitable solvents include ethers such as tetrahydrofuran and dioxan, dimethylformamide and acetonitrile. Stronger bases such as sodium hydride, potassium *tert*-butoxide and sodium or potassium hexamethyldisilazide may also be used. Alternatively, the transformation may be achieved using the Mitsunobu reaction, in which a solution of the compound of formula (II^C) and the appropriate alcohol R^{6A}-OH in a suitable solvent is treated with triphenylphosphine and a dialkylazodicarboxylate such as diethyl azodicarboxylate or diisopropyl azodicarboxylate. A preferred solvent is tetrahydrofuran. The reaction is preferably performed at a temperature of between -10°C and ambient temperature.

When the reaction gives a mixture of the two products (II^A) and (II^B), these can be separated using standard techniques.

The introduction of R^6 at this stage of the synthetic sequence is not always necessary. It is often more convenient to introduce R^6 at an early stage and carry it through to the final product.

d) Compounds of formula (II) can be prepared from the corresponding monochlorides of formula (III) by reaction with HNR^3R^4 as illustrated in Scheme 4.

Scheme 4



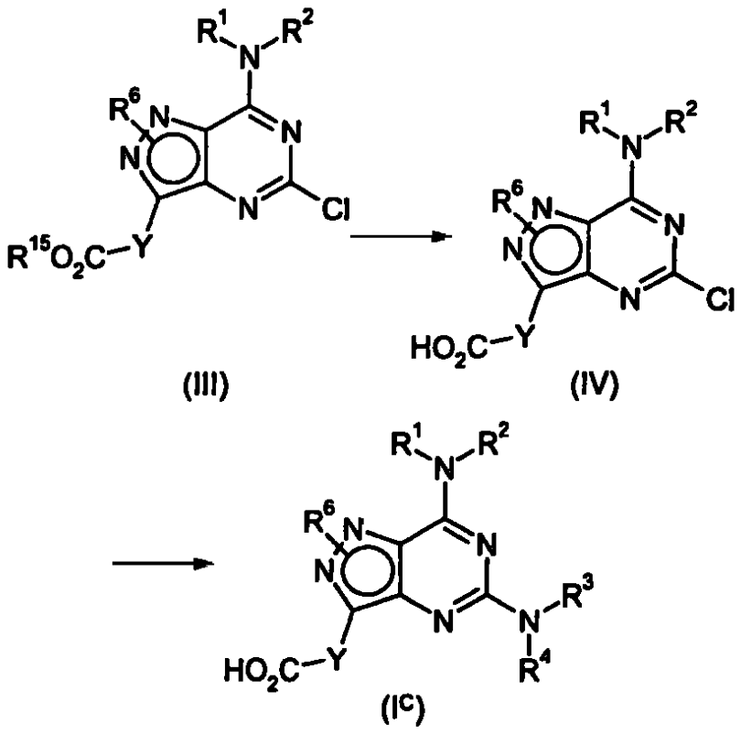
(III) (II)

A solution of the monochloride (III) and the amine HNR^3R^4 in a suitable dipolar aprotic solvent are stirred at elevated temperature for between 1 and 24 hours. Suitable solvents include dimethylsulfoxide, 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. It will be appreciated that any functional groups in HNR^3R^4, and particularly any primary or secondary amine groups, may need to be protected in order to allow this reaction to proceed successfully.

Preferably, the monochloride is treated with 3-5 equivalents of the amine HNR^3R^4 and optionally 2-5 equivalents of N-ethyldiisopropylamine in dimethylsulfoxide or N-methylpyrrolidinone, optionally in the presence of caesium fluoride or tetraethylammonium fluoride, at 80-125°C for 12-18 hours, optionally in a closed vessel.

Alternatively, the compounds of formula (III) may be hydrolysed as described in part a) above to provide the corresponding carboxylic acid of formula (IV) which is then treated with amine HNR^3R^4 to provide compounds of formula (I^C), as illustrated in scheme 4a.

Scheme 4a



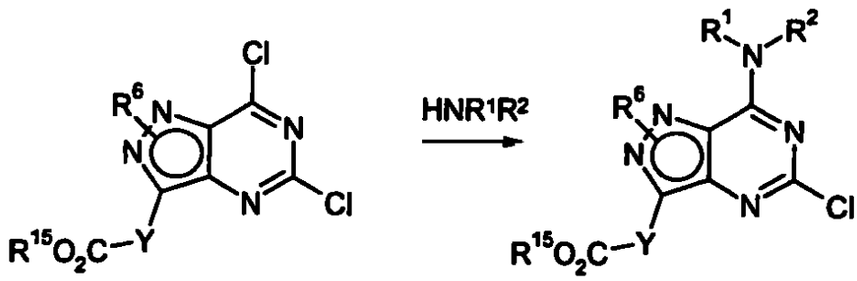
(III) (IV) (I^C)

Preferably, the monochloride (IV) is treated with 3-5 equivalents of the amine HNR^3R^4 and optionally 2-5 equivalents of N-ethyldiisopropylamine in dimethylsulfoxide or N-methylpyrrolidinone, optionally in the presence of caesium fluoride or tetraethylammonium fluoride, at 80-125°C for 12-18 hours, optionally in a closed vessel.

e) Compounds of formula (III) can be prepared from the corresponding dichlorides of formula (V) by reaction with HNR^1R^2 as illustrated in Scheme 5.

Preferably, the monochloride is treated with 3-5 equivalents of the amine HNR^3R^4 and optionally 2-5 equivalents of N-ethyldiisopropylamine in dimethylsulfoxide or N-methylpyrrolidinone, optionally in the presence of caesium fluoride or tetraethylammonium fluoride, at 80-125°C for 12-18 hours, optionally in a closed vessel.

Scheme 5



(V) (III)

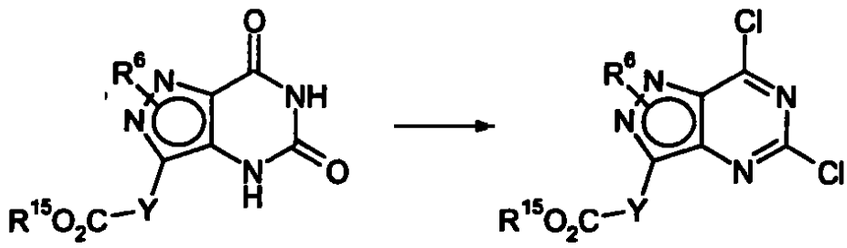
A solution of the dichloride (V), the amine HNR^1R^2 and optionally an excess of a tertiary amine such as N-ethyldiisopropylamine, N-methylmorpholine or triethylamine in a suitable solvent are stirred at ambient or elevated temperature for between 1 and 24 hours. Suitable solvents include dichloromethane, dimethylsulfoxide, dimethylformamide, acetonitrile, tetrahydrofuran and N-methylpyrrolidinone. It will be appreciated that any functional groups in HNR^1R^2, and particularly any primary or secondary amine groups, may need to be protected in order to allow this reaction to proceed successfully. Preferably, the monochloride 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 25-90°C for 1-18 hours.

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.

In certain cases, particularly when Y is a covalent bond and the amine HNR^1R^2 is only weakly nucleophilic, the direct transformation of compounds of formula (V) into compounds of formula (III) gives unsatisfactory results and a more indirect alternative route may be employed. This route is described in part w) below.

f) Compounds of formula (V) can be prepared from the corresponding pyrazolopyrimidinediones of formula (VI) as illustrated in Scheme 6.

Scheme 6

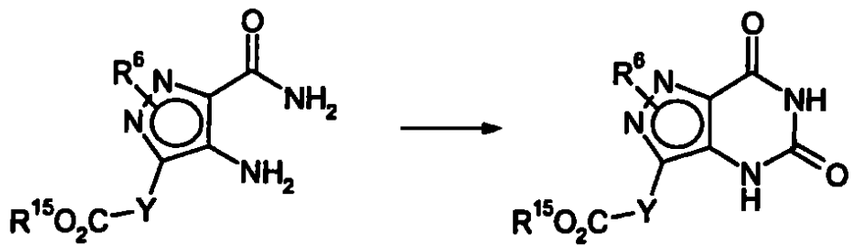


(VI) (V)

The dione 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. 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, and optionally in the presence of a tertiary amine such as N-ethyldiisopropylamine 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 or acetonitrile at reflux for 4-24 hours.

g) Compounds of formula (VI) can be prepared from the corresponding aminoamides of formula (VII) as illustrated in Scheme 7.

Scheme 7

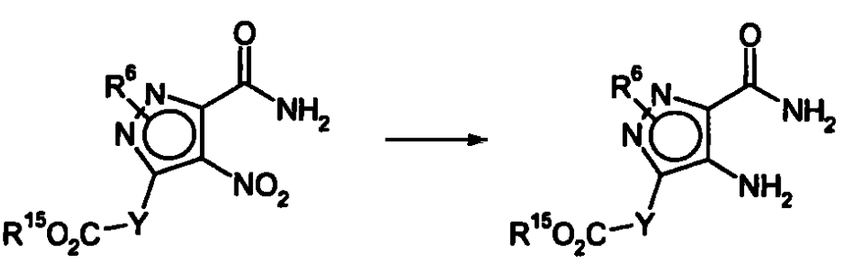


(VII) (VI)

A solution of the pyrazolecarboxamide (VII) 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. Suitable solvents include acetonitrile, dichloromethane and dimethylformamide. Preferably, a solution of the amine of formula (VII) and 1-2.5 equivalent of 1,1'-carbonyldiimidazole in N,N-dimethylformamide, acetonitrile or dichloromethane is heated at between room temperature and the reflux temperature of the reaction for 1-18 hours.

h) Compounds of formula (VII) can be prepared from the corresponding nitroamides of formula (VIII) as illustrated in Scheme 8.

Scheme 8



(VIII) (VII)

Reduction of the nitro group can be achieved by, for example, by transfer or catalytic hydrogenation, or by a dissolving metal reduction.

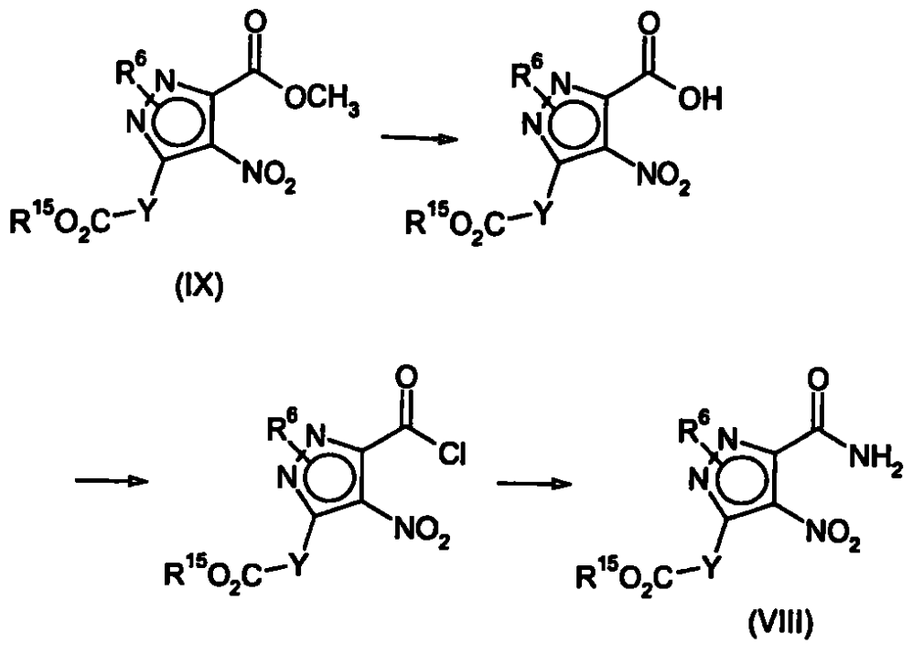
For transfer hydrogenation, the nitro compound is reacted with a suitable hydrogen donor, such as ammonium formate or cyclohexene, in a polar solvent, such as tetrahydrofuran, methanol or ethanol, in the presence of a transition metal or transition metal salt catalyst, such as palladium or palladium(II)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

For dissolving metal reduction, the nitro compound 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.

i) Compounds of formula (VIII) can be prepared from the corresponding nitroesters of formula (IX) as illustrated in Scheme 9.

Scheme 9

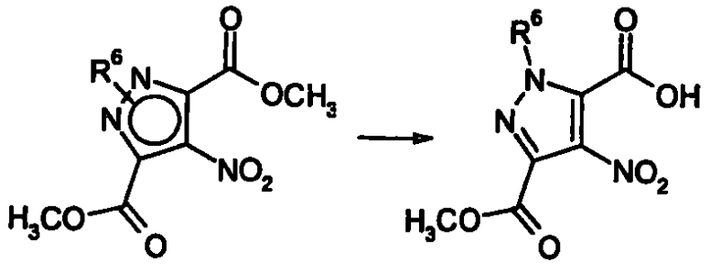


(IX) (VIII)

The methyl ester of the compounds of formula (IX) can be hydrolysed as described in part a) above. The acid is then converted to the corresponding acid chloride by treatment with oxalyl chloride and dimethylformamide in a suitable solvent such as dichloromethane, or with thionyl chloride. Finally, a solution of the acid chloride in a suitable solvent such as dichloromethane, tetrahydrofuran or dioxan is treated with gaseous ammonia or aqueous ammonia at between -78°C and room temperature to provide the amide of formula (VIII).

In the embodiments (IX^A) in which Y is a covalent bond and R^{15} is a methyl group, the use of one equivalent of metal hydroxide leads to the chemoselective hydrolysis of the ester group adjacent to the R^6 substituent (Chambers, D. *et al.*, J. Org. Chem. 50, 4736-4738, 1985), as illustrated in scheme 9A.

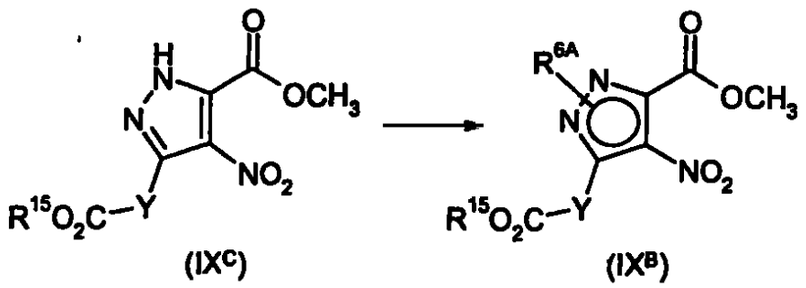
Scheme 9A



(IX^A)

j) Compounds of formula (IX^B), wherein R^{6A} is any group according to R^6 except hydrogen, i.e. compounds of formula (IX) except those wherein R^6 is hydrogen, can be prepared from the corresponding esters of formula (IX^C) as illustrated in Scheme 10.

Scheme 10

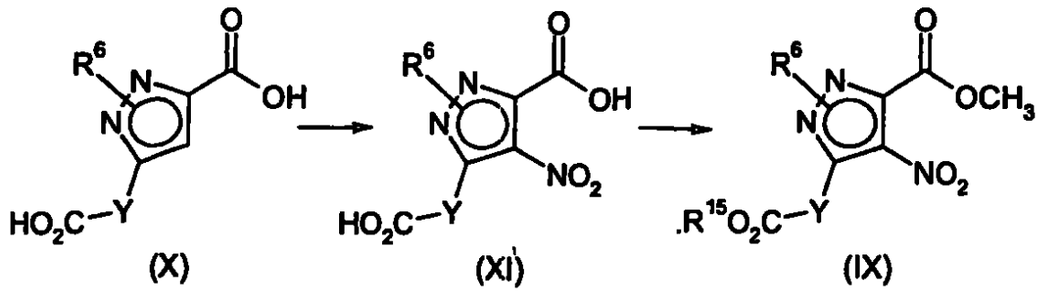


(IX^C) (IX^B)

The compounds of formula (IX^C) are treated with a combination of an alkylating agent and a base, or with an alcohol, triphenylphosphine and a dialkyl azodicarboxylate, as described in part c) above.

k) The compound of formula (IX^C) wherein R^{15} is methyl and Y is a covalent bond is described in published international patent application WO00/24745 (see preparation 2, page 48). Other compounds of formula (IX), and particularly compounds of formula (IX^C), can be prepared in two steps from the diacids of formula (X), as illustrated in scheme 11.

Scheme 11

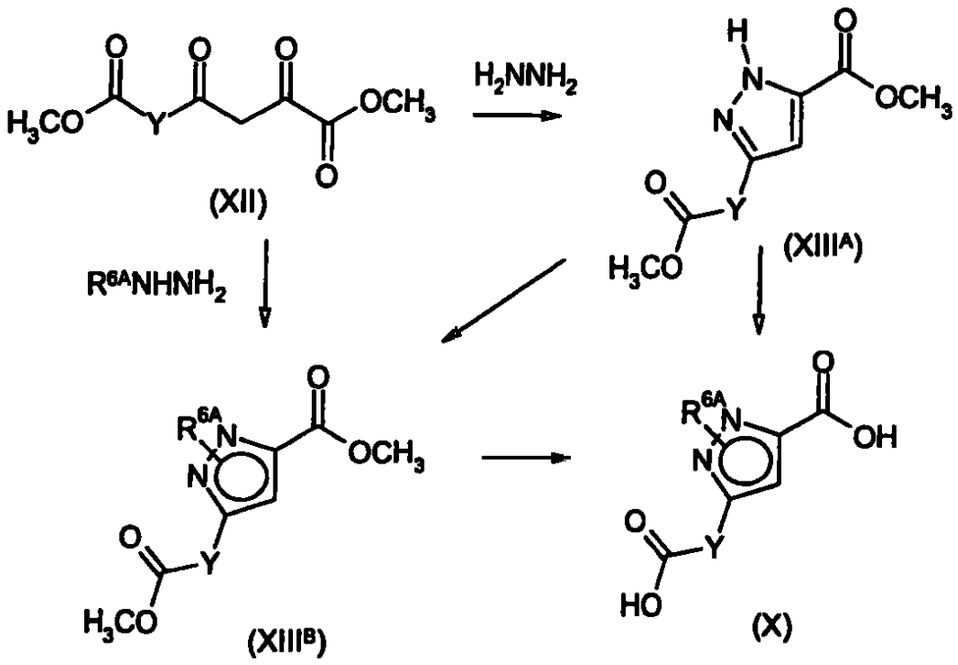


(X) (XI) (IX)

In the first step, the compounds of formula (X) 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 (XI). In the second step, the two carboxylic acid groups are esterified. When R^{15} is methyl, this is conveniently achieved in a single operation. When R^{15} is other than methyl, two sub-steps are necessary, and the order in which the two groups are esterified will depend on the nature of Y and R^6. Suitable conditions for forming esters are well known in the art. When R^{15} is methyl, a preferred method is to treat the diacid with thionyl chloride so as to form the bis-chloride and then react this with methanol.

I) Certain compounds of formula (X) are commercially available or are described in the literature, in particular those wherein Y is a covalent bond. Compounds of formula (X) that are not items of commerce can be prepared as illustrated in Schemes 12, 13 and 14.

Scheme 12

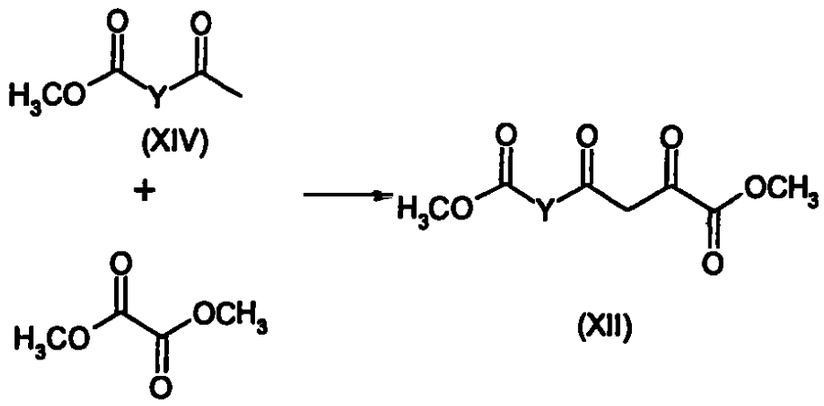


The method illustrated in Scheme 12 is the Knorr pyrazole synthesis. A 1,3-diketone of formula (XII) is reacted with hydrazine to give a pyrazole of formula (XIII^A), or with a substituted hydrazine R^{6A}-NHNH2, wherein R^{6A} is as defined in part c) above, to give a pyrazole of formula (XIII^B).

Pyrazoles of formula (XIII^B) may also be obtained by N-alkylation of the corresponding pyrazoles of formula (XIII^A) following the method described in part c) above. Hydrolysis of the ester groups as described in part a) above then provides the compounds of formula (X).

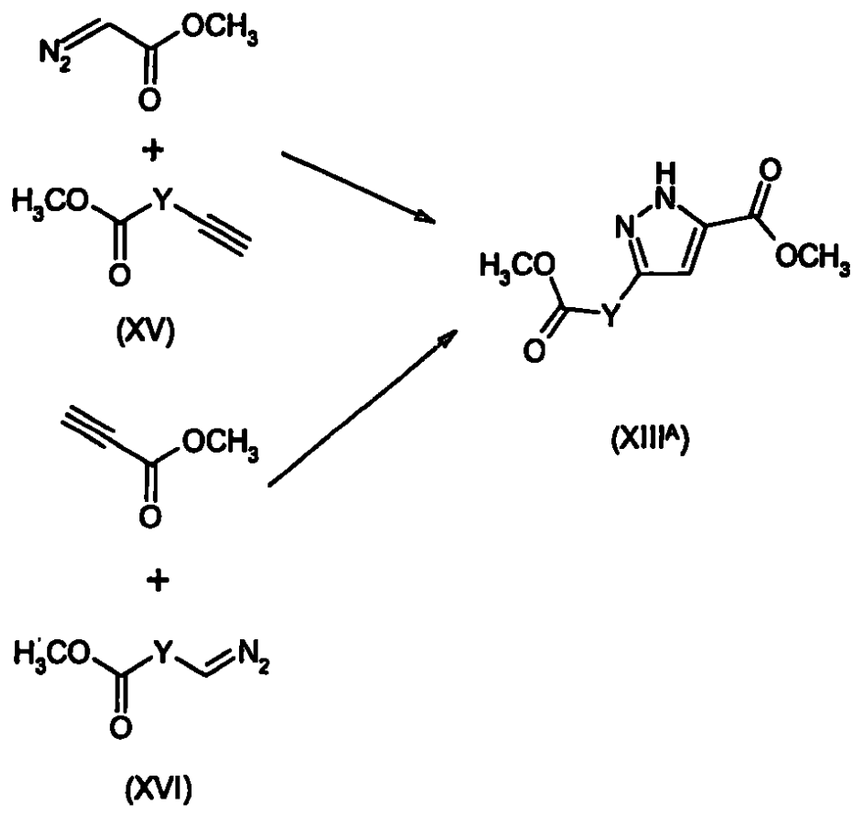
Compounds of formula (XII) can be prepared from the corresponding methyl ketones of formula (XIV) using a crossed Claisen condensation as illustrated in Scheme 13.

Scheme 13



A methyl ketone of formula (XIV) 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.

Scheme 14

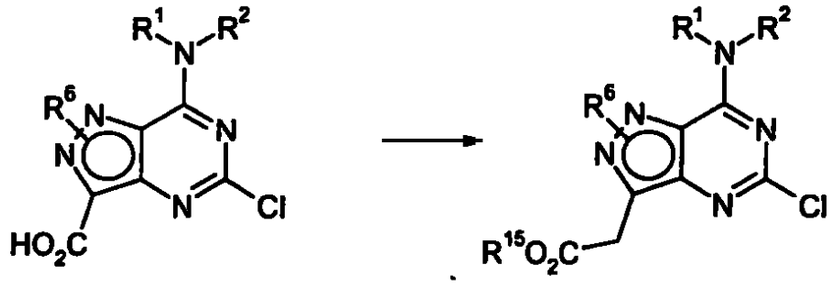


The method illustrated in scheme 14 is the Pechmann pyrazole synthesis. A diazo compound and an acetylene are combined to produce a pyrazole of formula (XIII^A). When Y is othe rthan a covalent bond two variants of the method can be considered. An acetylene of formula (XV) can be combined with methyl diazoacetate, or a diazo compound of formula (XVI) can be combined with methyl propiolate. The product of formula (XIII^A) may be carried forward as described above.

In addition to the methods described above, certain compounds of general formulae (III) and (IV) may be prepared by modification of the substituent at the C-3 position of the pyrazolopyrimidine, as further illustrated below. It will be appreciated that the synthetic transformations discussed may also be used in the elaboration of precursor compounds such as the pyrazoles of formula (IX).

m) Compounds of formula (III^A), i.e compounds of formula (III) wherein Y is CH_2, may be prepared from the corresponding compounds of formula (IV^A), i.e. compounds of formula (IV) wherein Y is a covalent bond, by a one-carbon homologation method such as the Arndt-Eistert reaction illustrated in Scheme 15.

Scheme 15



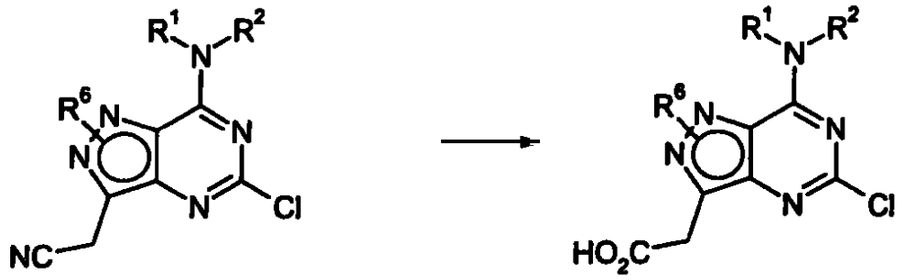
(IV^A) (III^A)

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 R^{15}-OH to give the homologated ester of formula (III^A).

n) Compounds of formula (IV^B), i.e. compounds of formula (IV) wherein Y is CH_2, may be prepared from the corresponding nitriles of formula (XVII) by the method illustrated in Scheme 16.

Scheme 16

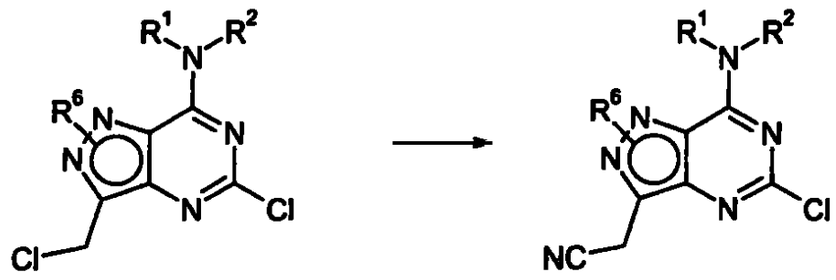


(XVII) (IV^B)

The nitrile can be hydrolysed, e.g. by treatment with aqueous mineral acids, such as hydrochloric acid.

o) Compounds of formula (XVII) can be prepared from the corresponding chlorides of formula (XVIII) by the method illustrated in Scheme 17.

Scheme 17

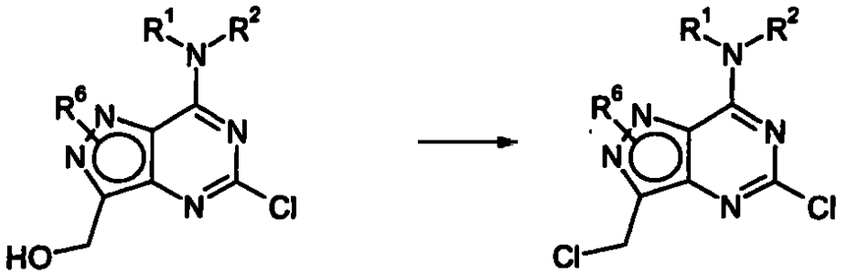


(XVIII) (XVII)

The chloride is treated with a metal cyanide, such as sodium cyanide or potassium cyanide in a suitable solvent, such as dimethylsulfoxide, dimethylformamide or ethanol.

p) Compounds of formula (XVIII) can be prepared from the corresponding alcohols of formula (XIX) by the method illustrated in Scheme 18.

Scheme 18

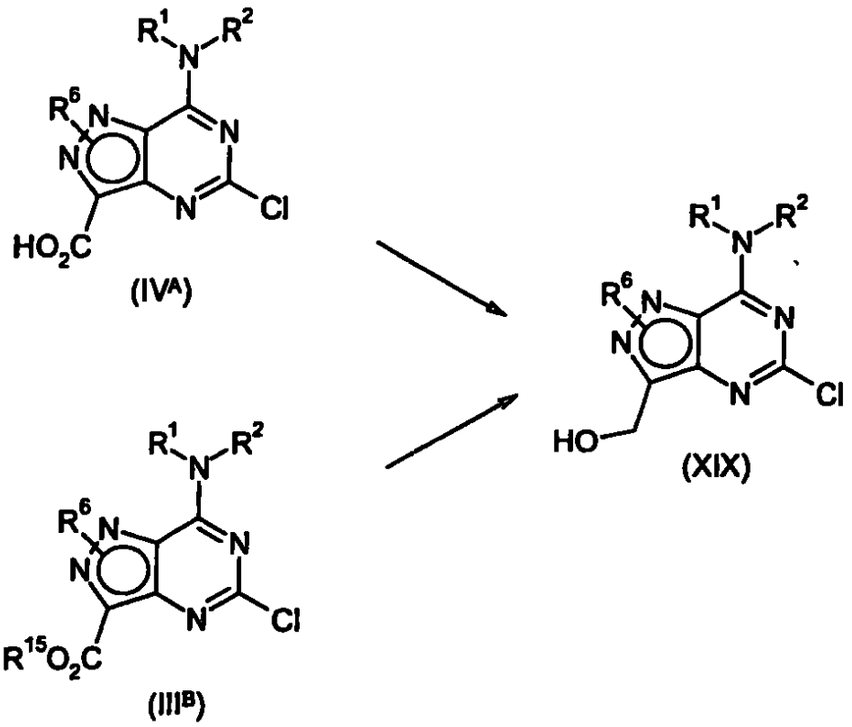


(XIX) (XVIII)

The alcohol is treated with a mixture of triphenylphosphine and N-chlorosuccinimide or tetrachloromethane, or with thionyl chloride.

q) Compounds of formula (XIX) can be prepared from the corresponding esters of formula (III^B), i.e. compounds according to formula (III) wherein Y is a covalent bond, or from the corresponding acids of formula (IV^A) by the method illustrated in Scheme 19.

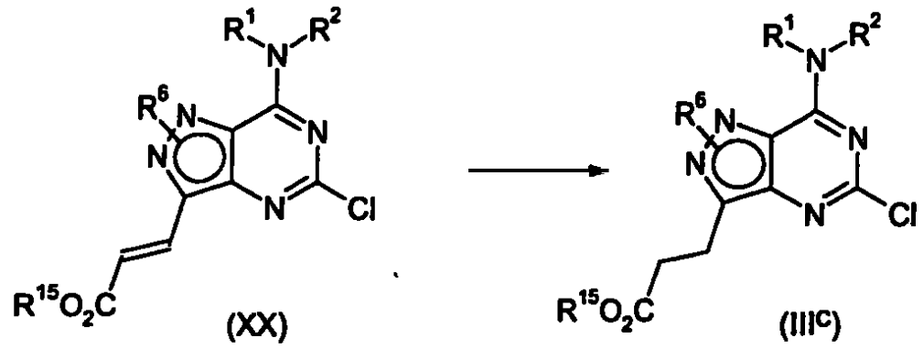
Scheme 19



The acids of formula (IV^A) and the esters of formula (III^B) can be reduced to the alcohols of formula (XIX) by treatment with lithium aluminium hydride in a suitable solvent at a temperature of between 0° and the boiling point of the solvent. Suitable solvents include ethers such as tetrahydrofuran. The acids can also be reduced by treatment with isobutyl chloroformate and a tertiary amine base to provide a mixed anhydride, followed by reaction with sodium borohydride. The esters can also be reduced by treatment with disobutylaluminium hydride or lithium borohydride.

r) Compounds of formula (III^C), i.e. compounds of formula (III) wherein Y is CH_2CH_2 can be prepared from the corresponding acrylate ester of formula (XX) by the method illustrated in Scheme 20.

Scheme 20

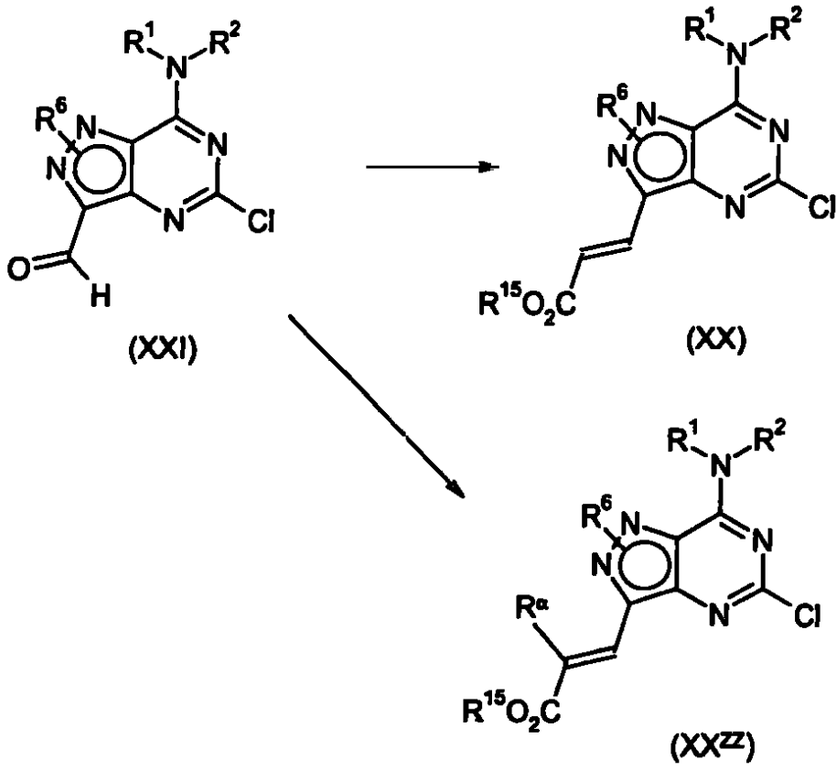


The reduction of the carbon-carbon double bond of (XX) to give the compounds of formula (III^c) can be accomplished by catalytic hydrogenation using molecular hydrogen in the presence of a transition metal catalyst such as palladium, platinum or nickel. When R^{15} is benzyl the conditions can be chosen such that only the double bond is reduced or reduction is accompanied by hydrogenolytic cleavage of the ester to give the carboxylic acid.

The acrylates of formula (XX) can also be treated with alkylcopper reagents to give analogues of the compounds of formula (III^c) 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.

s) Compounds of formula (XX) can be prepared from the corresponding aldehydes of formula (XXI) by the method illustrated in Scheme 21.

Scheme 21



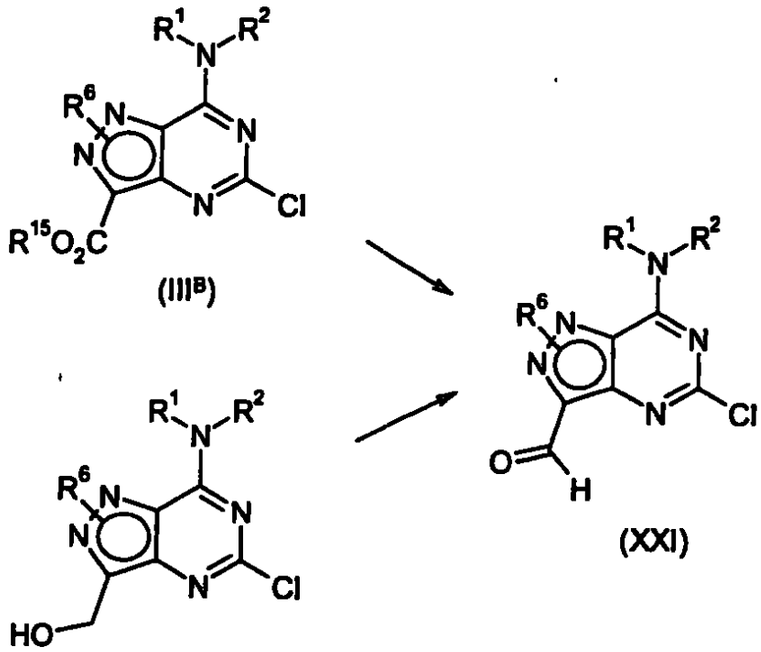
The aldehyde of formula (XXI) can be converted to the acrylate ester of formula (XX) by reaction with a phosphorus reagent following the protocols of the Wittig, Horner or Wadsworth-Horner-Emmons reactions. The reagent is prepared by treating a triphenylphosphonium salt $Ph_3P^+CH_2CO_2R^{15}.X^-$ (Wittig), a phosphine oxide $Ph_2P(O)CH_2CO_2R^{15}$ (Horner), or a phosphonate $(EtO)_2P(O)CH_2CO_2R^{15}$ (Wadsworth-Horner-Emmons), with a base such as butyllithium, a lithium dialkylamide or an alkaline metal alkoxide, in a suitable solvent such as tetrahydrofuran, wherein X^- is a suitable anion such as a halide, for example chloride, bromide or iodide.

The method is not limited to the preparation of α-unsubstituted acrylate esters. The use of an alkyl-substituted phosphorus reagent such as $Ph_3P^+CH(R^\alpha)CO_2R^{15}.X^-$ or the equivalent phosphine oxide or phosphonate, wherein R^α is alkyl, and further wherein X^- is a suitable anion such as a halide, for example chloride, bromide or iodide, gives access to the corresponding α-alkyl acrylate derivative (XX^{ZZ}).

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

t) Compounds of formula (XXI) can be prepared from the esters of formula (III^B) or more preferably from the corresponding alcohols of formula (XIX) by the methods illustrated in Scheme 22.

Scheme 22



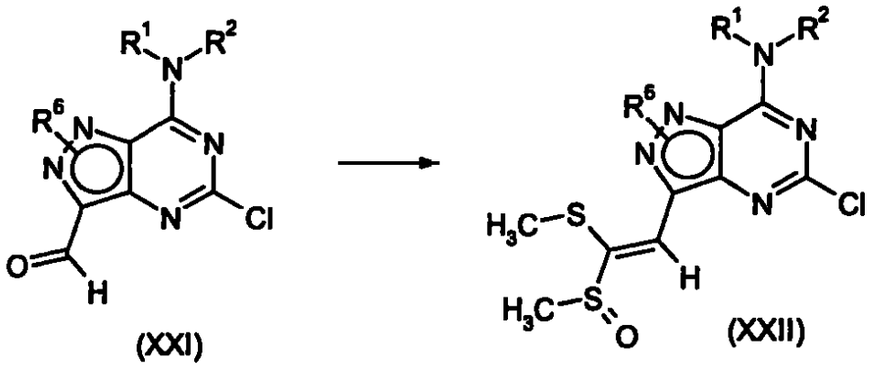
The reduction of the esters of formula (III^B) can be achieved using diisobutylaluminium hydride (DIBAL) in a suitable solvent at a temperature of less than 0°C, preferably less than -60°C. Suitable solvents include hydrocarbons such as pentane, hexane and toluene, ethers such as tetrahydrofuran, and mixtures thereof.

The oxidation of the alcohols of formula (XIX) can be achieved using a chromium(VI) reagent such as pyridinium chlorochromate, a hypervalent iodine reagent such as

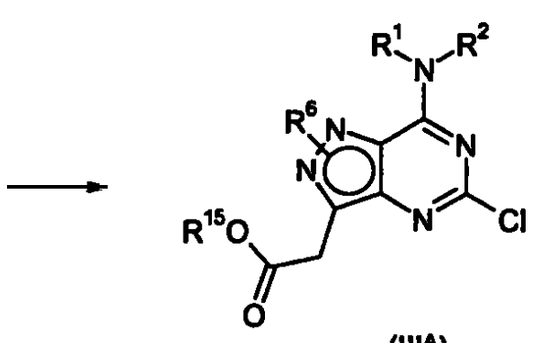
the Dess-Martin periodinane, or a combination of tetra-n-propylammonium perruthenate and N-methylmorpholine-N-oxide in a suitable solvent at a temperature of between 0°C and ambient temperature. Suitable solvents include dichloromethane.

u) The aldehydes of formula (XXI) may be converted to esters of formula (III^A) as illustrated in Scheme 23

Scheme 23



(XXI) (XXII)

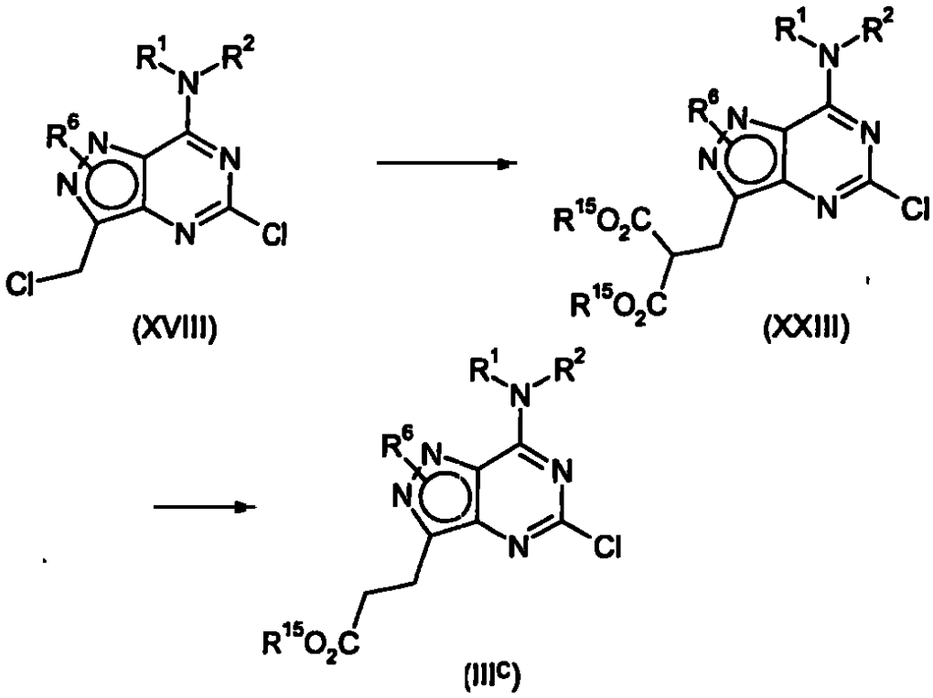


(III^A)

The aldehyde is treated with methyl methylmercaptomethyl sulfoxide ($CH_3SCH_2S(O)CH_3$) and triton B in tetrahydrofuran to give intermediate (XXII) which is treated with the appropriate alcohol $R^{15}OH$ and acetyl chloride to provide the ester of formula (III^A). This method is particularly useful when R^{15} is methyl.

v) Compounds of formula (III^C) can also be prepared from the corresponding chlorides of formula (XVIII) by the method illustrated in Scheme 24.

Scheme 24



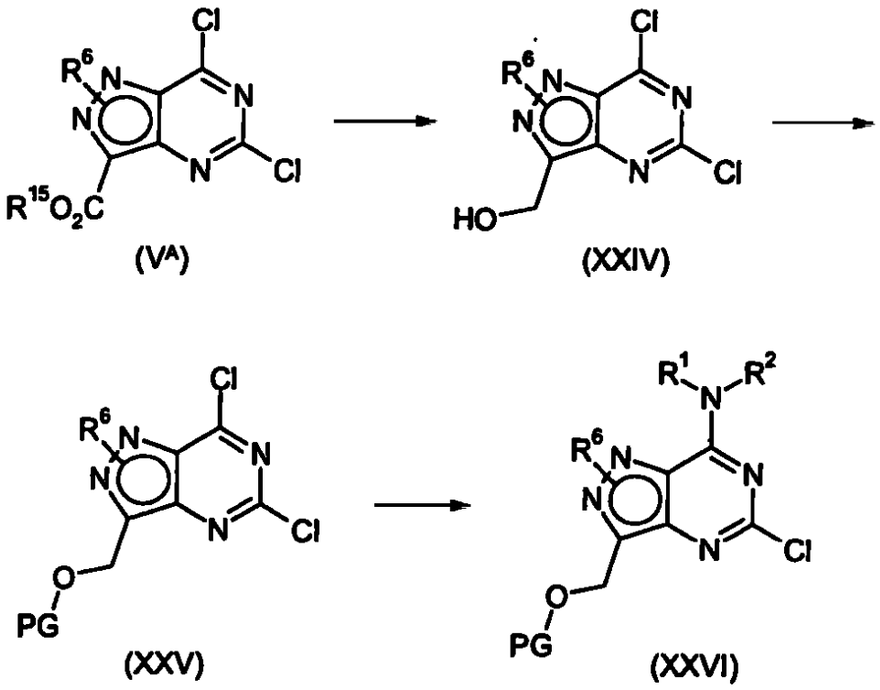
The chloride of formula (XVIII) is reacted with a dialkyl malonate $(R^{15}O_2C)_2CH_2$ and a base in a suitable solvent. Typically, the base is an alkaline metal alkoxide such as sodium ethoxide or potassium *tert*-butoxide, and the solvent is an alcohol such as ethanol or an ether such as tetrahydrofuran. Preferably the base and the solvent are chosen such as to minimise transesterification with the malonate reagent and the intermediate (XXIII). For example, when the reagent is diethyl malonate the base is preferably sodium ethoxide and the solvent is ethanol. The intermediate (XXIII) is then decarboxylated to give the product (III^C). 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 method is not limited to symmetrical malonates. For example, the use of *tert*-butyl methyl malonate would give an intermediate (XXIII) in which one R^{15} is methyl and the other is *tert*-butyl. By choosing the appropriate conditions, decarboxylation could then be controlled to give a product (III^C) in which R^{15} was either *tert*-butyl or methyl.

The method can be extended to substituted malonates $(R^{15}O_2C)_2CHR$, where R is an alkyl group. This gives access to compounds analogous to (IIF) in which the group R is a substituent on the carbon atom adjacent to the $R^{15}O_2C$ group. These compounds can also be prepared by alkylating the intermediate (XXIII) with R-Br or R-I in the presence of an alkaline metal alkoxide base.

w) As mentioned in part e) above, the reaction of compounds of formula (V^A), i.e. compounds of formula (V) wherein Y is a covalent bond, with weakly nucleophilic amines HNR^1R^2 is sometimes not high yielding. An alternative route is illustrated in Schemes 25A and 25B.

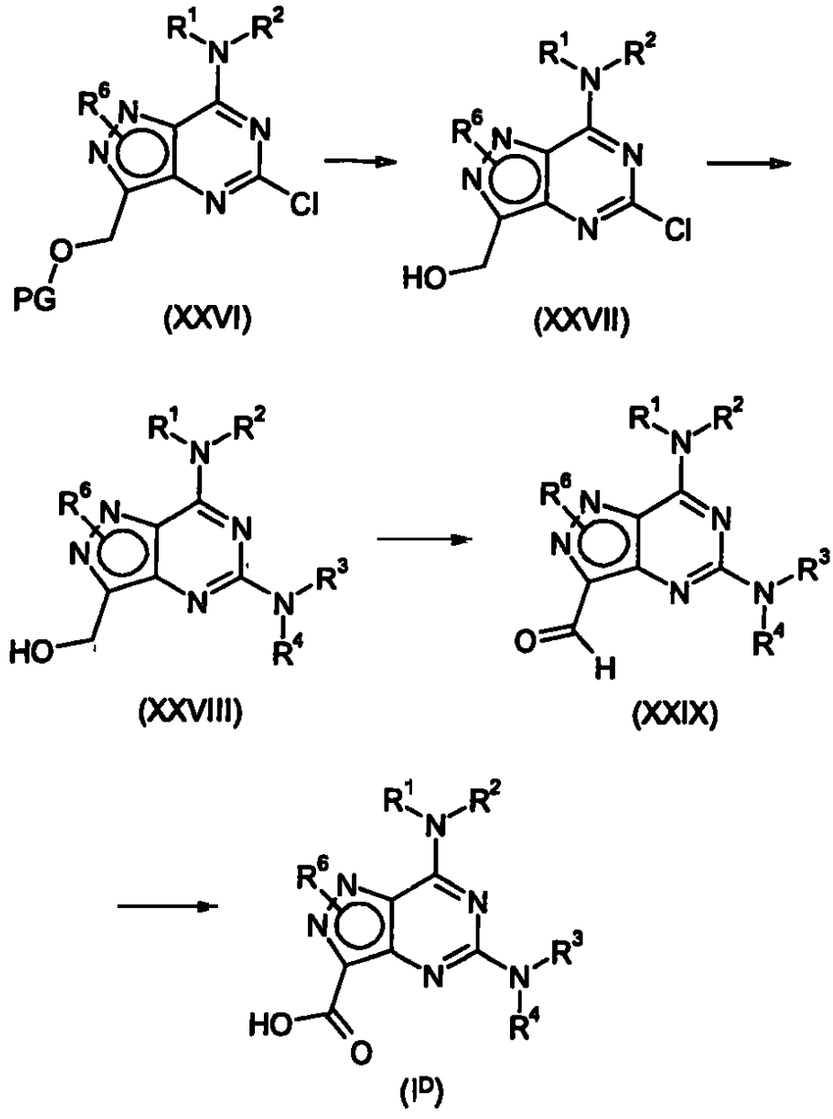
Scheme 25A



The esters of formula (V^A) can be reduced to the alcohols of formula (XXIV) according to the methods described in part q) above. A preferred method is reduction with diisobutylaluminium hydride at a temperature of between -20°C and 0°C. The primary alcohol is then protected to give compounds of formula (XXV), wherein PG is an alcohol protecting group. A preferred protecting group is a trialkylsilyl group, particularly a *tert*-butyldimethylsilyl group. The compounds of

formula (XXV) are then reacted with an amine HNR^1R^2 according to the methods described in part e) above to give compounds of formula (XXVI).

Scheme 25B



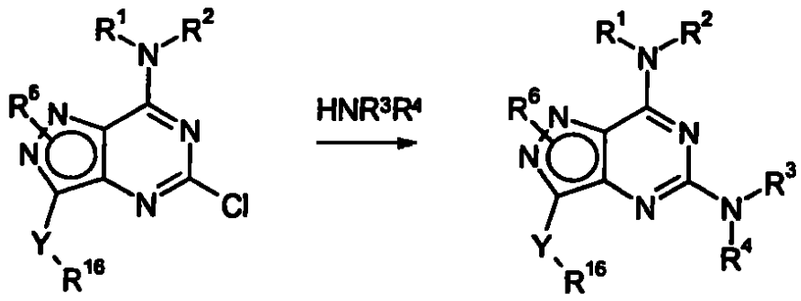
The compounds of formula (XXVI) are deprotected to provide the primary alcohols of formula (XXVII) using appropriate conditions. When PG is a trialkylsilyl group it may be removed by treatment with a fluoride salt, such as tetrabutylammonium fluoride, or with hydrochloric acid. The $-NR^3R^4$ group is then introduced according to the methods described in part d) above to provide compounds of formula (XXVIII). The primary alcohol is oxidised as described in part t) above to provide the aldehydes of formula (XXIX). A preferred oxidising agent is the Dess-Martin periodinane. Finally

the aldehydes of formula (XXIX) are oxidised to provide the acids of formula (I^D), i.e. compounds of formula (I^C) wherein Y is a covalent bond. Suitable oxidising agents include potassium permanganate, Jones' reagent and sodium chlorite. A preferred method is to treat the aldehydes with sodium chlorite, sodium dihydrogenphosphate and 2-methyl-2-butene in *tert*-butanol at room temperature for about 1 hour.

Alternatively, it may be preferred to perform the oxidation of the alcohol of formula (XXVII) to the corresponding acid (via the corresponding aldehyde), using the methods previously described, prior to reaction with HNR^3R^4, to provide the compound of formula (I^D).

x) Compounds of formula (I^E), i.e. compounds of formula (I) wherein R^5 is -Y-R^{16} can be prepared from the corresponding monochlorides of formula (XXX) as illustrated in Scheme 26.

Scheme 26



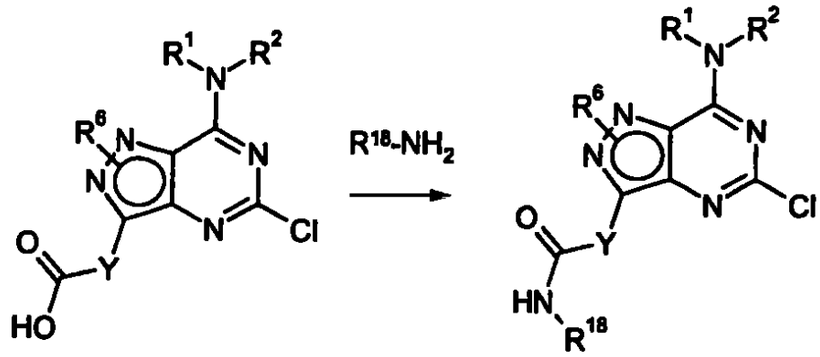
(XXX) (I^E)

The monochlorides of formula (XXX) are reacted with amines HNR^3R^4 as described in part d) above.

Alternatively, the -NR^3R^4 group may be introduced into a suitable precursor and the -Y-R^{16} group elaborated subsequently.

y) Compounds of formula (XXX^A), i.e. compounds of formula (XXX) wherein R^{16} is $-CONHR^{18}$ can be prepared from the corresponding compounds of formula (IV) as illustrated in Scheme 27.

Scheme 27



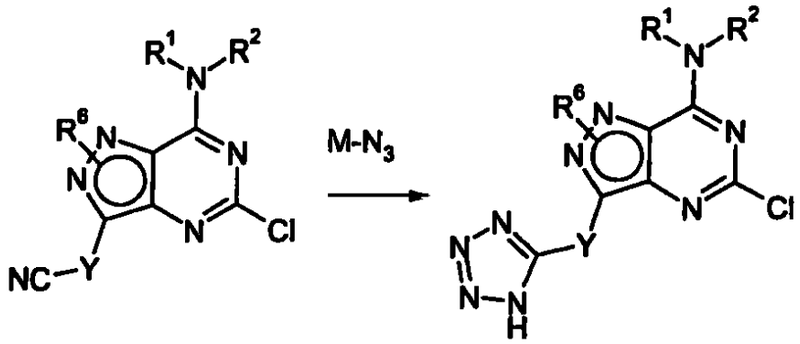
(IV) (XXX^A)

The acid of formula (IV) is treated with the appropriate sulfonamide R^{18}-NH_2 and a carbodiimide in a suitable solvent in the presence of 4-(dimethylamino)pyridine. A suitable solvent is dimethylformamide or dichloromethane. It is sometimes preferred to introduce the R^{18}-NH_2 group in the final step, i.e. after elaboration of the $-NR^3R^4$ group.

Preferably, the acid is treated with 1.3 equivalents of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 1.3 equivalents of 4-dimethylaminopyridine and 1.2-1.3 equivalents of the sulphonamide $R^{18}NH_2$, in dichloromethane at about room temperature for upto 18 hours.

z) Compounds of formula (XXX) wherein R^{16} is a heterocyclic carboxylic isostere such as tetrazol-5-yl (compounds of formula (XXX^B)), 5-trifluoromethyl-1,2,4-triazol-3-yl (compounds of formula (XXX^C)) and 2,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl (compounds of formula (XXX^D)) can be prepared from compounds of formula (XXXI) using standard methods such as those illustrated in Scheme 28A, 28B and 28C.

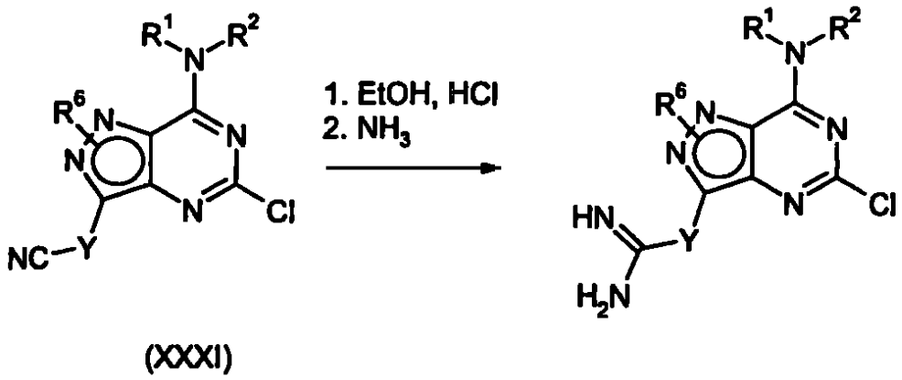
Scheme 28A



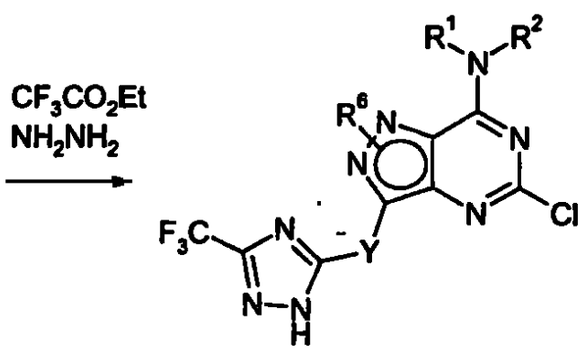
(XXXI) (XXX^B)

The nitrile of formula (XXXI) is treated with an azide, such as an alkaline metal azide (M = Na, K), a trialkylsilyl azide (M = alkyl$_3$Si) or a trialkyltin azide (M = alkyl$_3$Sn), in a suitable solvent at a temperature of between ambient temperature and the boiling point of the solvent. A preferred azide is tributyltin azide. A preferred solvent is dioxan.

Scheme 28B



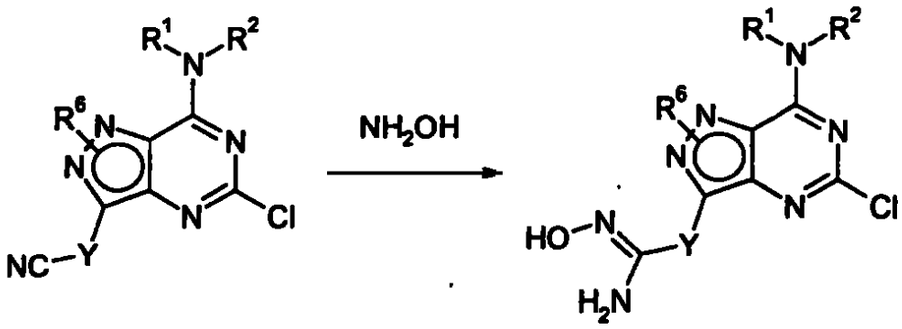
(XXXI)



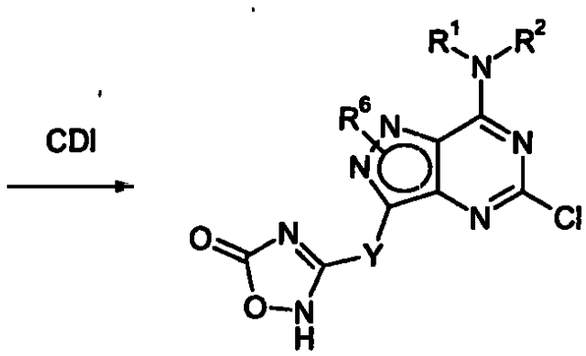
(XXX^C)

The nitrile of formula (XXXI) is treated with ethanol and hydrogen chloride to form an imidate, which is then treated with ammonia to form an amidine. The amidine is treated with ethyl trifluoroacetate and hydrazine to provide the triazole of formula (XXX^C). The 5-(methylsulfonyl)-substituted triazole can be prepared in an analogous manner.

Scheme 28C



(XXXI)

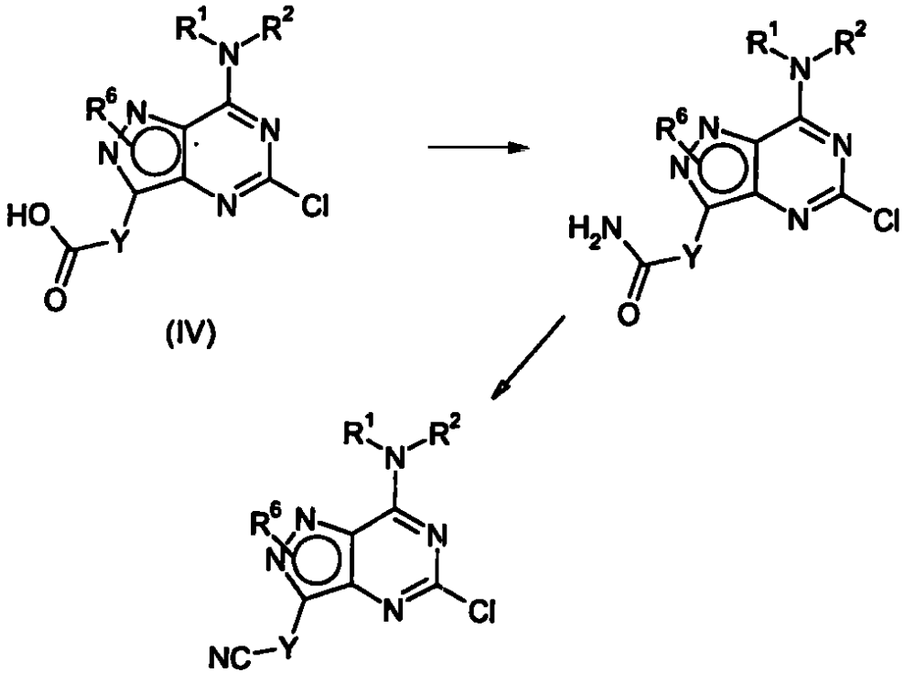


(XXX^D)

The nitrile of formula (XXXI) is treated with hydroxylamine to form an N-hydroxyamidine, which is then treated with 1,1'-carbonyldiimidazole to provide the oxadiazolone of formula (XXX^C).

aa) Compounds of formula (XXXI) can be prepared using the methods described in part o) above, or from compounds of formula (IV) using the method illustrated in Scheme 29.

Scheme 29



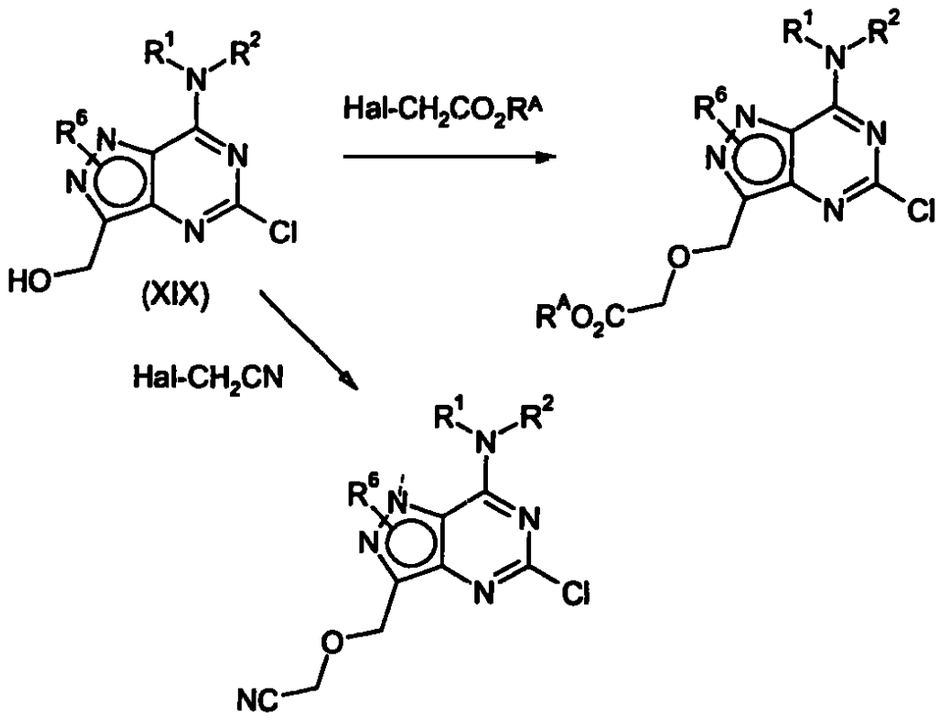
(IV)

(XXXI)

The acid of formula (IV) is converted into the corresponding primary amide following the method described in part i) above. The amide is then dehydrated using trifluoroacetic anhydride.

bb) Compounds of formula (III) or (XXXI) wherein Y is $-CH_2-O-CH_2-$ may be prepared from the alcohols of formula (XIX) by alkylation with an alkyl α-haloacetate or an α-haloacetonitrile derivative, as illustrated in scheme 29.

Scheme 30



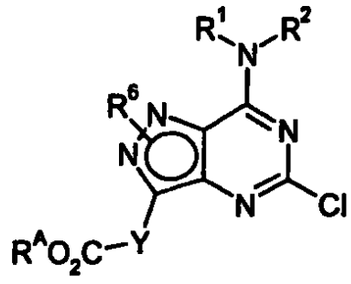
Hal is chlorine, bromine or iodine, preferably chlorine or bromine. The alcohol (XIX) and alkylating agent are combined in a suitable solvent in the presence of a base such as potassium carbonate or sodium hydride. Suitable solvents include tetrahydrofuran and dimethylformamide.

It will be appreciated by those skilled in the art that certain compounds of formula (I) may undergo standard chemical transformations to provide alternative compounds of formula (I), for example the preparation of example 184, by dealkylation of an alkyl ether.

For some of the steps of the here above described process of preparation of the compounds of formula (I), it may be necessary to protect potential reactive functions that are not wished to react, and to cleave said protecting groups in consequence. In such a case, any compatible protecting radical can be used. In particular methods of protection and deprotection such as those described by T.W. GREENE (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) or by P. J. Kocienski (*Protecting groups*, Georg Thieme Verlag, 1994), can be used.

The following compounds form further aspects of the present invention:

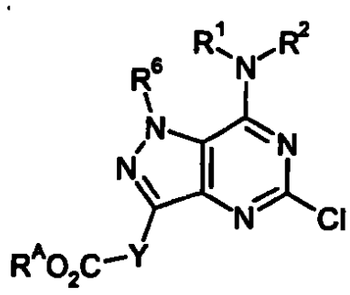
A compound of formula (III)



(III)

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

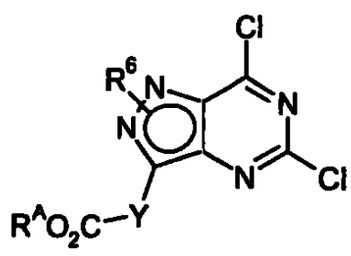
Preferred is a compound of formula (III^D)



(III^D)

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

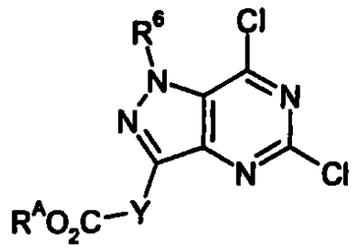
A compound of formula (V)



(V)

wherein R^6, R^A and Y are as defined above.

Preferred is a compound of formula (V^B)



(V^B)

wherein R^6, R^A and Y 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. '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, Definitions and Glossary

AcOH	acetic acid
Amberlyst® 15	Ion exchange resin, available from Aldrich Chemical Company
APCI	Atmospheric Pressure Chemical Ionisation
Arbocel™	Filtration agent, from J. Rettenmaier & Sohne, Germany
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*-butoxycarbonyl
br	Broad
c	Concentration used for optical rotation measurements in g per 100 ml (1 mg/ml is *c* 0.10)
cat	Catalytic
CBz	benzyloxycarbonyl
CDI	N,N'-carbonyldiimidazole
d	Doublet
DCC	N,N'-dicyclohexylcarbodiimide
DCM	dichloromethane
dd	Doublet of doublets
DEAD	diethyl azodicarboxylate
Degussa® 101	10 wt% palladium on activated carbon, Degussa type E101 available from Aldrich Chemical Company
Dess-Martin periodinane	1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-one
Develosil Combi-RP C_{30}	Supplied by Phenomenex - manufactured by Nomura Chemical Co. Composed of spherical silica particles (size 3 µm or 5 µm)

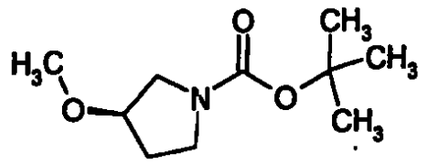
hplc column	which have a chemically bonded surface of C30 chains. These particles are packed into stainless steel columns of dimensions 2 cm internal diameter and 25 cm long.
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulphoxide
Dowex®	Ion exchange resin, from Aldrich Chemical Company
ee	Enantiomeric excess
Et_3N	triethylamine
EtOAc	ethyl acetate
EtOH	ethanol
HOAT	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HOBT	1-hydroxybenzotriazole hydrate
HRMS	High Resolution Mass Spectrocopy (electrospray ionisation positive scan)
Hünig's base	N-ethyldiisopropylamine
Hyflo™	Hyflo supercel®, from Aldrich Chemical Company
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide
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
MeOH	methanol
Mukaiyama's	2-chloro-1-methylpyridinium iodide

reagent	
NaHMDS	sodium bis(trimethylsilyl)amide
NMM	N-methylmorpholine
NMO	4-methylmorpholine *N*-oxide
NMP	1-methyl-2-pyrrolidinone
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)
PyBOP®	Benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate
PyBrOP®	bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate
q	Quartet
R_f	Retention factor on TLC
s	Singlet
Sep-Pak®	Reverse phase C_{18} silica gel cartridge, Waters Corporation
t	Triplet
TBDMS-Cl	*tert*-butyldimethylchlorosilane
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	Thin Layer Chromatography
TMS-Cl	chlorotrimethylsilane
WSCDI	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
δ	Chemical shift

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

Preparation 1

tert-Butyl (3*R*)-3-methoxypyrrolidine-1-carboxylate

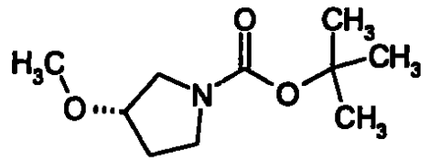


tert-Butyl (3*R*)-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (12.5g, 66.70mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (334mL) and the reaction mixture cooled to 0°C in an ice bath. The reaction mixture was treated with 80% sodium hydride in mineral oil (2.20g, 73.3mmol) and stirred until back at room temperature. The reaction mixture was then treated with methyl iodide (14.5g, 100.0mmol) and stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was diluted with water (100mL) and concentrated *in vacuo* until just the aqueous remained. The aqueous solution was treated with ethyl acetate (750mL), the organic layer separated, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to yield the title product as a brown oil, 12.48g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 1.95 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 3.86 (m, 1H)

Preparation 2

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

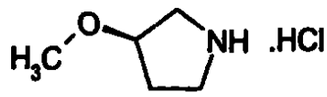


The title product was prepared by a method similar to that described for preparation 1 using *tert*-butyl (3*S*)-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 1.95 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 3.86 (m, 1H)

Preparation 3

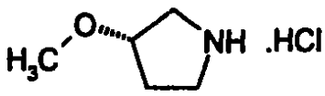
(3*R*)-3-Methoxy-pyrrolidine hydrochloride



Hydrogen chloride gas was bubbled through an ice-cooled solution of the compound from preparation 1 (6.02g, 30.0mmol) in dichloromethane (30mL), and the reaction then allowed to warm to room temperature and stirred for 48 hours. The solution was concentrated under reduced pressure and the residue triturated with ether. The resulting crystals were filtered off and dried *in vacuo* to afford the title compound.
^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 2.06 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.26-3.42 (m, 7H), 4.17 (m, 1H).

Preparation 4

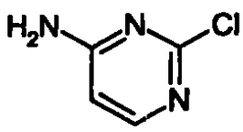
(3*S*)-3-Methoxy-pyrrolidine hydrochloride



The title compound was obtained from the compound from preparation 2, following a similar method to that described in preparation 3.
^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 2.14 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.24-3.44 (m, 7H), 4.18 (m, 1H).

Preparation 5

2-Chloropyrimidin-4-ylamine



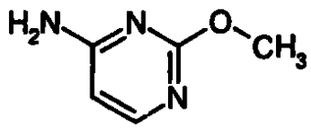
2,4-Dichloropyrimidine (625mg, 4.23mmol) was dissolved in n-butanol (3mL) and the solution treated with ammonia (620μL). The reaction mixture was heated to 100°C for 20 minutes before being allowed to cool to room temperature. Methanol was added to help dissolved the precipitate formed on cooling and the solution was

concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol 100:0 to 96:4.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 6.41 (d, 1H), 7.90 (d, 1H)

Preparation 6

2-Methoxypyrimidin-4-ylamine

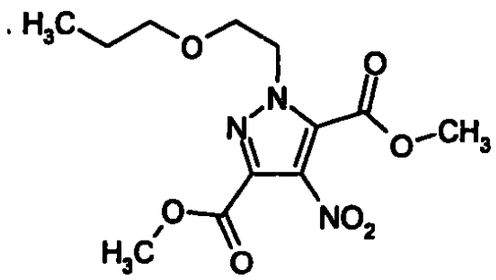


The chloro compound of preparation 5 (1.52g, 11.8mmol) was dissolved in methanol (17mL) and the solution treated with a 4.62M solution of sodium methoxide in methanol (2.8mL, 12.9mmol). The reaction mixture was then refluxed under nitrogen for 6 hours. The reaction mixture was filtered whilst hot and concentrated *in vacuo* to a volume of 2mL and the solid allowed to crystallise out. The crude product was recrystallised from methanol and dried in an oven to yield the title product, 390mg.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 3.75 (s, 3H), 6.05 (d, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.80 (d, 1H)

Preparation 7

Dimethyl 4-nitro-1-(2-propoxyethyl)-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylate



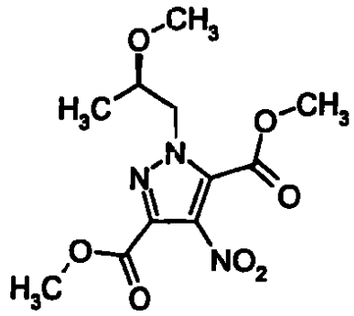
Dimethyl 4-nitro-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylate (WO00/24745, page 48, preparation 2) (15g, 60mmol), 2-propoxyethanol (8.2mL, 70mmol) and triphenylphosphine (18.9g, 70mmol) were dissolved in tetrahydrofuran (150mL) and the solution cooled to 0°C. The solution was treated with diisopropyl azodicarboxylate (14.2mL, 70mmol) and the reaction mixture stirred at 0°C for 3 hours before being allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl

acetate:pentane 15:85 and then again eluting with dichloromethane to yield the title product.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.82 (t, 3H), 1.47 (q, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.91 (s, 6H), 4.76 (t, 2H). MS APCI+ m/z 316 $[MH]^+$

Preparation 8

Dimethyl (2'*R*)-1-(2'-methoxypropyl)-4-nitro-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylate

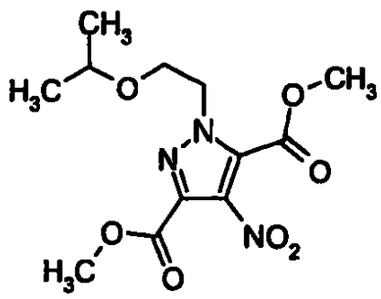


The title compound was prepared by a method similar to that described for preparation 7 using (2*R*)-2-methoxypropanol (Chem. Eur. J., 1997, 3 (12), 2063-2070). The title product was purified by column chromatography on silica gel eluting with pentane:dichloromethane 20:80.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.18 (d, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.42 (m, 1H), 4.74 (m, 1H). MS APCI+ m/z 302 $[MH]^+$

Preparation 9

Dimethyl 1-(2-isopropoxyethyl)-4-nitro-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylate

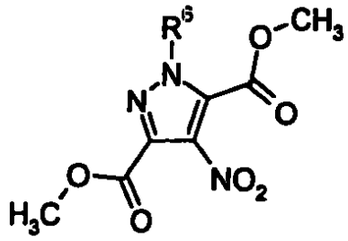


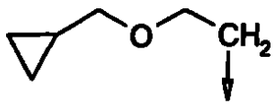
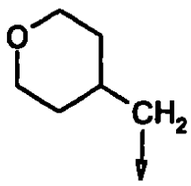
Dimethyl 4-nitro-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylate (11.4g, 50mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (200mL) and the solution treated with triphenylphosphine (14.4g, 55mmol) and 2-isopropoxyethanol (6.36mL, 55mmol). The mixture was cooled on an

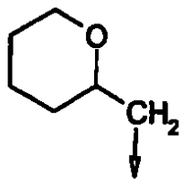
ice bath to 0°C and diisopropyl azodicarboxylate (10.8mL, 55mmol) added dropwise over 10 minutes, keeping the temperature between 20°C and 30°C. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the crude product azeotroped with dichloromethane to yield the title product.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.02 (d, 6H), 3.45 (m, 1H), 3.72 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.74 (t, 2H). MS ES+ m/z 216 $[MH]^+$

The following compounds, of the general formula shown below, were prepared by a method similar to that described for preparation 9, using the appropriate R^6OH alcohol.



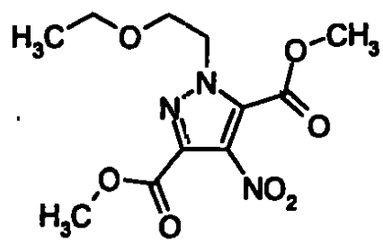
No	R^6	Data
10	$-(CH_2)_2CH(CH_3)OCH_3$	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.10 (d, 3H), 2.00 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.86 (m, 6H), 4.62 (m, 2H)
11		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.11 (m, 2H), 0.48 (m, 2H), 0.92 (m, 1H), 3.22 (d, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.97 (m, 6H), 4.81 (m, 2H). MS ES+ m/z 350 $[MNa]^+$
12		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.47 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.52 (d, 2H). MS ES+ m/z 328 $[MH]^+$

13		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.50 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.60-3.90 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.45 (m, 1H), 4.73 (m, 1H). MS APCI+ m/z 328 $[MH]^+$

- Preparation 11 was prepared using 2-(cyclopropylmethoxy)ethanol (FR 2248255, Pg. 2, example 1) as the R^6OH alcohol.
- Preparation 12 was prepared using tetrahydro-2*H*-pyran-4-methanol (DE 4233431, Pg. 4, example 1) as the R^6OH alcohol.

Preparation 14

Dimethyl 1-(2-ethoxyethyl)-4-nitro-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylate

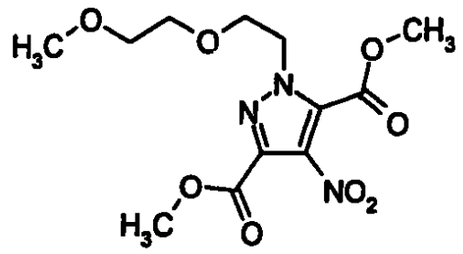


Dimethyl 4-nitro-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylate (2.0g, 8.83mmol) was added to a solution of 2-ethoxyethyl bromide (1.18mL, 10.45mmol) and potassium carbonate (1.32g, 9.56mmol) in N,N-dimethylformamide (35mL) and the reaction mixture stirred for 48 hours at room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue 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 (s, 3H), 3.41 (q, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.76 (t, 2H). MS APCI+ m/z 302, $[MH]^+$

95

Preparation 15

Dimethyl 1-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]-4-nitro-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylate

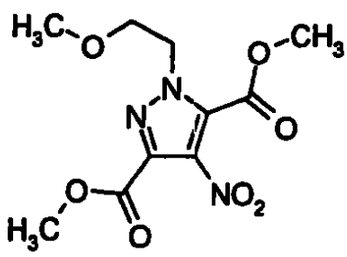


Dimethyl 4-nitro-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylate (9.53g, 41.6mmol) and potassium carbonate (3.44g, 25mmol) were dissolved in N,N-dimethylformamide (140mL) under nitrogen. The mixture was then treated with a solution of 1-bromo-2-(2-methoxyethoxy)ethane (9.90g, 54mmol) in N,N-dimethylformamide (10mL). The reaction mixture was stirred at 30°C for 18 hours and then allowed to cool to room temperature. Additional 1-bromo-2-(2-methoxyethoxy)ethane (9.90g, 54mmol) and potassium carbonate (3.44g, 25mmol) were added and the reaction mixture allowed to stir at 30°C for 4 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue taken up in ethyl acetate (200mL) and water (200mL). The aqueous was separated and washed with ethyl acetate (200mL), the organics were combined and washed with water. The organic layer was dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to yield the title product.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 3.25 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.77 (t, 2H). MS APCI+ m/z 333 $[MH]^+$

Preparation 16

Dimethyl 1-(2-methoxyethyl)-4-nitro-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylate

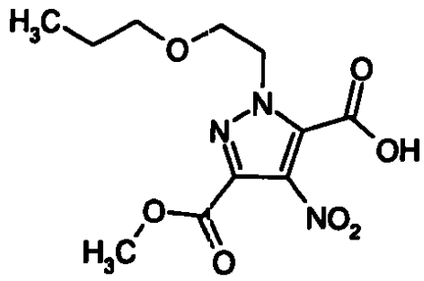


The title compound was prepared by a method similar to that described for preparation 15 using 1-bromo-2-methoxyethane.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 3.22 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.89 (m, 6H), 4.77 (m, 2H)
MS ES+ m/z 288 $[MH]^+$

Preparation 17

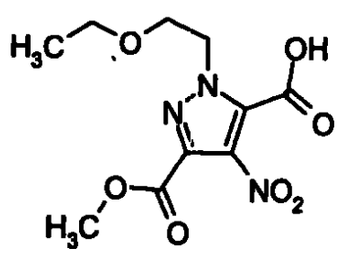
4-Nitro-1-(2-propoxyethyl)-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylic acid 3-methyl ester



The ester of preparation 7 (150mg, 0.5mmol) and potassium hydroxide (29mg, 0.55mmol) were dissolved in methanol (2mL) and the reaction mixture stirred at room temperature for 48 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue taken up in water. The aqueous was washed with ether (x2) and extracted with dichloromethane. The organic phase was then washed with 2M hydrochloric acid (x2) and water (x2), dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to yield the title product.
^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.83 (t, 3H), 1.49 (q, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.78 (t, 2H). MS APCI+ m/z 302 $[MH]^+$

Preparation 18

4-Nitro-1-(2-ethoxyethyl)-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylic acid 3-methyl ester



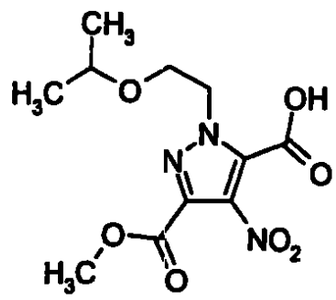
The ester of preparation 14 (1.63g, 5.4mmol) was added to a solution of potassium hydroxide (330mg, 5.9mmol) in methanol (20mL) and the reaction mixture stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the crude product dissolved in water and washed with 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}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.07 (s, 3H), 3.47 (q, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.77 (t, 2H). MS APCI+ m/z 288 $[MH]^+$

Preparation 19

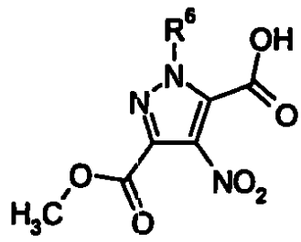
1-(2-Isopropoxyethyl)-4-nitro-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylic acid 3-methyl ester

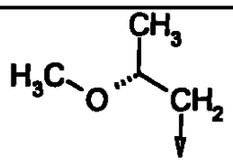
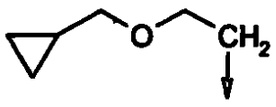
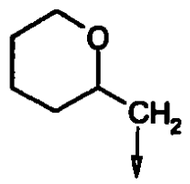


The ester of preparation 9 (15.8g, 50mmol) was dissolved in methanol (200mL) and the solution cooled in an ice bath before being treated with potassium hydroxide (2.8g, 50mmol). The reaction mixture was then stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between dichloromethane (500mL) and water (250mL). The aqueous phase was separated, acidified with hydrochloric acid and then extracted with dichloromethane (2x500mL). The combined dichloromethane extracts were dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to yield the title product as a white solid, 11.4g.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.92 (d, 6H), 3.45 (m, 1H), 3.67 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.66 (t, 2H). MS ES+ m/z 302 $[MH]^+$

The following compounds, of the general formula shown below, were prepared by a method similar to that described for preparation 19 using the appropriate ester of preparations 8, 10, 11, 13, 15 and 16

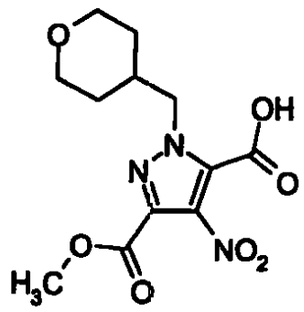


No	R^6	Data
20	$-(CH_2)_2CH(CH_3)OCH_3$	^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.02 (d, 3H), 1.90 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.28 (m, 3H), 3.37 (m, 1H), 4.58 (m, 2H).
21	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 3.30 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.80 (t, 2H). MS APCI+ m/z 318 $[MH]^+$
22		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.05 (d, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.48 (m, 1H), 4.60 (m, 1H). MS APCI+ m/z 288 $[MH]^+$
23		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.12 (m, 2H), 0.48 (m, 2H), 0.95 (m, 1H), 3.32 (d, 2H), 3.91 (m, 5H), 4.83 (t, 2H). MS ES- m/z 312 $[M-H]^-$
24	$-(CH_2)_2OCH_3$	^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 3.22 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.77 (m, 2H), 9.95 (m, 1H). MS ES+ m/z 274 $[MH]^+$
25		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.19 (m, 1H), 1.36 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.47 (m, 1H), 4.60 (m, 1H). MS APCI+ m/z 314 $[MH]^+$

99

Preparation 26

4-Nitro-1-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylic acid 3-methyl ester



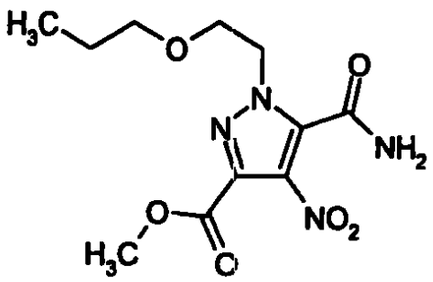
The ester of preparation 12 (13.7g, 42mmol) was added to a solution of potassium hydroxide (2.59g, 46.2mmol) in methanol (200mL) and the reaction mixture stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between dichloromethane (300mL) and water (200mL). The dichloromethane layer was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between ether (200mL) and water (200mL). The aqueous was added to the first aqueous extract, washed with ether (2x200mL) and acidified with hydrochloric acid. The solution was extracted with dichloromethane (3x400mL), dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to yield the title product.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.24 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.43 (d, 2H),

MS APCI+ m/z 314 $[MH]^+$

Preparation 27

Methyl 5-carbamoyl-4-nitro-1-(2-propoxyethyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylate



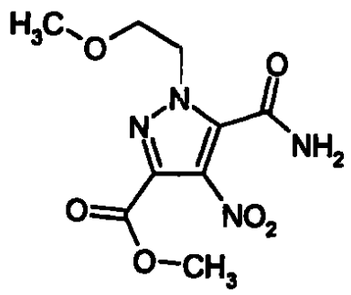
The carboxylic acid of preparation 17 (13.2g, 44mmol) was dissolved in dichloromethane (140mL) and the solution treated with N,N-dimethylformamide

(150μL). The mixture was cooled in an ice bath with acetone to -5°C and oxalyl chloride (11.48mL, 132mmol) added dropwise over 30 minutes. The reaction mixture was stirred at -5°C for 1 hour and then allowed to warm to room temperature and stirred for a further 90 minutes. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue azeotroped with dichloromethane (x2). The crude product was dissolved in tetrahydrofuran and cooled in an ice bath. 0.88 Ammonia (60mL) was added to the reaction mixture over 10 minutes, the ice bath removed and the reaction mixture stirred for 1 hour until at room temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue taken up in water. The precipitate formed was filtered off and dried for 18 hours in an oven at 70°C to yield the title product, 10.22g.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.81 (t, 3H), 1.45 (q, 2H), 3.32 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.40 (t, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.48 (s, 1H)

Preparation 28

Methyl 5-carbamoyl-1-(2-methoxyethyl)-4-nitro-1*H*-pyrazole-3-carboxylate

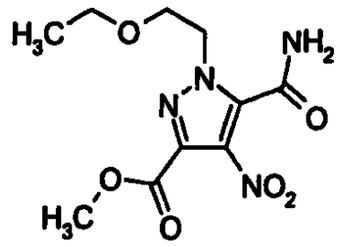


The title compound was prepared by a method similar to that described for preparation 27 using the carboxylic acid of preparation 24.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 3.18 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 4.82 (s, 3H), 4.38 (m, 2H), 8.33 (m, 1H), 8.47 (m, 1H). MS ES+ m/z 273 $[MH]^+$

Preparation 29

Methyl 5-carbamoyl-1-(2-ethoxyethyl)-4-nitro-1*H*-pyrazole-3-carboxylate

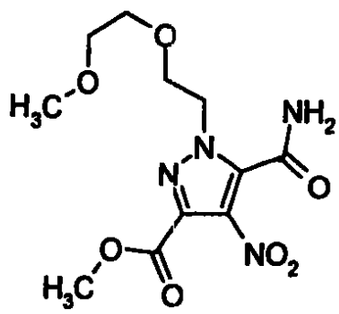


Oxalyl chloride (1.2mL, 13.76mmol) and N,N-dimethylformamide (39μL) were added to a solution of the carboxylic acid of preparation 18 (1.33g, 4.63mmol) in dichloromethane (20mL) and the reaction mixture stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and azeotroped from dichloromethane (3x50mL). The product was dissolved in tetrahydrofuran (50mL), cooled in an ice bath, treated with 0.88 ammonia solution (10mL) and stirred for 18 hours at room temperature. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between dichloromethane (200mL) and water (50mL). The organics phase was dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to yield the title product.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.06 (t, 3H), 2.48 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.38 (m, 2H), 8.35 (m, 1H), 8.46 (m, 1H). MS APCI+ m/z 287 $[MH]^+$

Preparation 30

Methyl 5-carbamoyl-1-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethyl]-4-nitro-1H-pyrazole-3-carboxylate

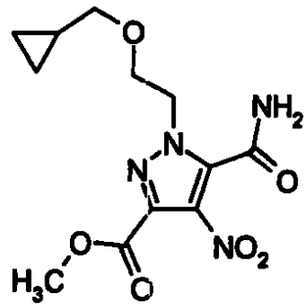


The title product was prepared by a method similar to that described for preparation 29 using the carboxylic acid of preparation 21.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 3.30 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.50 (t, 2H), 6.25 (m, 1H), 7.80 (m, 1H). MS APCI+ m/z 317 $[MH]^+$

Preparation 31

Methyl 5-carbamoyl-1-(2-cyclopropylmethoxy-ethyl)-4-nitro-1H-pyrazole-3-carboxylate

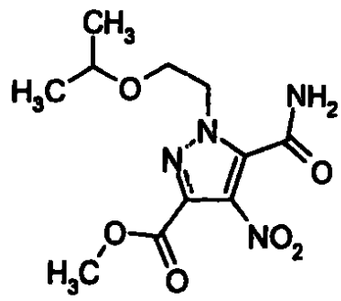


The title compound was prepared by a method similar to that described for preparation 29 using the carboxylic acid of preparation 23.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.12 (m, 2H), 0.52 (m, 2H), 0.95 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.61 (t, 2H), 6.09 (m, 1H), 7.72 (m, 1H)
MS ES+ m/z 335 $[MNa]^+$

Preparation 32

Methyl 5-carbamoyl-1-(2-isopropoxyethyl)-4-nitro-1*H*-pyrazole-3-carboxylate

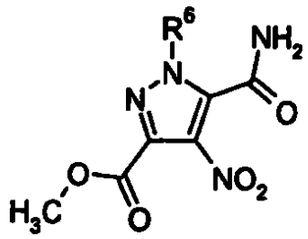


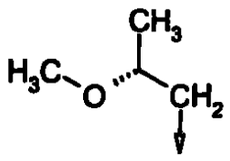
The carboxylic acid of preparation 19 (11.9, 37.8mmol) was dissolved in dichloromethane (140mL) and the solution treated with oxalyl chloride (4.0mL, 45.4mmol) and N,N-dimethylformamide (310μL, 4mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours, then concentrated *in vacuo* and the residue azeotroped with dichloromethane (2x100mL). The product was dissolved in

tetrahydrofuran (200mL) and the solution cooled in an ice bath and then treated with 0.88 ammonia (50mL). The reaction mixture was stirred for 15 minutes before being concentrated *in vacuo* and partitioned between dichloromethane (1000mL) and water (500mL). The aqueous was separated and extracted with dichloromethane (3x300mL), the organics were combined, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to yield the title product, 10.4g.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.95 (d, 6H), 3.44 (m, 1H), 3.68 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.66 (t, 2H). MS APCI+ m/z 301 $[MH]^+$

The following compounds, of the general formula shown below, were prepared by a method similar to that described for preparation 32, using the appropriate carboxylic acid of preparations 20 and 22.



No	R^6	Data
33	$-(CH_2)_2CH(CH_3)OCH_3$	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.16 (d, 3H), 2.08 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.59 (t, 2H). MS ES- m/z 299 $[M-H]^-$
34		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.08 (d, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.48 (s, 1H). MS ES+ m/z 309 $[MNa]^+$

Preparation 35

Methyl 5-carbamoyl-4-nitro-1-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylate



The carboxylic acid of preparation 26 (11.3g, 36mmol) was dissolved in dichloromethane (150mL) and the solution treated with oxalyl chloride (38mL, 43.2mmol) and N,N-dimethylformamide (280µL, 3.6mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours and then concentrated *in vacuo*. The residue was azeotroped from dichloromethane (2x200mL) and the resulting solid dissolved in tetrahydrofuran and cooled to -30°C. The solution was treated with 0.88 ammonia (3.85mL, 79.2mmol) and stirred at -30°C for 1 hour. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, diluted with water (100mL) and extracted with ethyl acetate (2x400mL). The combined organics were dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with methanol and ether and dried *in vacuo* to yield the title product.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.20 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.19 (d, 2H), 8.37 (m, 1H), 8.53 (m, 1H),

MS APCI+ m/z 313 $[MH]^+$

Preparation 36

Methyl 5-carbamoyl-4-nitro-1-(tetrahydropyran-2-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylate

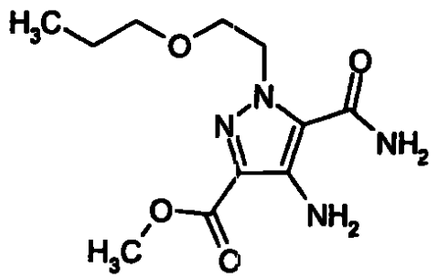


The title compound was prepared by a method similar to that described for preparation 35 using the carboxylic acid of preparation 25.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.18 (m, 1H), 1.40 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.22 (m, 2H), 8.27 (m, 1H), 8.46 (m, 1H). MS APCI+ m/z 313 $[MH]^+$

Preparation 37

Methyl 4-amino-5-carbamoyl-1-(2-propoxyethyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylate



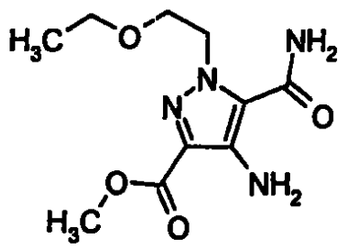
The nitro compound of preparation 27 (10g, 33mmol) was dissolved in ethanol (180mL) and the solution treated with palladium(II) hydroxide (933mg, 6.7mmol) and heated to 75°C. Ammonium formate (21g, 330mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 75°C for 3 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel® under nitrogen washing through with ethanol. The filtrate was concentrated *in vacuo* to yield the title product as a pale pink solid, 9.1g.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.84 (t, 3H), 1.51 (q, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.56 (t, 2H). MS APCI+ m/z 271 $[MH]^+$

106.

Preparation 38

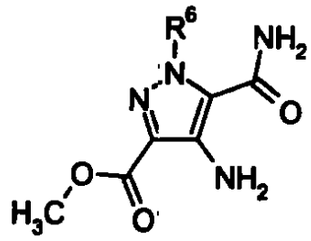
Methyl 4-amino-5-carbamoyl-1-(2-ethoxyethyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylate



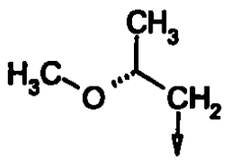
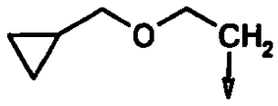
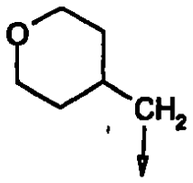
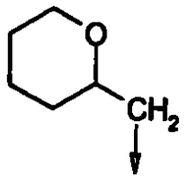
Palladium(II) hydroxide (100mg) was added to a solution of the nitro compound of preparation 29 (970mg, 3.39mmol) in methanol (20mL) and the mixture warmed to reflux. Ammonium formate (1.07g, 16.97mmol) was added and the reaction mixture stirred at reflux for 2 hours. The catalyst was removed by filtration through Arbocel® and the reaction mixture concentrated *in vacuo* to yield the title product.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.02 (t, 3H), 3.33 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 4.80 (s, 3H), 4.57 (m, 2H), 5.11 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), MS APCI+ m/z 257 $[MH]^+$

The following compounds, of the general formula shown below, were prepared by a method similar to that described for preparation 38 using the appropriate nitro-pyrazoles of preparations 30, 31, 32, 33, 34, 35 and 36.

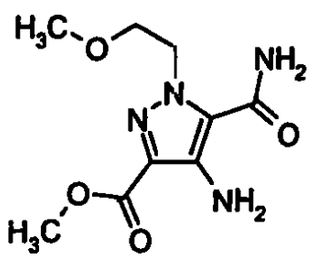


No	R^6	Data
39	$-(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$	^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.98 (d, 6H), 3.48 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.45 (t, 2H), 5.14 (m, 2H), 7.50 (m, 2H). MS ES+ m/z 293 $[MNa]^+$
40	$-(CH_2)_2CH(CH_3)OCH_3$	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.10 (d, 3H), 1.90 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.50 (m, 2H), 4.92 (m, 2H), 6.50 (m,

		2H). MS APCI+ m/z 271 $[MH]^+$
41	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$	^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 3.30 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.99 (t, 2H), 4.50 (t, 2H). MS APCI+ m/z 309 $[MNa]^+$
42		^1H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.04 (d, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 7.48 (m, 2H). MS APCI+ m/z 257 $[MH]^+$
43		^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.12 (m, 2H), 0.50 (m, 2H), 0.97 (m, 1H), 3.30 (d, 2H), 3.92 (m, 5H), 4.53 (t, 2H). MS ES+ m/z 305 $[MNa]^+$
44		^1H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.19 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.76 (m, 5H), 4.28 (d, 2H), 5.10 (m, 2H), 7.44 (m, 2H). MS APCI+ m/z 283 $[MH]^+$
45		^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.27 (m, 1H), 1.52 (m, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.45 (m, 1H). MS APCI+ m/z 283 $[MH]^+$

Preparation 46

Methyl 4-amino-5-carbamoyl-1-(2-methoxyethyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylate

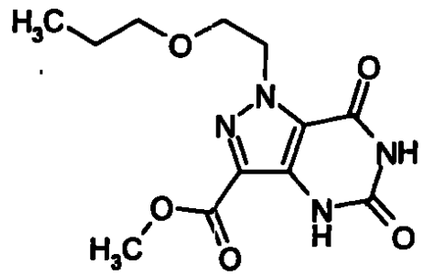


The nitro compound of preparation 28 (1.00g, 3.7mmol) was dissolved in ethyl acetate (15mL) and treated with 10% Pd/C (100mg). The reaction mixture was stirred at room temperature under 15psi of hydrogen for 18 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel®, washing with ethyl acetate and the filtrate concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with pentane:ethyl acetate 50:50 to 34:66 to 0:100 to yield the title product.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 3.16 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.45 (m, 2H), 5.07 (m, 2H), 7.42 (m, 2H). MS ES+ m/z 244 $[MH]^+$

Preparation 47

Methyl 5,7-dioxo-1-(2-propoxyethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

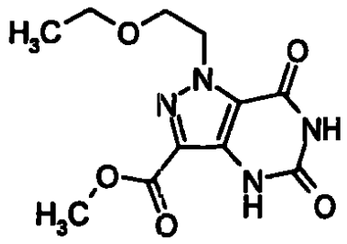


The amide of preparation 37 (9g, 33mmol) and N,N'-carbonyldiimidazole (5.4g, 33mmol) were dissolved in N,N-dimethylformamide (400mL) and the reaction mixture stirred at room temperature for 30 minutes and then at 75°C for 18 hours. Addditional N,N'-carbonyldiimidazole (400mg, 2.69mmol) was added and the reaction mixture stirred for a further 90 minutes. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue taken up in water and stirred for 30 minutes. The precipitate formed was filtered off to yield the title product as a pale pink solid, 6.05g.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.72 (t, 3H), 1.37 (q, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.64 (t, 2H), 10.77 (s, 1H), 11.37 (s, 1H). MS APCI- m/z 295, $[M-H]^-$

Preparation 48

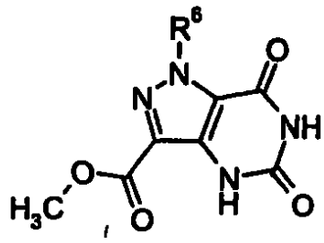
Methyl 1-(2-ethoxyethyl)-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



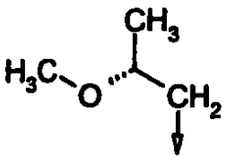
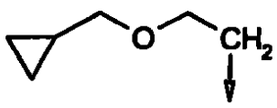
A solution of the amide of preparation 38 (570mg, 3.38mmol) in N,N-dimethylformamide (30mL) was treated with N,N'-carbonyldiimidazole (658mg, 4.06mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 1 hour and then at 90°C for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the crude product suspended in acetone and sonicated for 30 minutes. The solid product was filtered off and dried *in vacuo* to yield the title product.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.02 (t, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 4.83 (s, 3H), 4.63 (m, 2H), 10.75 (s, 1H), 11.40 (s, 1H). MS ES- m/z 281 $[M-H]^-$

The following compounds, of the general formula shown below, were prepared by a method similar to that described for preparation 48, using the appropriate amide of preparations 39, 40, 41, 42, 43 and 46.

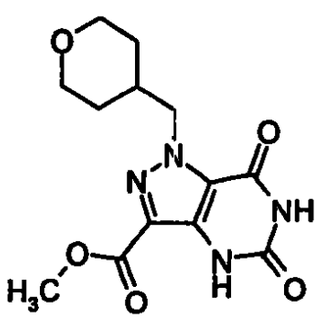


No.	R^6	Data
49	$-(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$	^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.95 (d, 6H), 3.47 (m, 1H), 3.73 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.58 (t, 2H), 10.78 (m, 1H), 11.47 (m, 1H). MS ES+ m/z 319 $[MNa]^+$

50	$-(CH_2)_2CH(CH_3)OCH_3$	^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.02 (d, 3H), 1.90 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.50 (t, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.60 (m, 1H). MS APCI- m/z 295 [M-H]$^-$
51	$-(CH_2)O(CH_2)_2OCH_3$	^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 3.15 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.80 (t, 5H), 4.60 (t, 2H). MS APCI+ m/z 311 [M-H]$^-$
52		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.07 (d, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.40 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 10.76 (m, 1H), 11.37 (m, 1H). MS APCI+ m/z 283 [MH]$^+$
53		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.06 (m, 2H), 0.35 (m, 2H), 0.83 (m, 1H), 3.16 (d, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.61 (t, 2H), 10.77 (m, 1H), 11.37 (m, 1H). MS ES+ m/z 331 [MNa]$^+$
54	$-(CH_2)_2OCH_3$	^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 3.17 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.61 (m, 2H), 10.74 (m, 1H), 11.37 (m, 1H). MS ES+ m/z 269 [MH]$^+$

Preparation 55

Methyl 5,7-dioxo-1-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



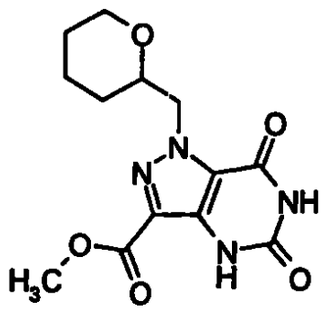
The amide of preparation 44 (9.8g, 34.9mmol) was dissolved in acetonitrile (100mL) and the solution treated with N,N'-carbonyldiimidazole (6.8g, 42mmol). The reaction mixture was heated to reflux for 18 hours before being allowed to return to room temperature. The white precipitate formed was removed by filtration, washed with acetonitrile and dried *in vacuo* to yield the title product.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.24 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.40 (d, 2H), 10.78 (m, 1H), 11.37 (m, 1H)

MS APCI- m/z 307 $[M-H]^-$

Preparation 56

Methyl 5,7-dioxo-1-(tetrahydropyran-2-ylmethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

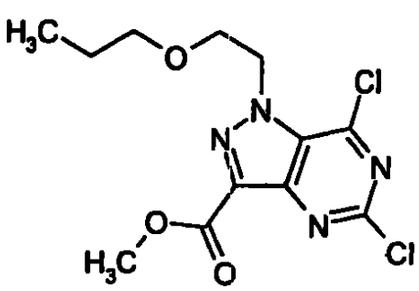


The title compound was prepared by a method similar to that described for preparation 55 using the amide of preparation 45.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.20 (m, 1H), 1.40 (m, 3H), 1.52 (d, 1H), 1.75 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.40 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 10.75 (m, 1H), 11.35 (m, 1H). MS APCI+ m/z 309 $[MH]^+$

Preparation 57

Methyl 5,7-dichloro-1-(2-propoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

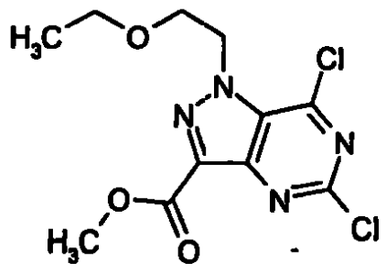


The dione of preparation 47 (3g, 10mmol), phosphorous oxychloride (14.2mL, 152mmol) and tetraethylammonium chloride (3.95g, 30mmol) were dissolved in propionitrile (80mL) and the reaction mixture heated at 115°C for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue dissolved in additional propionitrile (80mL) and treated with additional phosphorous oxychloride (15mL, 145mmol). The reaction mixture was then heated to 115°C for a further 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue azeotroped with toluene. The crude product was taken up in ethyl acetate and cautiously treated with water. The two layers were separated and the aqueous layer re-extracted with ethyl acetate (x3). The combined organics were washed with brine, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with pentane:ethyl acetate 75:25 to yield the title product, 3.1g.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.65 (t, 3H), 1.33 (q, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.94 (t, 2H). MS APCI+ m/z 333, $[MH]^+$

Preparation 58

Methyl 5,7-dichloro-1-(2-ethoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

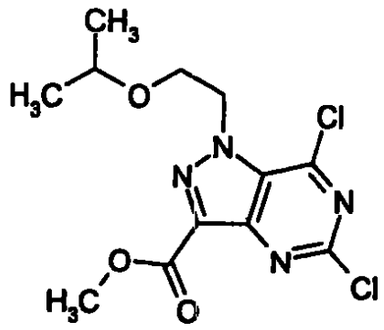


Phosphorous oxychloride (934μL, 10.0mmol) and tetraethylammonium chloride (195mg, 1.50mmol) were added to a solution of the dione of preparation 48 (140mg, 0.50mmol) in propionitrile (5mL) and the reaction mixture refluxed for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the crude product 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: 1.05 (t, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 5.00 (m, 2H). MS APCI+ m/z 319 $[MH]^+$

Preparation 59

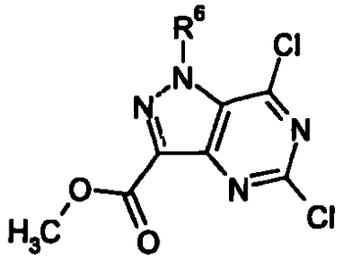
Methyl 5,7-dichloro-1-(2-isopropoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

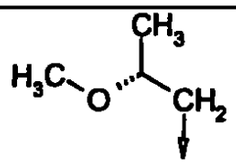
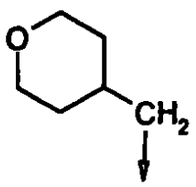
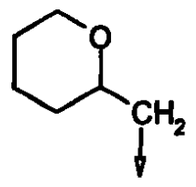


The dione of preparation 49 (2.37g, 8.00mmol) was suspended in acetonitrile (30mL) and the solution treated with phosphorous oxychloride (15mL, 160mmol) and tetraethyl ammonium chloride (3.97g, 24mmol). The reaction mixture was stirred at reflux for 18 hours. The reaction mixture was allowed to cool and then concentrated *in vacuo* before being partitioned between dichloromethane (300mL) and water (200mL). The dichloromethane 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 75:25 to yield the title product as a white solid, 1.54g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 0.96 (d, 6H), 3.43 (m, 1H), 3.86 (t, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.96 (t, 2H). MS ES+ m/z 355 $[MNa]^+$

The following compounds, of the general formula shown below, were prepared by a method similar to that described for preparation 59 using the appropriate dione of preparations 50, 51, 52, 54, 55 and 56.

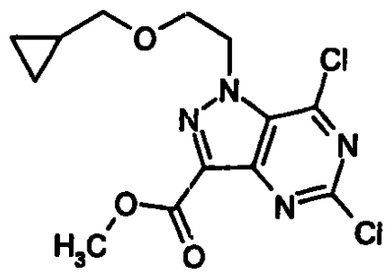


No.	R^6	Data
60	$-(CH_2)_2CH(CH_3)OCH_3$	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.18 (d, 3H), 2.00-2.15 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.90 (t, 2H). MS APCI+ m/z 333 $[MH]^+$
61	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 3.20 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.10 (s, 3H), 5.00 (t, 2H)
62		^{1}H NMR (CDCl$_3$, 400MHz) δ: 1.24 (d, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 4.94 (m, 1H). MS APCI+ m/z 319 $[MH]^+$
63	$-(CH_2)_2OCH_3$	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 3.25 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.98 (m, 2H). MS APCI+ m/z 305 $[MH]^+$
64		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.45 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.73 (s, 2H). MS APCI+ m/z 345 $[MH]^+$
65		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.34-1.60 (m, 4H), 1.66 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.67 (m, 1H), 4.96 (m, 1H). MS APCI+ m/z 345 $[MH]^+$

115

Preparation 66

Methyl 5,7-dichloro-1-(2-(cyclopropylmethoxy)ethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

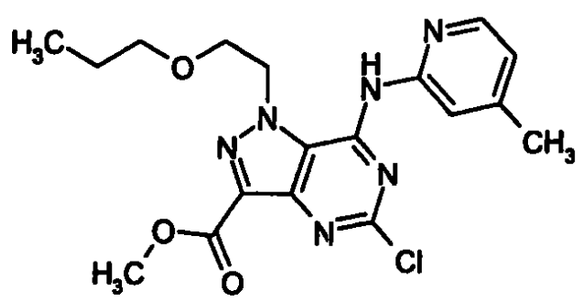


The dione of preparation 53 (2.52g, 8.17mmol) was suspended in acetonitrile (40mL) and the suspension treated with phosphorous oxychloride (15mL, 163.4mmol) and tetraethylammonium chloride (4.08g, 24.51mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 24 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue triturated with ether. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:ethyl acetate 50:50 to yield the title product as a colourless oil, 907mg.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.03 (m, 2H), 0.40 (m, 2H), 0.82 (m, 1H), 3.18 (d, 2H), 3.92 (t, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.99 (t, 2H). MS ES+ m/z 345 $[MH]^+$

Preparation 67

Methyl 5-chloro-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1-(2-propoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

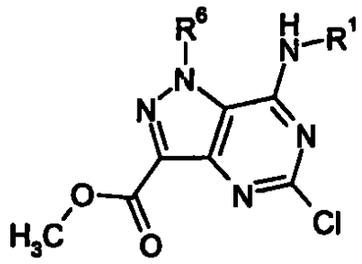


The dichloro compound of preparation 57 (400mg, 1.2mmol) and 2-amino-4-methylpyridine (649mg, 6.0mmol) were dissolved in dimethyl sulphoxide (5mL) and the reaction mixture stirred at 30°C for 1 hour. The reaction mixture was partitioned

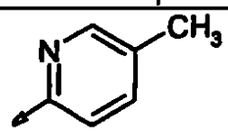
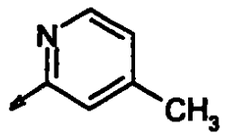
between dichloromethane and water and the aqueous layer extracted with dichloromethane (x2). The combined organics were washed with water (x2), aqueous citric acid and brine before being dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to yield the title product as a yellow solid, 800mg.

MS APCI+ m/z 405 $[MH]^+$

Preparations 68 to 71



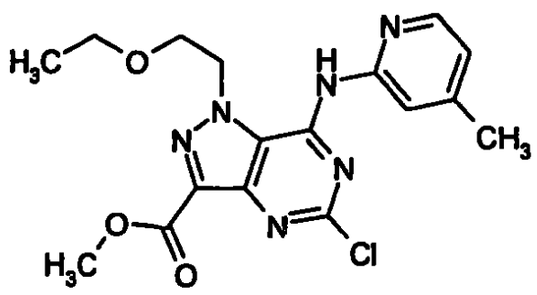
The following compounds of the general formula above were prepared by a method similar to that described for preparation 67 using the appropriate dichloro starting material of preparations 58 and 63, and the appropriate HNR^1R^2 amine.

No.		
68	R^1 =  ; R^6 = $-(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^1H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.01 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 3.88 (m, 5H), 4.96 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.20 (m, 1H). MS APCI+ m/z 391 $[MH]^+$	
69	R^1 =  ; R^6 = $-(CH_2)_2OCH_3$ ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 2.46 (s, 3H), 3.47 (m, 3H), 3.95 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 5.01 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 8.16 (m, 1H). MS APCI+ m/z 377 $[MH]^+$	

70	R^1 =  ; R^6 = $-(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.16 (t, 3H), 1.85 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 3.58 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.64 (m, 1H), 4.79 (t, 2H). MS APCI+ m/z 354 $[MH]^+$
71	R^1 =  ; R^6 = $-(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.73 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), 1.19 (t, 3H), 2.99 (m, 1H), 3.53 (q, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.74 (t, 2H). MS APCI+ m/z 340 $[MH]^+$

Preparation 72

Methyl 5-chloro-1-(2-ethoxyethyl)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

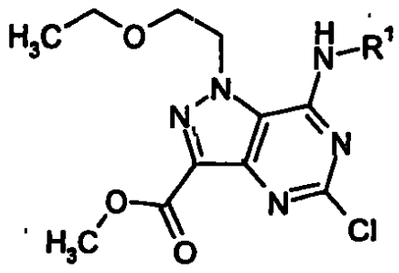


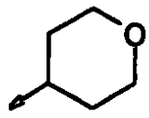
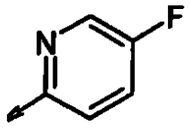
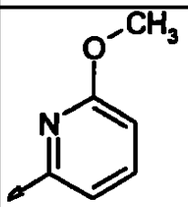
The dichloro compound of preparation 58 (1.98g, 6.20mmol) was dissolved in dimethyl sulphoxide (10mL) and the solution treated with 2-amino-4-methylpyridine (1.34g, 12.4mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was partitioned between dichloromethane (300mL) and water (500mL) and the dichloromethane layer separated. The organic phase was washed with water (3x100mL), 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 98:2. The crude product was triturated with ether (50mL), filtered and concentrated *in vacuo* to yield the title product, 1.2g.

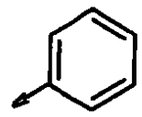
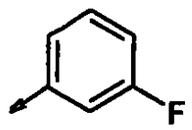
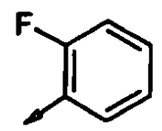
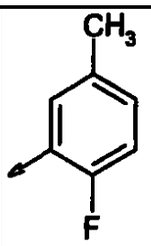
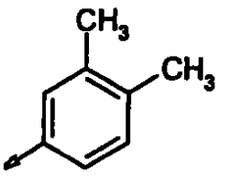
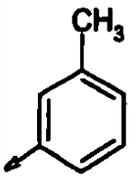
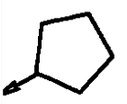
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.06 (t, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.06 (s, 3H), 5.05 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.50 (m, 1H). MS APCI+ m/z 391 $[MH]^+$

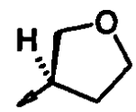
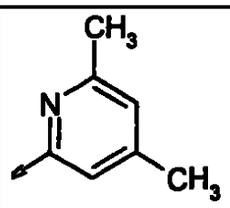
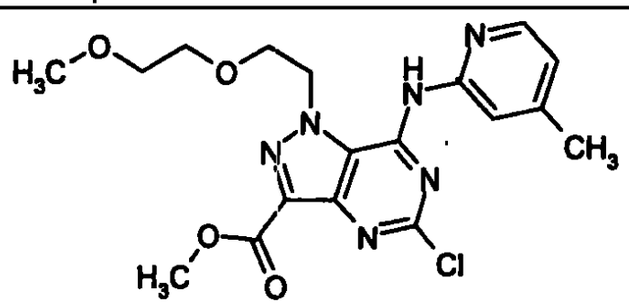
Preparations 73 to 85

The following compounds, of the general formula shown below, were prepared by a method similar to that described for preparation 72 using the appropriate HNR1R2 amine and the appropriate dichloro compound of preparations 58 and 61.



No.	R^1	Data
73		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.14 (t, 3H), 1.72 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.91 (t, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.02 (m, 2H), 4.40 (s, 3H), 4.79 (t, 2H)
74		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.21 (t, 3H), 3.68 (q, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.89 (t, 2H), 7.55 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.50 (m, 1H). MS APCI+ m/z 395 $[MH]^+$
75		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.24 (t, 3H), 3.71 (q, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.02 (t, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.90 (t, 2H), 6.54 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.95 (d, 1H). MS APCI+ m/z 407 $[MH]^+$

76		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.21 (t, 3H), 3.67 (q, 2H), 4.06 (t, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.86 (t, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.71 (d, 2H). MS APCI+ m/z 376 $[MH]^+$
77		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.21 (t, 3H), 3.68 (q, 2H), 4.06 (t, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.87 (t, 2H), 6.86 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.66 (m, 1H). MS APCI+ m/z 394 $[MH]^+$
78		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 3.62 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.88 (t, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 8.42 (t, 1H), 9.49 (m, 1H). MS APCI+ m/z 394 $[MH]^+$
79		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.09 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.86 (t, 2H), 6.94 (m, 1H), 7.04 (t, 1H), 8.21 (d, 1H), 9.42 (m, 1H). MS APCI+ m/z 408 $[MH]^+$
80		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.84 (t, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 9.31 (s, 1H). MS APCI+ m/z 404 $[MH]^+$
81		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.13 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.02 (t, 2H), 4.93 (t, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.61 (d, 1H). MS APCI+ m/z 390 $[MH]^+$
82		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 3.56 (q, 2H), 3.93 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.47 (m, 1H), 4.67 (t, 2H), 7.35 (d, 1H). MS ES+ m/z 368 $[MH]^+$

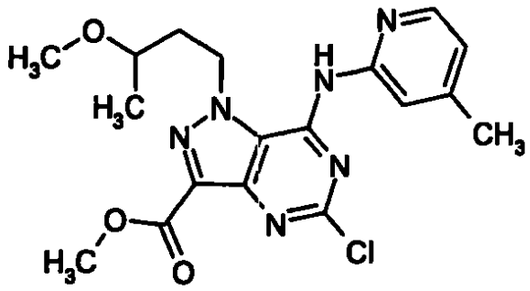
83		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.13 (t, 3H), 2.04 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 3.56 (q, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.79 (m, 2H). MS ES+ m/z 356 $[MH]^+$
84		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.03 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.43 (m, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.87 (m, 5H), 4.96 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.65 (m, 1H). MS APCI+ m/z 405 $[MH]^+$
85		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 2.50 (m, 3H), 3.40 (m, 3H), 3.70 (m, 2H), 4.10 (m, 7H), 5.10 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 8.18 (m, 1H). MS APCI- m/z 419 $[M-H]^-$

- Preparation 73 used tetrahydropyran-4-ylamine (WO 98/08855, Pg. 17, e.g. 3) as the HNR^1R^2 amine
- Preparation 75 used 6-methoxy-pyridin-2-ylamine (US 01/0047013, pg. 3, example 2) as the HNR^1R^2 amine
- Preparation 83 used (3*R*)-tetrahydrofuran-3-ylamine tosylate as the HNR^1R^2 amine with 1eq of N-ethyldiisopropylamine.

121

Preparation 86

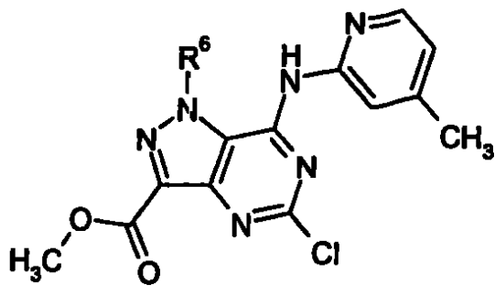
Methyl 5-chloro-1-(3-methoxybutyl)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

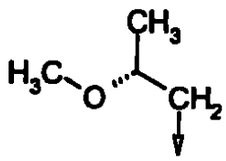
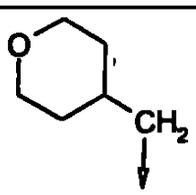
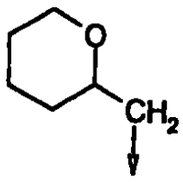


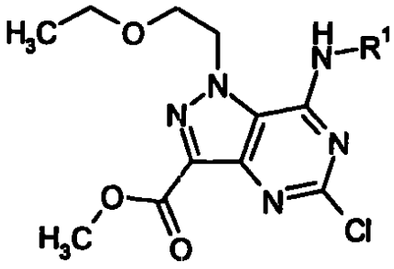
The dichloro compound of preparation 60 (700mg, 2.11mmol) and 4-methylpyridin-2-ylamine (1.14g, 10.54mmol) were dissolved in dimethyl sulphoxide (10mL) and the reaction mixture heated to 30°C under nitrogen for 3 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue taken up in dichloromethane (100mL) and water (150mL). The layers were separated and the aqueous layer washed with dichloromethane (50mL). The organics were combined, washed with water (100mL) and citric acid (50mL) solution, 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 99:1 to yield the title product as a yellow solid, 330mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.20 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.00 (m, 2H), 6.90 (m,1 H), 7.30 (m, 1H), 8.00 (m, 1H)
MS ES+ m/z 405 $[MH]^+$

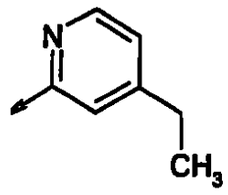
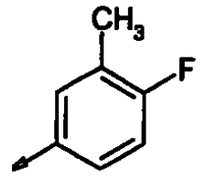
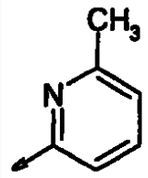
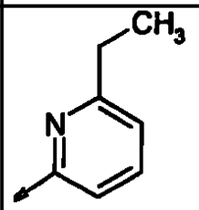
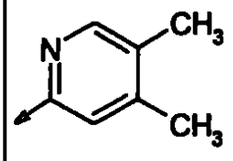
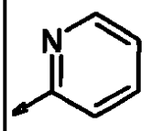
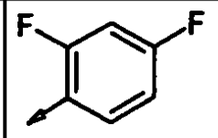
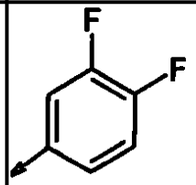
The following compounds, of the general formula shown below, were prepared by a method similar to that described for preparation 86 using the appropriate HNR^1R^2 amine and dichloro compound of preparations 58, 59, 62, 64 and 65.

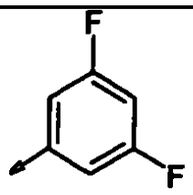
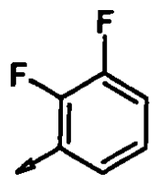
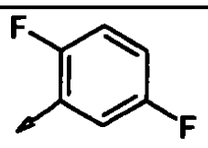


No.	R^6	Data
87	$-(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.94 (d, 6H), 2.62 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.95 (t, 2H), 4.07 (s, 3H), 5.24 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.84 (m, 1H). MS ES+ m/z 427 $[MNa]^+$
88		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.12 (d, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 4.82 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). MS ES+ m/z 391 $[MH]^+$
89		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.36 (m, 4H), 2.14 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.79 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.20 (d, 1H). MS APCI+ m/z 417 $[MH]^+$
90		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.24 (m, 1H), 1.45 (m, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 4.83 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.25 (m, 1H). MS APCI+ m/z 417 $[MH]^+$



No.	R^1	Data

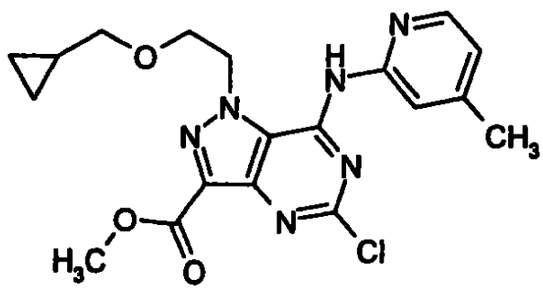
91		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.81 (q, 2H), 3.50 (q, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.98 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 13.50 (m, 1H). MS APCI- m/z 403 $[M-H]^-$
92		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.94 (t, 3H), 2.06 (s, 3H), 3.42 (q, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.97 (t, 2H), 6.73 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.46 (m, 1H). MS APCI- m/z 408 $[M-H]^-$
93		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.26 (t, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.67 (q, 2H), 4.05 (t, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.89 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 8.20 (d, 1H), 10.19 (s, 1H). MS APCI+ m/z 391 $[MH]^+$
94		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.81 (q, 2H), 3.50 (q, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.98 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 13.50 (m, 1H). MS APCI1 m/z 403 $[M-H]^-$
95		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.16 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.91 (t, 2H), 8.04 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 10.05 (m, 1H). MS APCI+ m/z 405 $[MH]^+$
96		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.22 (t, 3H), 3.70 (q, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.90 (t, 2H), 7.08 (t, 1H), 7.79 (t, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 10.22 (m, 1H). MS APCI+ m/z 377 $[MH]^+$
97		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 3.61 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.89 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 9.40 (m, 1H)
98		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 3.67 (q, 2H), 4.05 (m, 5H), 4.83 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 9.50 (s, 1H)

99		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 3.70 (q, 2H), 4.10 (m, 5H), 4.85 (m, 2H), 6.61 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 9.65 (s, 1H)
100		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 3.62 (q, 2H), 4.01 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.90 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 9.58 (s, 1H). MS APCI+ m/z 412 $[MH]^+$
101		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 3.61 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.88 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 9.60 (s, 1H)

- Preparation 95 was prepared using 2-amino-4,5-dimethylpyridine (J. Het. Chem., 1981, 18 (8), 1613-1618, page 1616 as the HNR^1R^2 amine.

Preparation 102

Methyl 5-chloro-1-(2-(cyclopropylmethoxy)ethyl)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4.3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



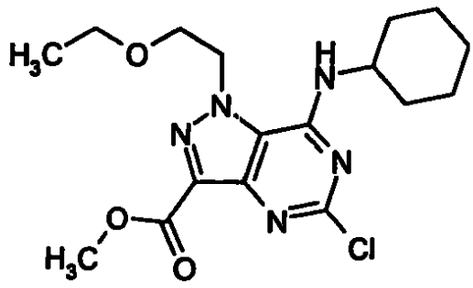
The dichloro compound of preparation 66 (900mg, 2.61mmol) was dissolved in dimethyl sulphoxide (10mL) and the solution treated with 4-methylpyridin-2-ylamine (1.13g, 10.46mmol). The reaction mixture was then stirred at 35°C in an oil bath for 1 hour. The reaction mixture was allowed to cool and treated with water to induce precipitation of a solid. The crude product was filtered off and dried *in vacuo* at 50°C for 18 hours. The mother liquors were extracted with dichloromethane (2x50mL) and then concentrated *in vacuo*. The combined solids were purified by column

chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol 100:0 to 98:2. The crude product was then re-purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:ethyl acetate 70:30 to yield the title product, 160mg.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.05 (d, 2H), 0.27 (m, 2H), 0.92 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.38 (d, 2H), 4.02 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 5.08 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.18 (m, 1H). MS ES+ m/z 439 $[MNa]^+$

Preparation 103

Methyl 5-chloro-7-(cyclohexyl)amino-1-(2-ethoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



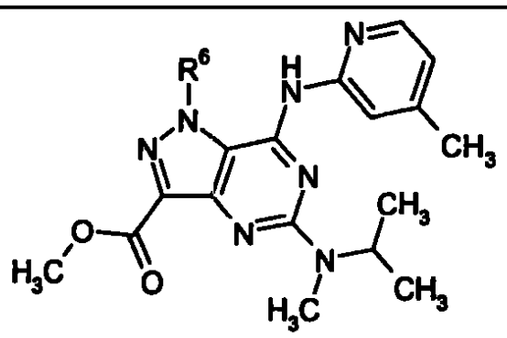
The dichloro compound of preparation 58 (2.50g, 7.84mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (10mL) and the solution treated dropwise with a solution of cyclohexylamine (4.48mL, 39.20mmol) whilst being cooled on an ice bath. The reaction mixture was stirred for 15 minutes at room temperature. The reaction mixture was diluted with water (50mL) and ethyl acetate (50mL) and the reaction mixture stirred for 1 hour. The solid present was collected by filtration, washed with water and dried *in vacuo*. The ethyl acetate layer was separated and washed with water, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with ether to yield further solid. A total of 2.25g of the desired product was collected.

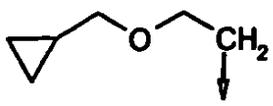
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.18 (t, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.53-1.75 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 3.76 (q, 2H), 3.92 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.12 (m, 1H), 4.70 (t, 2H), 7.20 (d, 1H). MS ES+ m/z 382 $[MH]^+$

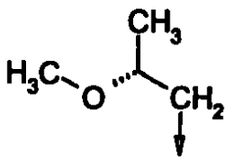
Preparations 104 to 117

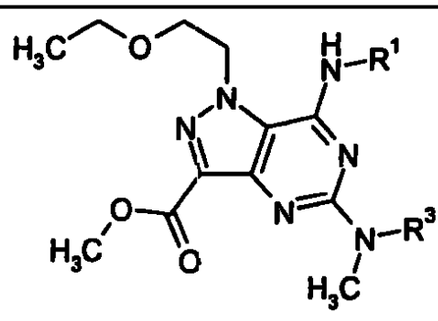
The appropriate monochloro compound (1eq), the appropriate HNR^3R^4 amine (3-5eq), N-ethyldiisopropylamine (5eq) and tetraethylammonium fluoride hydrate (1eq) were dissolved in 1-methyl-2-pyrrolidinone (5.3mL.mmol^{-1}) and the reaction vessel sealed and heated in a microwave oven for 45 minutes. The reaction mixture was allowed cool to room temperature before being partitioned between ethyl acetate (50mL) and water (50mL). The organic layer was washed with water (25mL), dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:ethyl acetate 50:50 to yield the desired product.

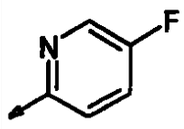
The monochloro compounds of preparations 73, 74, 75, 76, 77, 81, 86, 87, 88, 92, 97 and 102 were used.

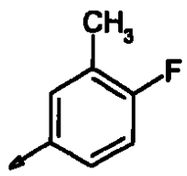
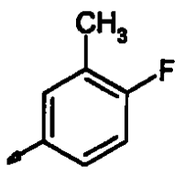
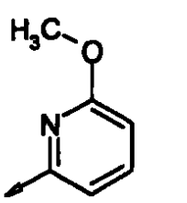
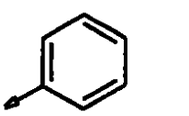
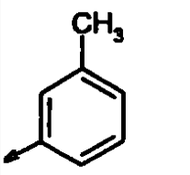
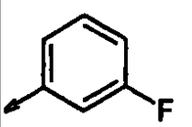


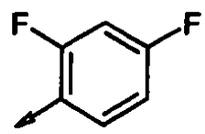
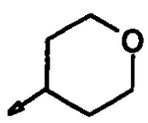
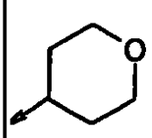
No.	R^6	Data
104		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.03 (m, 2H), 0.24 (m, 2H), 0.96 (m, 1H), 1.25 (d, 6H), 2.40 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.38 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 4.81 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.31 (s, 1H). MS ES+ m/z 454 $[MH]^+$

105		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.24 (m, 6H), 1.32 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.22 (s, 1H). MS APCI+ m/z 428 $[MH]^+$
106	$-(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.07 (d, 6H), 1.25 (d, 6H), 2.37 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.94 (m, 2H), 4.76 (t, 2H), 5.16 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.32 (s, 1H). MS ES+ m/z 442 $[MH]^+$
107	$-(CH_2)_2CH(CH_3)OCH_3$	^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.05 (m, 3H), 1.18-1.25 (m, 8H), 2.35 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.30 (m, 1H) 3.80 (s, 3H), 4.65 (m, 2H), 5.02 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 9.20 (m, 1H). MS ES+ m/z 442 $[MH]^+$



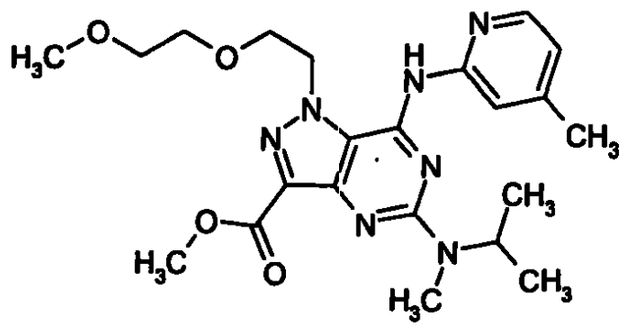
No.	R^1	R^3	Data
108		$-CH(CH_3)_2$	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 1.23 (d, 6H), 3.07 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 4.80 (t, 2H), 5.10 (m, 1H), 7.64 (t, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.32 (d, 1H). MS APCI- m/z 430 $[M-H]^-$

109		-CH(CH$_3$)$_2$	^{1}H NMR (CD$_3$OD, 400MHz) δ: 1.14 (t, 3H), 1.22 (d, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.63 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.98 (t, 2H), 4.79 (t, 2H), 5.08 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.68 (m, 1H). MS ES+ m/z 445 [MH]$^+$
110		-CH$_2$CH$_3$	^{1}H NMR (CD$_3$OD, 400MHz) δ: 1.15 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.70 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 4.80 (t, 2H), 7.01 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.67 (m, 1H). MS APCI+ m/z 431 [MH]$^+$
111		-CH(CH$_3$)$_2$	^{1}H NMR (CD$_3$OD, 400MHz) δ: 1.15 (t, 3H), 1.23 (d, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.98 (q, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.78 (t, 2H), 5.01 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.82 (d, 1H). MS APCI+ m/z 444 [MH]$^+$
112		-CH(CH$_3$)$_2$	^{1}H NMR (CD$_3$OD, 400MHz) δ: 1.15 (t, 3H), 1.23 (d, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 4.79 (t, 2H), 5.11 (m, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.71 (d, 2H). MS APCI+ m/z 413 [MH]$^+$
113		-CH(CH$_3$)$_2$	^{1}H NMR (CD$_3$OD, 400MHz) δ: 1.16 (t, 3H), 1.22 (d, 6H), 2.37 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.45 (q, 2H), 3.98 (t, 3H), 4.00 (t, 2H), 4.79 (t, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.65 (s, 1H). MS APCI+ m/z 427 [MH]$^+$
114		-CH(CH$_3$)$_2$	^{1}H NMR (CD$_3$OD, 400MHz) δ: 1.15 (t, 3H), 1.25 (d, 6H), 3.07 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.00 (t, 3H), 4.80 (t, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.44

			(m, 1H), 7.78 (m, 1H). MS APCI+ m/z 431 [MH]$^+$
115		-CH(CH$_3$)$_2$	^{1}H NMR (CDCl$_3$, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.18 (d, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.78 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 8.18 (m, 1H), 8.90 (s, 1H). . MS APCI+ m/z 449 [MH]$^+$
116		-CH(CH$_3$)$_2$	^{1}H NMR (CD$_3$OD, 400MHz) δ: 1.15 (t, 3H), 1.20 (d, 6H), 1.69 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.56 (m, 4H), 3.88 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.66 (t, 2H), 5.12 (m, 1H). MS ES+ m/z 421 [MH]$^+$
117		-CH$_3$	^{1}H NMR (CD$_3$OD, 400MHz) δ: 1.15 (t, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 3.19 (s, 6H), 3.54 (m, 4H), 3.88 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.00 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.65 (t, 2H). MS ES+ m/z 393 [MH]$^+$

Preparation 118

Methyl 5-(*N*-isopropyl-*N*-methylamino)-1-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]-7-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



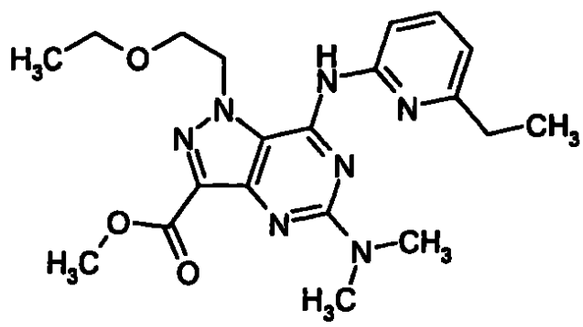
The monochloro compound of preparation 85 (150mg, 0.36mmol), N-ethyldiisopropylamine (186µL, 1.07mmol) and N-methyl-isopropylamine (50µL,

.0.43mmol) were dissolved in dimethyl sulphoxide (1.5mL) and the reaction mixture stirred at 120°C for 18 hours. Additional N-methyl-isopropylamine (62µL, 0.36mmol) was added and the reaction stirred at 120°C for a further 4 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue taken up in a mixture of dichloromethane (50mL) and water (100mL). The two layers were separated and the aqueous layer washed with dichloromethane (50mL). The organics were combined and washed with water (2x50mL) before being dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol 95:5 to yield the title product as a yellow oil, 65mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.25 (d, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.93 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 4.78 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.25 (m, 1H). MS APCI+ m/z 458 $[MH]^+$

Preparation 119

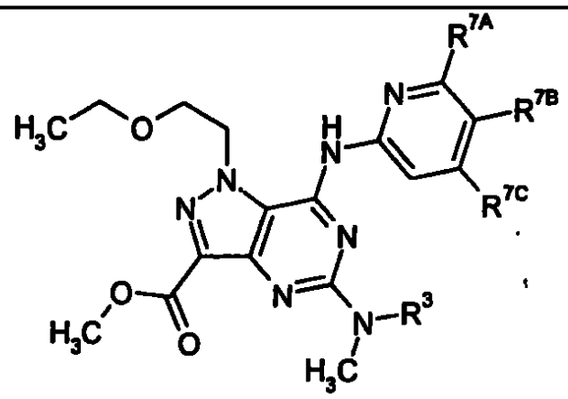
Methyl 5-(dimethylamino)-1-(2-ethoxyethyl)-7-(6-ethylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

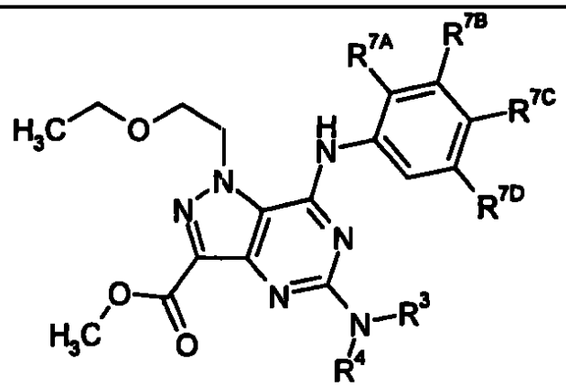


A solution of the monochloro compound of preparation 94 (200mg, 0.50mmol) and N-ethyldiisopropylamine (172µL, 0.99mmol) in dimethyl sulphoxide (2mL) was treated with a 5.6M solution of dimethylamine in ethanol (180µL, 1.0mmol) and the reaction mixture stirred at 120°C for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue taken up in ether (100mL) and washed with water (50mL). The aqueous was extracted with ether (25mL) and the combined organics washed with water (2x100mL) and brine (50mL), 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. The crude product was recrystallised from ethanol to yield the title product.
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.30 (m, 6H), 2.76 (q, 2H), 3.30 (s, 6H), 3.70 (q, 2H), 4.01 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.80 (t, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 9.80 (s, 1H). MS APCI- m/z 412 [M-H]$^-$

The following compounds, of the general formula shown below, were prepared by a method similar to that described for preparation 119 using the appropriate HNR^3R^4 amine and monochloro compound of preparations 72, 78, 79, 80, 92, 94, 96, 97, 98, 99, 100 and 101.

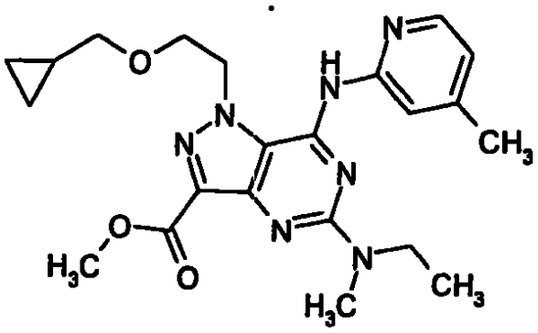
No.	
120	R^3 = -CH_2CH_3; R^{7A} = H; R^{7B} = H; R^{7C} = -CH_3 ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 3.79 (q, 2H), 3.96 (m, 5H), 4.79 (t, 2H), 6.98 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.37 (s, 1H). MS APCI+ m/z 414 [MH]$^+$
121	R^3 = -$CH(CH_3)_2$; R^{7A} = H; R^{7B} = H; R^{7C} = -CH_3 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.16 (t, 3H), 1.24 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.77 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 8.18 (q, 1H), 8.24 (s, 1H). MS APCI+ m/z 426 [MH]$^+$
122	R^3 = -CH_2CH_3; R^{7A} = -CH_2CH_3; R^{7B} = H; R^{7C} = -CH_3 ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.20 (m, 6H), 1.30 (t, 3H), 2.78 (q, 2H),

	3.21 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.78 (q, 2H), 3.97 (m, 5H), 4.81 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.20 (d, 1H). MS APCI- m/z 426 $[M-H]^-$
123	R^3 = -$CH(CH_3)_2$; R^{7A} = H; R^{7B} = H; R^{7C} = H ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 1.25 (d, 6H), 3.12 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.79 (t, 2H), 5.15 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.68 (t, 1H), 8.33 (t, 2H), 9.81 (m, 1H). MS APCI+ m/z 414 $[MH]^+$
	
124	R^3 = -$CH(CH_3)_2$; R^4 = -CH_3; R^{7A} = H; R^{7B} = F; R^{7C} = F; R^{7D} = H ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 1.22 (d, 6H), 3.10 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 4.00 (m, 5H), 4.78 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 9.10 (s, 1H). MS APCI+ m/z 449 $[MH]^+$
125	R^3 = -$CH(CH_3)_2$; R^4 = -CH_3; R^{7A} = H; R^{7B} = F; R^{7C} = H; R^{7D} = F ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 1.22 (d, 6H), 3.10 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 4.00 (m, 5H), 4.78 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.50 (t, 1H), 7.30 (m, 2H), 9.30 (s, 1H). MS APCI+ m/z 449 $[MH]^+$
126	R^3 = -$CH(CH_3)_2$; R^4 = -CH_3; R^{7A} = F; R^{7B} = H; R^{7C} = H; R^{7D} = F ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.20 (d, 6H), 3.12 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.78 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 9.20 (m, 1H). MS APCI- m/z 447 $[M-H]^-$
127	R^3 = -$CH(CH_3)_2$; R^4 = -CH_3; R^{7A} = F; R^{7B} = F; R^{7C} = H; R^{7D} = H ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.18 (d, 6H), 3.07 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 3.92 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.78 (m, 2H), 5.05 (m, 1H),

	6.82 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 8.00 (m, 1H). MS APCI- m/z 447 $[M-H]^-$
128	R^3 = $-CH_2CH_3$; R^4 = $-CH_2CH_3$; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$; R^{7C} = F; R^{7D} = H ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.20 (m, 9H), 2.30 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.70 (m, 4H), 4.00 (m, 5H), 4.75 (t, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.60 (m, 1H). MS APCI- m/z 443 $[M-H]^-$
129	R^3 = $-CH_3$; R^4 = $-CH_3$; R^{7A} = F; R^{7B} = H; R^{7C} = H; R^{7D} = $-CH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.26 (s, 6H), 3.59 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.77 (t, 2H), 6.84 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 9.00 (s, 1H). MS APCI+ m/z 417 $[MH]^+$
130	R^3 = $-CH_2CH_3$; R^4 = $-CH_3$; R^{7A} = F; R^{7B} = H; R^{7C} = H; R^{7D} = $-CH_3$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.59 (q, 2H), 3.63 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.76 (t, 2H), 6.82 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.98 (s, 1H). . MS APCI+ m/z 431 $[MH]^+$
131	R^3 = $-CH_3$; R^4 = $-CH_3$; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$; R^{7C} = $-CH_3$; R^{7D} = H ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.19 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.26 (s, 6H), 3.62 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.74 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.90 (s, 1H). MS APCI+ m/z 413 $[MH]^+$
132	R^3 = $-CH_2CH_3$; R^4 = $-CH_3$; R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$; R^{7C} = $-CH_3$; R^{7D} = H ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.17 (t, 3H), 1.23 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 3.74 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.74 (t, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.89 (s, 1H). MS APCI+ m/z 427 $[MH]^+$
133	R^3 = $-CH(CH_3)_2$; R^4 = $-CH_3$; R^{7A} = F; R^{7B} = H; R^{7C} = H; R^{7D} = H ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.21 (d, 6H), 3.08 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.78 (t, 2H), 5.01 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 8.29 (t, 1H), 9.01 (m, 1H). MS APCI+ m/z 431 $[MH]^+$

Preparation 134

Methyl 1-(2-(cyclopropylmethoxy)ethyl)-5-(*N*-ethyl-*N*-methyl-amino)-7-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

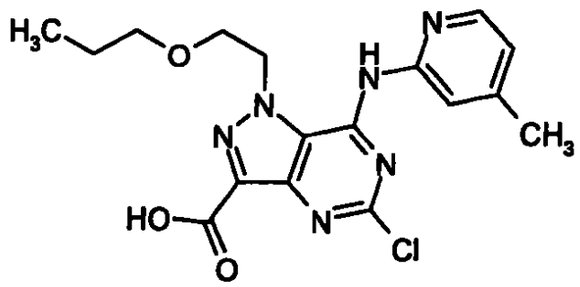


A solution of the chloro compound of preparation 102 (40mg, 0.096mmol) and N-ethyldiisopropylamine (83µL, 0.48mmol) in dimethyl sulphoxide (2mL) was treated with N-methylethylamine (41µL, 0.48mmol) and the reaction mixture stirred at 120°C for 18 hours. The reaction mixture was allowed to cool and partitioned between water (25mL) and ethyl acetate (25mL). The organic layer was washed with water (25mL), dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate to yield the title product.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.02 (m, 2H), 0.23 (m, 2H), 0.95 (m, 1H), 1.24 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.35 (d, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.98 (t, 2H), 4.79 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.32 (s, 1H). MS ES+ m/z 462 $[MNa]^+$

Preparation 135

5-Chloro-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1-(2-propoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid

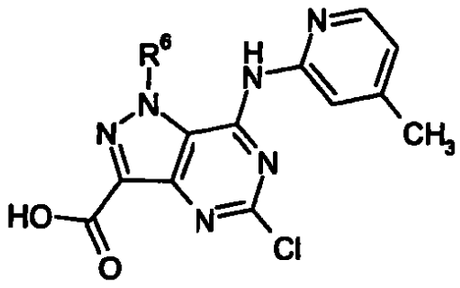


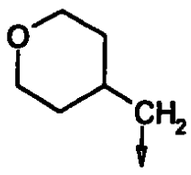
The ester of preparation 67 (500mg, 1.24mmol) was dissolved in dioxan (5mL) and the solution treated with a 1M aqueous solution of sodium hydroxide (6.20mL,

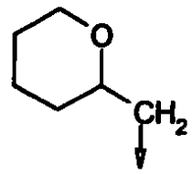
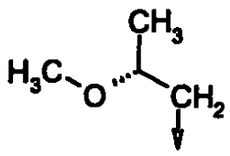
6.2mmol). The reaction mixture was then stirred for 18 hours at room temperature. The reaction mixture was treated with 1M citric acid solution (10mL) and a yellow precipitate formed. The mixture was stirred for 15 minutes before being filtered and the solid product dried *in vacuo* to yield the title product, 360mg.

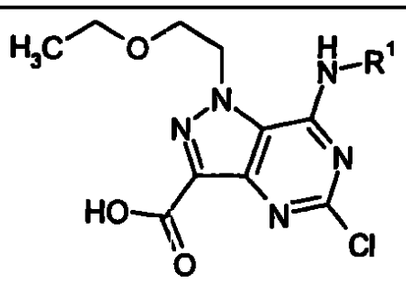
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.73 (t, 3H), 1.52 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 3.51 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 5.05 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 8.14 (m, 1H). MS APCI+ m/z 391 $[MH]^+$

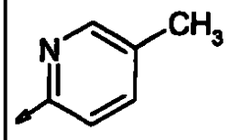
The following compounds were prepared by a method similar to that described for preparation 135 using the appropriate ester of preparations 68, 69, 70, 71, 72, 80, 82, 83, 84, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93 and 103

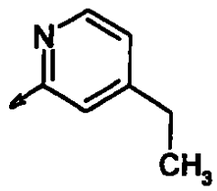
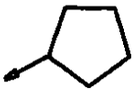
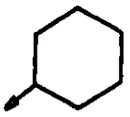
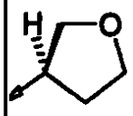
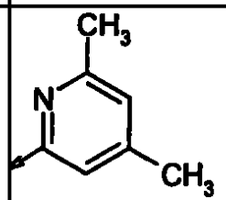


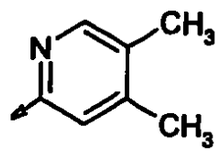
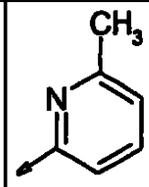
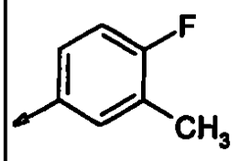
No.	R^6	Data
137	$-(CH_2)_2OCH_2CH_3$	^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 4.84 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.16 (m, 1H). MS ES- m/z 375 $[M-H]^-$
138		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.32 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.76 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.30 (s, 1H). MS APCI+ m/z 403 $[MH]^+$

139		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.22 (m, 1H), 1.42 (m, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 8.20 (m, 1H). MS APCI+ m/z 403 $[MH]^+$
149	$-(CH_2)_2OCH_3$	^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 2.21 (s, 3H), 3.25 (m, 3H), 3.82 (m, 2H), 4.96 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.17 (m, 1H). MS ES- m/z 361 $[M-H]^-$
150	$-(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$	^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.93 (d, 6H), 2.38 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 4.89 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.23 (m, 1H). MS ES- m/z 389 $[M-H]^-$
151		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.13 (d, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 4.80 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.27 (d, 1H). MS ES+ m/z 377 $[MH]^+$



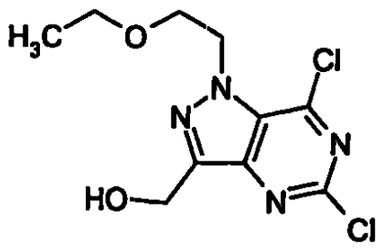
No.	R^1	Data
136		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.03 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.88 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.17 (m, 1H). MS ES- m/z 375 $[M-H]^-$

140		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.02 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 2.66 (q, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.92 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.20 (m, 1H) . MS ES- m/z 389 [M-H]$^-$
141		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.63 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.97 (t, 3H), 2.94 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 4.77 (m, 2H), 7.80 (m, 1H) . MS ES- m/z 324 [M-H]$^-$
142		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.99 (t, 3H), 1.77 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.81 (m 2H), 6.72 (m, 1H) . MS ES- m/z 338 [M-H]$^-$
143		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 1.58 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.79 (m, 2H), 7.44 (m, 1H) . MS ES- m/z 352 [M-H]$^-$
144		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.38 (m, 4H), 1.62 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.72 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.73 (m, 2H), 7.26 (d, 1H). MS ES- m/z 366 [M-H]$^-$
145		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 1.96 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 3.61 (q, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.04 (m, 2H), 4.75 (t, 2H), 4.85 (m, 1H), 7.70 (m, 1H)
146		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 5.01 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.94 (m, 1H). . MS ES- m/z 389 [M-H]$^-$

147		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.08 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.99 (t, 2H), 7.95 (m, 1H), 8.00 (s, 1H). MS APCI+ m/z 391 $[MH]^+$
148		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.08 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.52 (q, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.92 (t, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.94 (d, 1H). MS APCI+ m/z 377 $[MH]^+$
152		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.95 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.45 (q, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.04 (t, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.51 (m, 2H), 9.35 (s, 1H). MS APCI- m/z 392 $[MNa]^+$

Preparation 153

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



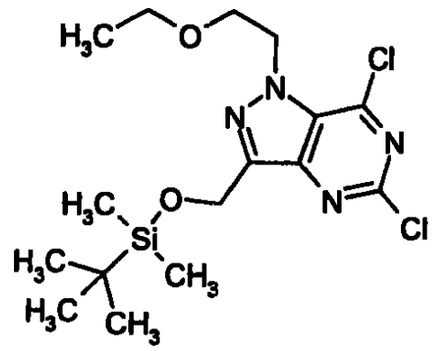
The dichloro compound of preparation 58 (2.4g, 7.52mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (60mL) and the solution cooled to -78°C. Diisobutylaluminium hydride (37.6mL, 37.6mmol) in tetrahydrofuran (20mL) was added dropwise over 10 minutes and the reaction mixture stirred at -78°C for 10 minutes and then at -10°C for 1 hour. The reaction mixture was cooled to -78°C, quenched with ammonium chloride solution (25mL) and allowed to return to room temperature. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (200mL) and water (100mL) and the solution filtered through Arbocel®, washing through with dichloromethane (3x100mL). The organic phase was separated, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography

on silica gel eluting with dichloromethane:methanol 99:1 to yield the title product, 1.67g.

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.08 (t, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.90 (m, 2H), 5.10 (s, 2H). MS APCI+ m/z 291 $[MH]^+$

Preparation 154

3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-5,7-dichloro-1-(2-ethoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine

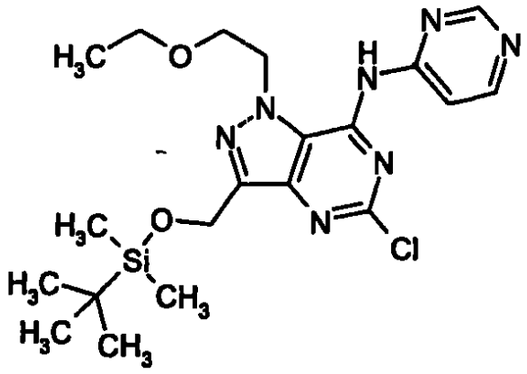


The alcohol of preparation 153 (1.32g, 4.53mmol) was dissolved in dichloromethane (25mL) and the solution treated with imidazole (339mg, 4.98mmol) and then *tert*-butyldimethylsilyl chloride (750mg, 4.98mmol). The reaction mixture was then stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (200mL) and washed with 10% potassium carbonate solution (100mL). The organic phase was dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol 99:1 to yield the title product, 1.56g.

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.00 (s, 6H), 0.78 (s, 9H), 0.93 (t, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.71 (t, 2H), 4.72 (m, 2H), 4.94 (s, 2H). MS APCI+ m/z 405 $[MH]^+$

Preparation 155

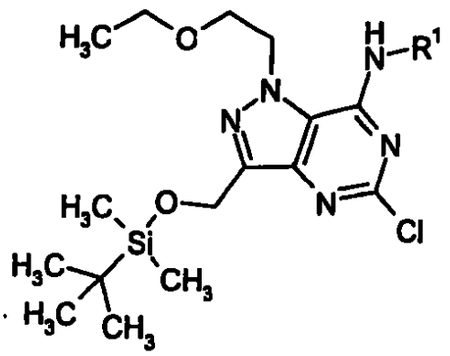
N-[3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-5-chloro-1-(2-ethoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-yl]pyrimidin-4-ylamine

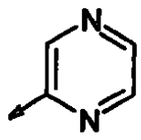
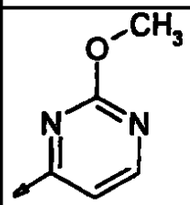
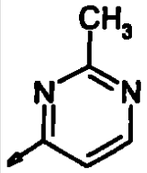
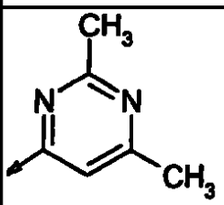


Pyrimidin-4-ylamine (1.10g, 11.55mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (30mL) and the solution treated with sodium hexamethyldisilazide (2.12g, 11.55mmol) and stirred at room temperature for 20 minutes. The solution was then treated with a solution of the dichloro compound of preparation 154 (1.56g, 3.85mmol) in tetrahydrofuran (10mL) and the reaction mixture stirred for 90 minutes at room temperature. The reaction mixture was quenched with ammonium chloride solution (100mL) and extracted with dichloromethane (200mL). The organic phase was separated, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol 97:3 to yield the title product, 830mg.

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.00 (s, 6H), 0.77 (s, 9H), 1.08 (t, 3H), 3.54 (m, 4H), 4.63 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 8.33 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.77 (s, 1H)
MS APCI+ m/z 464 $[MH]^+$

The following compounds, of the general formula shown below, were prepared by a method similar to that described for preparation 155 using the appropriate HNR^1R^2 amine.

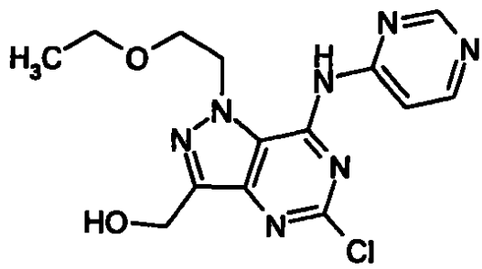


No.	R^1	Data
156		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.18 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.21 (t, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.97 (m, 2H), 4.80 (m, 2H), 5.06 (m, 2H), 8.30 (m, 2H), 9.77 (m, 1H), 10.17 (m, 1H)
157		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.20 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 1.25 (q, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.78 (t, 2H), 5.05 (s, 2H), 8.05 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 10.30 (s, 1H). MS APCI+ m/z 494 $[MH]^+$
158		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.00 (s, 6H), 0.77 (s, 9H), 1.13 (t, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.53 (q, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.62 (t, 2H), 4.89 (s, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.12 (s, 1H). MS ES+ m/z 478 $[MH]^+$
159		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.10 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 1.38 (t, 3H), 2.42 (s, 6H), 3.65 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.79 (t, 2h), 5.10 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 10.18 (s, 1H). MS APCI+ m/z 492 $[MH]^+$

- Preparation 157 used the amine of preparation 6 as the HNR^1R^2 amine.
- Preparation 158 used 2-methylpyrimidin-4-ylamine (J. Het. Chem, 1987, 24, 1377-1380) as the HNR^1R^2 amine.

Preparation 160

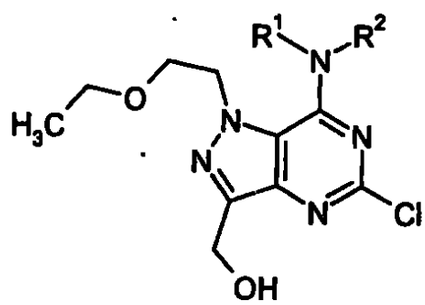
[5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-7-(pyrimidin-4-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-3-yl]methanol



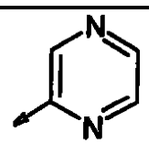
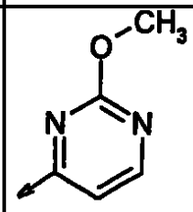
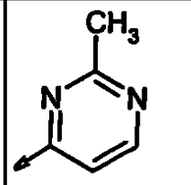
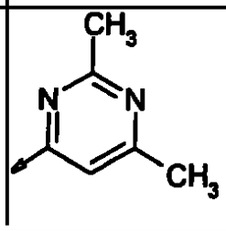
The protected alcohol of preparation 155 (815mg, 1.76mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (40mL) and the solution treated with a 1M solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (8.63mL, 8.63mmol). The reaction mixture was stirred for 90 minutes at room temperature and was then treated with additional tetrabutylammonium fluoride solution (4.32mL) and stirred for another hour. The reaction mixture was diluted with water (50mL) and the aqueous extracted with ethyl acetate (3x50mL). The combined organics were dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol 99:1 to 95:5 to yield the title product, 1.25g.

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.26 (t, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 4.76 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 8.51 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.99 (s, 1H). MS APCI+ m/z 350 $[MH]^+$

The following compounds, of the general formula shown below, were prepared by a method similar to that described for preparation 160 using the appropriate protected alcohol of preparations 156, 157, 158 and 159.

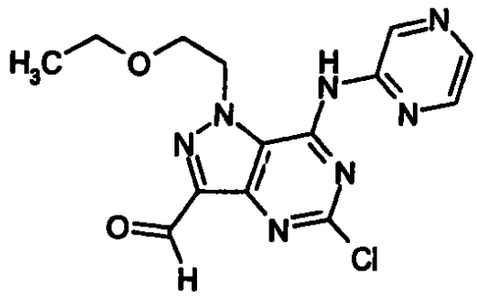


No.	R^1	Data

161		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.22 (t, 3H), 3.66 (m, 2H) 3.98 (m, 2H), 4.80 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 8.34 (m, 2H), 9.80 (m, 1H), 10.22 (m, 1H)
162		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.65 (t, 2H), 4.78 (t, 2H), 5.48 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 10.42 (s, 1H). MS APCI- m/z 378 $[M-H]^-$
163		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.56 (q, 2H), 3.85, 4.69 (d, 2H), 4.79 (t, 2H), 5.33 (t, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.60 (d, 1H). MS ES+ m/z 364 $[MH]^+$
164		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.10 (m, 3H), 2.38 (s, 6H), 3.43 (q, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.70 (t, 2H), 5.35 (t, 1H), 6.98 (s, 1H), 10.44 (s, 1H). MS APCI+ m/z 378 $[MH]^+$

Preparation 165

5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-7-(pyrazin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carbaldehyde

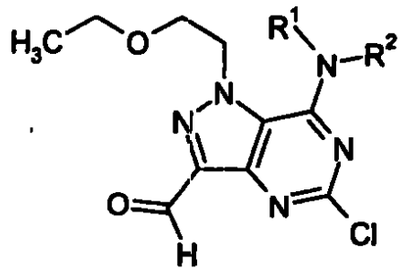


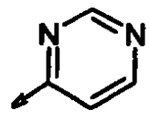
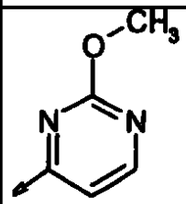
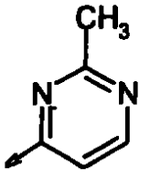
The alcohol of preparation 161 (251mg, 0.72mmol) was dissolved in dichloromethane (12mL) and the solution cooled to 0°C in an ice bath. 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3 (1H)-one (Dess-Martin periodinane, 456mg, 1.08mmol) was added and the reaction mixture stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was treated with a saturated solution of sodium thiosulphate in water (7.8mL) and then with saturated sodium hydrogencarbonate

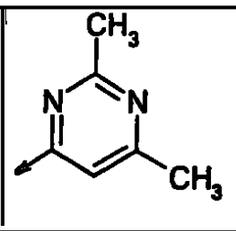
solution (7.8mL) and ether (7.8mL). The mixture was stirred at room temperature for 15 minutes, the organic phase separated and the aqueous extracted with dichloromethane (x3). The organics were combined, dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol 99:1 to yield the title product, 200mg.

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.22 (t, 3H), 3.69 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 4.92 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 9.77 (m, 1H), 10.35 (m, 1H)

The following compounds, of the general formula shown below, were prepared by a method similar to that described for preparation 165 using the appropriate alcohol of preparations 160, 162, 163, 164.

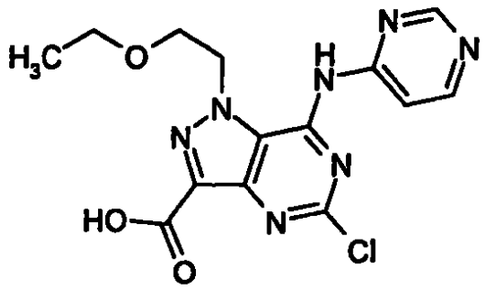


No.	R'	Data
166		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.23 (t, 3H), 3.72 (q, 2H), 4.06 (t, 2H), 4.93 (m, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.37 (s, 1H)
167		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.25 (t, 3H), 3.70 (q, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.90 (t, 2H), 8.05 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 10.48 (m, 2H). MS APCI- m/z 376 [M-H]$^-$
168		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.98 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.43 (q, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.93 (t, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 10.08 (s, 1H). MS ES- m/z 360 [M-H]$^-$

169		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.30 (m, 3H), 2.60 (s, 6H), 3.70 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.90 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.35 (s, 1H). MS APCI- m/z 374 [M-H]$^-$

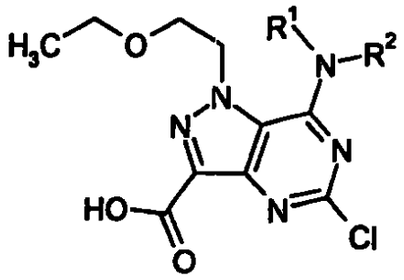
Preparation 170

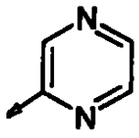
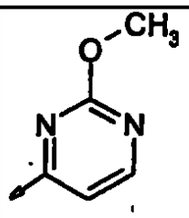
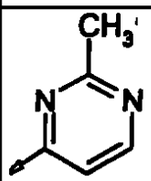
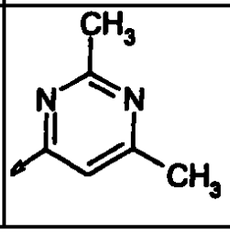
5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-7-(pyrimidin-4-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid



The aldehyde of preparation 166 (220mg, 0.63mmol) was dissolved in *tert*-butanol (40mL) and the solution treated with a 2M solution of 2-methylbut-2-ene in tetrahydrofuran (44mL). The solution was stirred at room temperature and then treated dropwise with a solution of sodium chlorite (683mg, 7.59mmol) and sodium dihydrogen orthophosphate (699mg, 5.82mmol) in water (8mL) over 5 minutes. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. Water (40mL) and dichloromethane (40mL) were added to the reaction mixture and the phases separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x40mL) and the aqueous was then acidified to pH 3 and extracted once more with dichloromethane (2x40mL). The organics were combined, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with first dichloromethane:methanol 97:3 and then dichloromethane:methanol:acetic acid 85:15:1 to yield the title product, 194mg. ^{1}HNMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 3.68 (m, 2H), 4.01 (t, 2H), 4.92 (t, 2H), 8.42 (m, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.87 (m, 1H). MS APCI+ m/z 364 [MH]$^+$

The following compounds, of the general formula shown below, were prepared by a method similar to that described for preparation 170 using the appropriate aldehyde of preparations 165, 167, 168, 169.

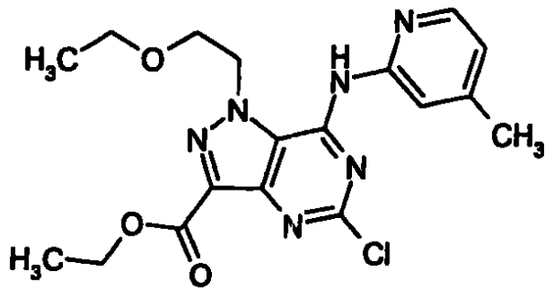


No.	NR^1R^2	Data
171		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.20 (m, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 4.96 (m, 2H), 8.36 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 9.60 (m, 1H). MS APCI+ m/z 364 $[MH]^+$
172		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.10 (m, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.90 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.90 (t, 2H), 7.80 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 10.52 (m, 1H). MS APCI- m/z 392 $[M-H]^-$
173		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.01 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.46 (q, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.84 (t, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.50 (d, 1H). MS ES- m/z 376 $[M-H]^-$
174		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.01 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.46 (q, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.75 (t, 2H), 7.00 (d, 1H),. MS ES- m/z 390 $[M-H]^-$

5

Preparation 175

Ethyl 5-chloro-1-(2-ethoxyethyl)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

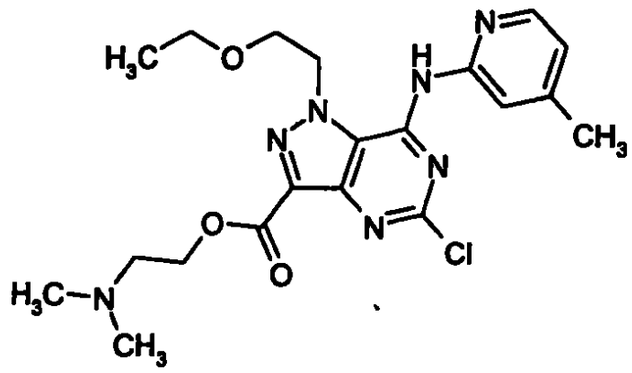


The carboxylic acid of preparation 137 (565mg, 1.5mmol) was suspended in 1-methyl-2-pyrrolidinone (5mL) and the solution treated with N-ethyldiisopropylamine (313µL, 1.8mmol) and N,N'-carbonyldiimidazole (364mg, 2.25mmol) and stirred for 30 minutes at room temperature. The solution was treated with sodium ethoxide (408mg, 6.0mmol) and the reaction mixture stirred for a further 30 minutes at room temperature. The reaction mixture was quenched with citric acid solution (5mL) and concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between dichloromethane (100mL) and water (50mL) and the organic phase separated, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with ethyl acetate (10mL) and dried *in vacuo* to yield the title product.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.96 (t, 3H), 1.32 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.44 (q, 2H), 3.86 (t, 2H), 4.36 (q, 2H), 4.93 (t, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.23 (d, 1H),
MS APCI+ m/z 405 $[MH]^+$

Preparation 176

2-(Dimethylamino)ethyl 5-chloro-1-(2-ethoxyethyl)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



The carboxylic acid of preparation 137 (282mg, 0.75mmol) was suspended in 1-methyl-2-pyrrolidinone (2.5mL) and the solution treated with N-ethyldiisopropylamine (157µL, 0.9mmol) and N,N'-carbonyldiimidazole (182mg, 1.13mmol) and stirred at room temperature for 30 minutes. The solution was treated with 2-(dimethylamino)ethanol (309µL, 3.0mmol) and 4-(N,N-dimethylamino)pyridine (12mg, 0.1mmol) and the reaction mixture heated to 50°C for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia 100:0:0 to 90:10:1 to yield the title product, 170mg.

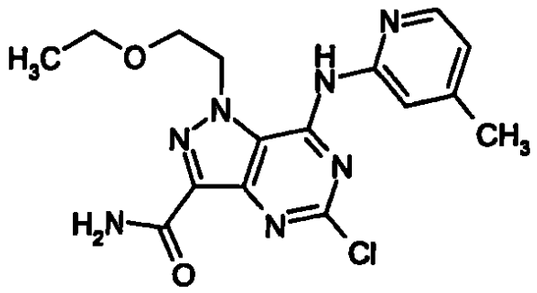
^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.08 (t, 3H), 2.40 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 5.01 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 8.12 (m, 1H).

MS APCI+ m/z 448 $[MH]^+$

149

Preparation 177

5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxamide

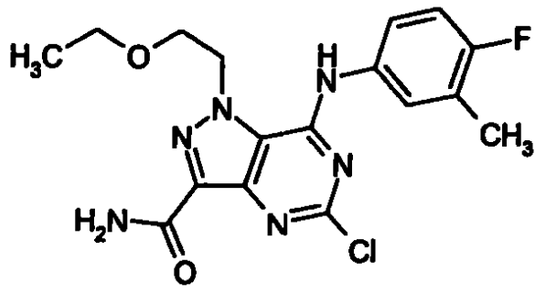


The carboxylic acid of preparation 137 (376mg, 1.0mmol) was added to a solution of *N*-[(dimethylamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]pyridin-1-yl-methylene]-*N*-methylmethanaminium hexafluorophosphate *N*-oxide (HATU, 380mg, 1.0mmol) and N-ethyldiisopropylamine (1mL, 5.6mmol) in *N*,N-dimethylformamide (15mL) The mixture was then treated with a saturated solution of ammonia in tetrahydrofuran (600μL) and the reaction mixture stirred at room temperature for 48 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between ethyl acetate (50mL) and water (50mL). The aqueous was extracted with ethyl acetate (2x50mL) and dichloromethane (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 dichloromethane:methanol 100:0 to 95:5 to yield the title product.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.17 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 4.01 (t, 2H), 4.92 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.22 (m, 1H). MS APCI+ m/z 376 $[MH]^+$

Preparation 178

5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-7-(4-fluoro-3-methylphenylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxamide



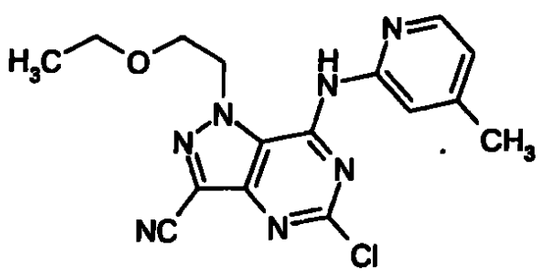
The title compound was prepared by a method similar to that described for preparation 177 using the carboxylic acid of preparation 152.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.96 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.45 (q, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.93 (m, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 9.37 (s, 1H)

MS APCI+ m/z 393 $[MH]^+$

Preparation 179

5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carbonitrile

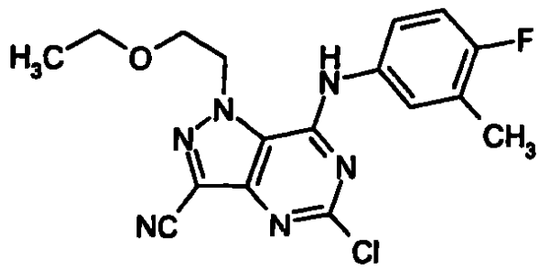


The amide of preparation 177 (140mg, 0.37mmol) was dissolved in a solution of trifluoroacetic anhydride (53μL, 0.37mmol) and pyridine (59mg, 0.75mmol) in tetrahydrofuran (5mL) and the reaction mixture stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane to yield the title product.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.09 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 5.00 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.08 (m, 1H). MS APCI+ m/z 358 $[MH]^+$

Preparation 180

5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-7-(4-fluoro-3-methylphenylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carbonitrile

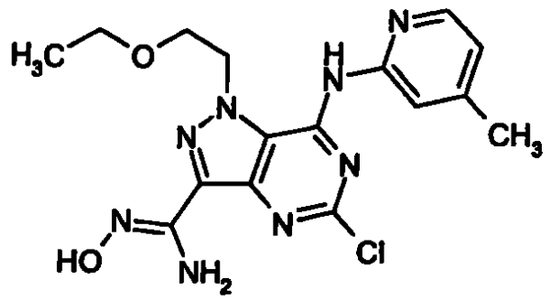


The title compound was prepared by a method similar to that described for preparation 179 using the amide of preparation 178.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.19 (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.68 (q, 2H), 4.04 (m, 2H), 4.80 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.56 (m, 2H), 9.37 (s, 1H). MS ES+ m/z 397 $[MNa]^+$

Preparation 181

5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-*N*-hydroxy-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxamidine

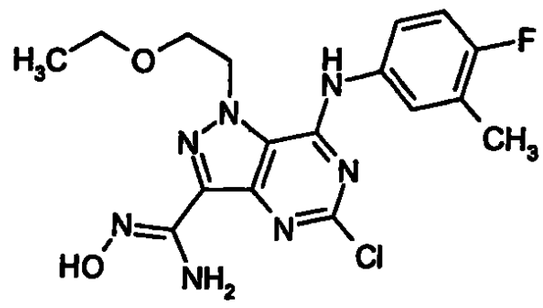


The nitrile of preparation 179 (100mg, 0.28mmol) was dissolved in a solution of hydroxylamine (23mg, 0.34mmol) in ethanol (2mL) and the solution treated with a 5M aqueous solution of sodium hydroxide (68μL, 0.34mmol). The reaction mixture was stirred at 50°C for 18 hours and then concentrated *in vacuo* to yield the title product.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.02 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.84 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.20 (m, 1H). MS ES+ m/z 358 $[MH]^+$

Preparation 182

5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-7-(4-fluoro-3-methylphenylamino)-*N*-hydroxy-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxamidine



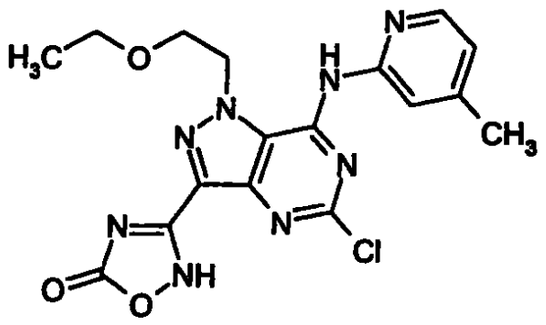
The title compound was prepared by a method similar to that described for preparation 181 using the nitrile of preparation 180.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.95 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.44 (d, 2H), 3.79 (m, 2H), 4.88 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.50 (m, 2H), 9.30 (m, 1H), 9.95 (s, 1H)

MS ES- m/z 406 $[M-H]^-$

Preparation 183

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

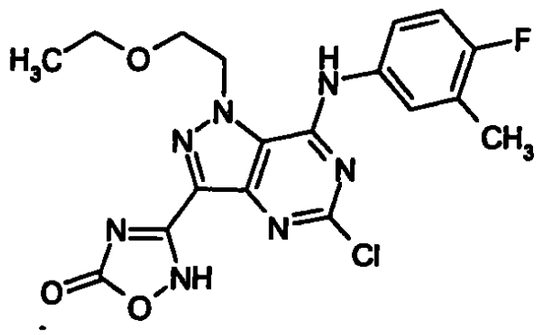


The product of preparation 181 (109mg, 0.28mmol) was dissolved in a solution of N,N'-carbonyldiimidazole (49mg, 0.30mmol) in N,N-dimethylformamide (2mL) and the reaction mixture stirred at 80°C for 2 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue triturated with acetone (3mL), filtered and recrystalised from acetonitrile to yield the title product.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.95 (t, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.17 (m, 1H). MS APCI+ m/z 417 $[MH]^+$

Preparation 184

3-[5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-7-(4-fluoro-3-methylphenylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-3-yl]-2*H*-1,2,4-oxadiazol-5-one

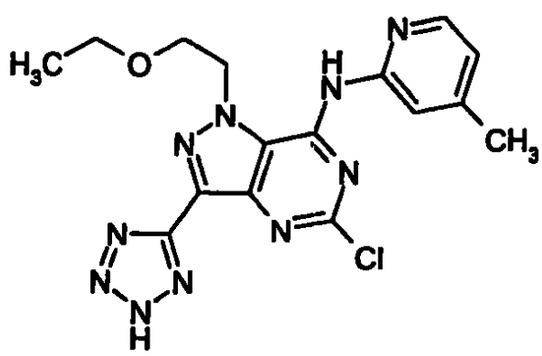


The title compound was prepared by a method similar to that described for preparation 183 using the product of preparation 182.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.96 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 4.97 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.50 (m, 2H), 9.40 (s, 1H). MS APCI+ m/z 434 [MH]$^+$

Preparation 185

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

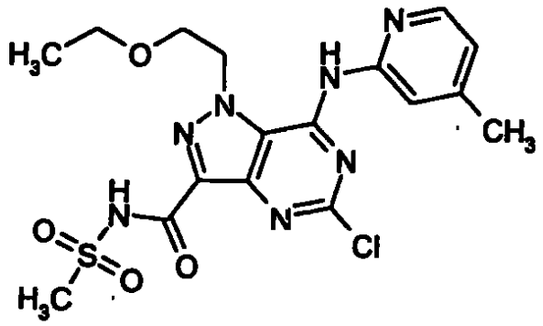


The nitrile of preparation 179 (100mg, 0.28mmol) was added to a solution of azidotributyltin (104mg, 0.32mmol) in dioxane (3mL) and the reaction mixture heated to reflux for 18 hours. The reaction mixture was treated with further azidotributyltin (104mg, 0.32mmol) and the reaction mixture heated to reflux for a further 18 hours. The reaction mixture was diluted with a 2M solution of hydrochloric acid in ether (20mL) and the mixture stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction

mixture was concentrated *in vacuo* and the residue adsorbed onto silica and purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:acetic acid 100:0:0 to 90:10:1 to yield the title product. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 4.05 (t, 2H), 5.09 (t, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.35 (d, 1H). MS APCI+ m/z 401 $[MH]^+$

Preparation 186

N-[5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carbonyl]methanesulfonamide



The carboxylic acid of preparation 137 (1.0g, 2.70mmol), methanesulphonamide (330mg, 3.5mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (660mg, 3.5mmol) and 4-dimethylaminopyridine (390mg, 3.5mmol) were dissolved in N,N-dimethylformamide (10mL) and the reaction mixture stirred at room temperature for 60 hours. Additional methanesulphonamide (165mg, 1.7mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (330 1.7mmol) and 4-dimethylaminopyridine (195 1.7mmol) were added and the reaction mixture stirred for a further 20 hours. Further methanesulphonamide (165 1.7mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (330 1.7mmol) and 4-dimethylaminopyridine (195 1.7mmol) were added and the reaction mixture stirred for a final 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between dichloromethane (25mL) and water (25mL). The organic phase was separated, washed with water (2x25mL), dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:acetic acid 100:0:0 to 96:3.5:0.5. The

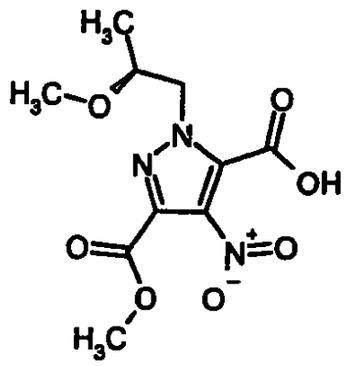
crude product was triturated in warm ethyl acetate (10mL) to yield the title product, 290mg.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.95 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.45 (d, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.95 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.25 (d, 1H)

MS ES- m/z 452 [M-H]$^-$

Preparation 187

3-(Methoxycarbonyl)-1-[(2*S*)-2-methoxypropyl]-4-nitro-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid



Diisopropyl azodicarboxylate (14.9mL, 76mmol) was added dropwise to a solution of dimethyl 4-nitropyrazole-3,5-dicarboxylate (15.73g, 69mmol), (*S*)-(+)-2-methoxypropanol (6.81g, 76mmol) and triphenylphosphine (19.9g, 76mmol) in tetrahydrofuran (220mL) with stirring under nitrogen, keeping the reaction temperature between 0°C and 10°C by cooling in an ice bath. Once addition was complete the reaction was allowed to stir at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residual oil re-dissolved in methanol (200mL). Potassium hydroxide (3.88g, 69mmol) was added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 18 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue suspended in water (50mL), and washed with dichloromethane (2x100mL). The aqueous solution was acidified to pH 1 using concentrated hydrochloric acid, and then extracted with dichloromethane (3x100mL). The combined organic extracts from extraction of the acidic solution were evaporated to dryness, then taken up in saturated aqueous sodium bicarbonate solution (100ml). The aqueous solution was washed sequentially with dichloromethane (100mL), and ethyl acetate (2x100ml), then acidified to pH1 with concentrated hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate

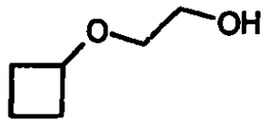
(3x100ml). The combined organic extracts from extraction of the acidic solution were dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure to afford the title compound as a yellow oil.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.05 (d, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.85 (d, 3H), 4.45-4.70 (m, 2H).

MS APCI+ m/z 288 $[MH]^+$

Preparation 188

2-(Cyclobutyloxy)ethanol

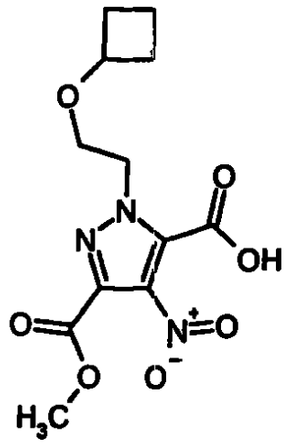


Butyl lithium (2.5M in hexanes, 61mL, 0.152mol) was added dropwise to an ice-cold solution of cyclobutanol (10g, 0.139mol) in tetrahydrofuran (250mL) so as to maintain the reaction temperature below 10°C. The mixture was then stirred for a further 2 hours at 5-10°C, and a solution of 1,3,2-dioxathiolane 2,2-dioxide (18.90g, 0.152mol) in tetrahydrofuran (50mL) was added dropwise so as to maintain the reaction temperature below 15°C. Once addition was complete the reaction was stirred for a further 3 hours at room temperature, water (3mL) followed by concentrated sulphuric acid (7.5mL) then added and the reaction stirred for an additional 18 hours. The reaction was carefully neutralised by the addition of solid sodium carbonate and sodium bicarbonate, and the mixture concentrated under reduced pressure at room temperature. The residue was diluted with water, saturated with sodium chloride added until saturation was achieved and the solution then extracted with ethyl acetate (4x100mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure at room temperature. The residual orange oil was purified by Kugelrohr distillation to afford the title compound, 7.7g. bp 70-80°C at 10mmHg.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.38-1.57 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.95 (m, 1H).

Preparation 189

1-[2-(Cyclobutyloxy)ethyl]-3-(methoxycarbonyl)-4-nitro-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid



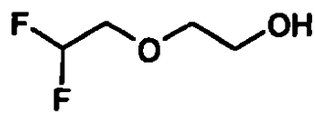
The title compound was obtained as a white solid from the alcohol from preparation 188 and dimethyl 4-nitropyrazole-3,5-dicarboxylate following a similar procedure to that described in preparation 187.

1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.38-1.50 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.90 (m, 4H), 4.78 (t, 2H), 9.68 (br s, 1H).

MS ES+ m/z 331 $[MNH_4]^+$

Preparation 190

2-(2,2-Difluoroethoxy)ethanol

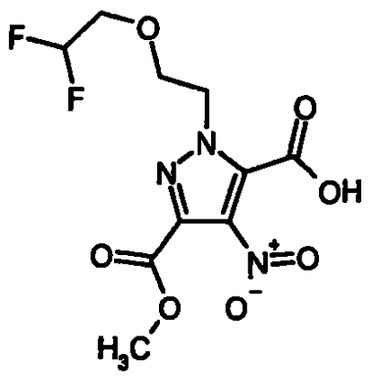


Tetra-butyl ammonium bromide (1.96g, 6.08mmol) was added portionwise to a solution of 2,2-difluoroethanol (25g, 304.9mmol) in triethylamine (45mL, 322.9mmol) and the mixture stirred for 5 minutes. Ethylene carbonate (29.53g, 335.3mmol) was added and the reaction mixture was heated at 100°C for 18 hours. The cooled mixture was then distilled under reduced pressure, and the distillate containing the desired product was redistilled at atmospheric pressure to provide the title compound as a yellow liquid, 4.95g (b.p.127-128°C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 2.04 (br s, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 5.70-6.02 (m, 1H).

Preparation 191

1-[2-(2,2-Difluoroethoxy)ethyl]-3-(methoxycarbonyl)-4-nitro-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid



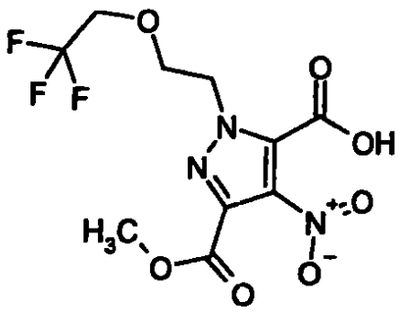
The title compound was obtained as a white solid, from the alcohol from preparation 190 and dimethyl 4-nitropyrazole-3,5-dicarboxylate, using a similar procedure to that described in preparation 187.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 3.61 (m, 2H), 3.92 (m, 5H), 4.80 (t, 2H), 5.60-5.88 (m, 1H).

MS ES+ m/z 324 $[MH]^+$

Preparation 192

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), 2,2,2-trifluoroethoxyethanol (Journal of Fluorine Chemistry (1992), 59(3), 387-96), (45.2g, 314mmol) and triphenylphosphine (96.15g, 366mmol) in tetrahydrofuran (650mL) with stirring under nitrogen, maintaining the reaction temperature between 0°C and 10°C by cooling in an ice

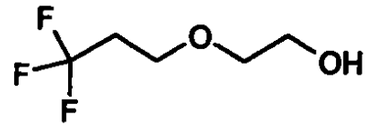
159

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 under reduced pressure and the residue was partitioned between water (600mL) and ethyl acetate (600mL). The aqueous layer was washed with ethyl acetate (2 x 200mL) and the aqueous phase then acidified with hydrochloric acid to pH1. The aqueous solution was extracted with ethyl acetate (3 x 400mL), the combined extracts were dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure to afford a colourless solid (52.86g, 59%). The product was a mixture of 3-methoxycarbonyl-4-nitro-1-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethylpyrazole-5-carboxylic acid (major) and 5-methoxycarbonyl-4-nitro-1-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethylpyrazole-3-carboxylic acid (minor) and was used directly for the next step.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 3.77 (q, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 4.84 (t, 2H).

Preparation 193

2-(3,3,3-Trifluoropropoxy)ethanol



n-Butyl lithium (39mL, 2.5M in hexanes, 97.5mmol) was added dropwise to an ice-cooled solution of 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (10g, 87.7mmol) in tetrahydrofuran (130mL), so as to maintain the temperature below 5°C, and once addition was complete the reaction was stirred for a further hour at 0°C.

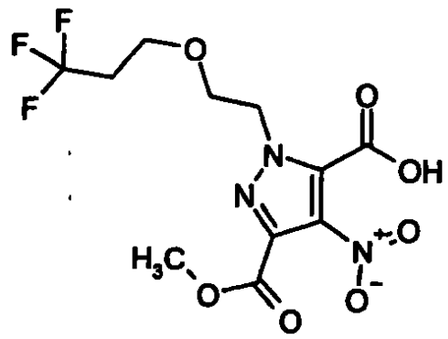
A solution of 1,3,2-dioxathiolane 2,2-dioxide (11.97g, 96.5mmol) in tetrahydrofuran (35mL) was then added dropwise so as to maintain the internal temperature below 5°C, and once addition was complete the reaction was stirred at room temperature for 18 hours. Water (2mL) followed by concentrated sulphuric acid (5mL) were added and the reaction stirred for a further 6 hours at room temperature. The

mixture was neutralised by the addition of sodium carbonate, then diluted with water (20mL) and the resulting solid filtered off and washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue suspended in brine and extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The residual gum was distilled under high vacuum to afford the title compound as a colourless liquid, 6.75g (b.p.57-80°C).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.38 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 3.69 (m, 4H).

Preparation 194

3-(Methoxycarbonyl)-4-nitro-1-[2-(3,3,3-trifluoropropoxy)ethyl]-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid



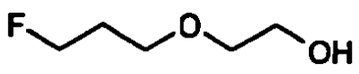
The title compound was obtained as a white solid, from the alcohol from preparation 193 and dimethyl 4-nitropyrazole-3,5-dicarboxylate, following the procedure described in preparation 187.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.39 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.69 (t, 2H).

MS ES+ m/z 356 $[MH]^+$

Preparation 195

2-(3-Fluoropropoxy)ethanol

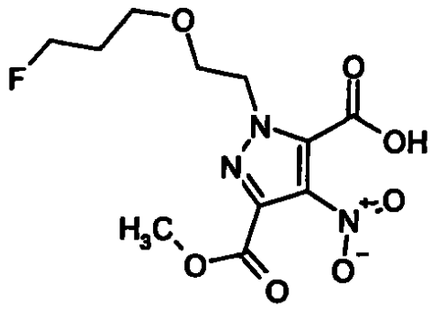


The title compound was obtained in 71% yield, from 3-fluoropropan-1-ol and 1,3,2-dioxathiolane 2,2-dioxide, following a similar procedure to that described in preparation 193.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.96 (m, 2H), 2.10 (bs, 1H), 3.58 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 4.50 (dd, 1H), 4.62 (dd, 1H).

Preparation 196

1-[2-(3-Fluoropropoxy)ethyl]-3-(methoxycarbonyl)-4-nitro-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid



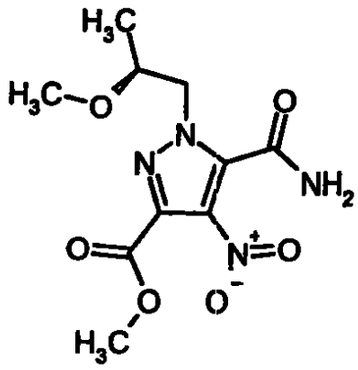
The title compound was obtained in 92% yield from dimethyl 4-nitropyrazole-3,5-dicarboxylate and the alcohol from preparation 195 following the procedure described in preparation 187.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.81-1.95 (m, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.38 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.82 (m, 2H).

MS ES+ m/z 320 $[MH]^+$

Preparation 197

Methyl 5-(aminocarbonyl)-1-[(2*S*)-2-methoxypropyl]-4-nitro-1*H*-pyrazole-3-carboxylate



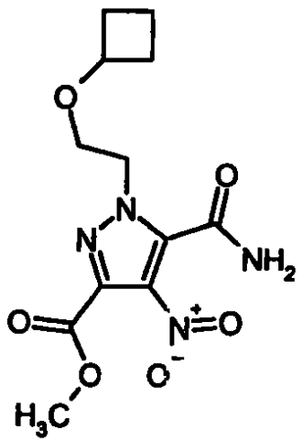
Oxalyl chloride (6.83mL, 78.3mmol) was added to a solution of the acid from preparation 187 (15g, 52.2mmol) in dichloromethane (250mL) at 0°C. N,N-Dimethylformamide (0.15mL) was added and the mixture was allowed to stir for 18 hours at room temperature. Tlc analysis (dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 95:5:1) showed starting material remaining, so additional oxalyl chloride (0.91mL, 10mmol) was added dropwise and the reaction stirred for a further 18 hours at room temperature. The solution was evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in tetrahydrofuran (250mL). The solution was cooled to 0°C, 0.88 ammonia (20mL) added dropwise, and once addition was complete, the reaction was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between dichloromethane (200mL) and water (50mL) and the layers separated. The aqueous solution was extracted with further dichloromethane (200mL), the organic solutions combined, dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to give the title compound as a white solid.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.25 (d, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.40-4.50 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.50 (s, 1H).

MS APCI+ m/z 287 $[MH]^+$

Preparation 198

Methyl 5-(aminocarbonyl)-1-[2-(cyclobutyloxy)ethyl]-4-nitro-1*H*-pyrazole-3-carboxylate



A solution of oxalyl chloride (6.71mL, 76.7mmol) in dichloromethane (30mL) was added slowly to a solution of the acid from preparation 189 (20g, 63.9mmol) and

N,N-dimethylformamide (0.28mL) in dichloromethane (140mL) with stirring and the mixture stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue azeotroped with dichloromethane (4x200mL) to give an orange oil that was dried *in vacuo*. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (170mL), the solution cooled to -78°C and concentrated aqueous ammonia (23.2 mL, 0.42mol) was added dropwise. Once addition was complete, the reaction was stirred for a further 2 hours at -78°C. The reaction was quenched by the addition of excess 6N hydrochloric acid (17mL) at -78°C. The mixture was allowed to warm to room temperature and the tetrahydrofuran was removed under reduced pressure. The resulting aqueous suspension was filtered, and the resulting solid washed with saturated sodium bicarbonate solution (2x50mL). The solid was then washed with water until the filtrate was neutral, then dried *in vacuo*.

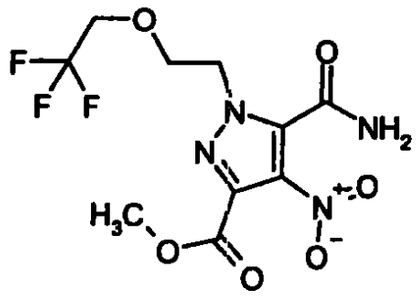
The solid was stirred for 1 hour in a solution of ether:methanol (10:1 by volume, at 5mL/g solid), then filtered and dried. The solid was then stirred in a solution of ether:methanol (5:1 by volume, 5mL/g solid), filtered and dried *in vacuo* to afford the title compound, 10.34g.

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.41-1.82 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.60 (t, 2H), 6.06 (br s, 1H), 7.54 (br s, 1H).

MS ES+ m/z 330 $[MNH_4]^+$

Preparation 199

Methyl 5-(aminocarbonyl)-4-nitro-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxylate



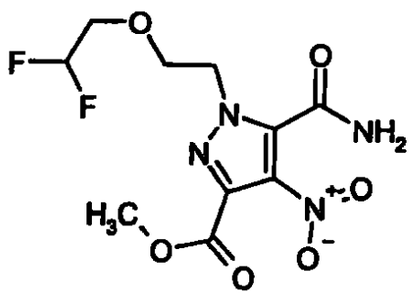
The carboxylic acid from preparation 192 (70.0g, 204mmol) was dissolved in a mixture of dichloromethane (1000mL) and N,N-dimethylformamide (1mL) under nitrogen at 20°C. Oxalyl chloride (25mL, 366mmol) was added dropwise with

stirring. The mixture was stirred for 16 hours then concentrated under reduced pressure. Three portions of dichloromethane (200mL) were added and evaporated sequentially to remove excess oxalyl chloride. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (1000mL) and cooled to -78°C. Concentrated aqueous 0.88 ammonia (70mL) was added dropwise maintaining the mixture at -78°C. After the addition was complete the mixture was stirred for 1hour, 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 under reduced pressure. The resulting cream-coloured solid was collected by filtration and washed with water (3 x 100mL) to give a colourless solid (47.01 g). Trituration of the solid with a mixture of diethyl ether and methanol (20:1, 20mL/g) gave the title compound as a colourless solid (40.0g, 61%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 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 200

Methyl 5-(aminocarbonyl)-1-[2-(2,2-difluoroethoxy)ethyl]-4-nitro-1*H*-pyrazole-3-carboxylate



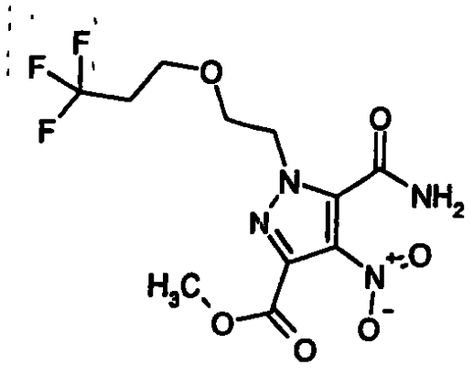
The title compound was obtained as a white solid from the compound from preparation 191, following the procedure described in preparation 199.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) 3.63 (m, 2H), 3.85 (m, 5H), 4.39 (t, 2H), 5.84-6.19 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.45 (s, 1H).

MS ES+ m/z 323 $[MH]^+$

Preparation 201

Methyl 5-(aminocarbonyl)-4-nitro-1-[2-(3,3,3-trifluoropropoxy)ethyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxylate



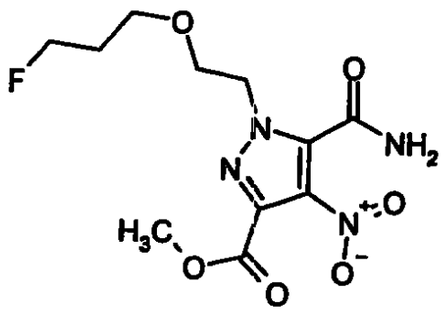
The title compound was obtained as a white solid from the acid from preparation 194, following a similar procedure to that described in preparation 199.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) 2.43 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.28 (m, 2H), 8.38 (m, 2H).

MS ES- m/z 353 [M-H]$^-$

Preparation 202

Methyl 5-(aminocarbonyl)-1-[2-(3-fluoropropoxy)ethyl]-4-nitro-1*H*-pyrazole-3-carboxylate



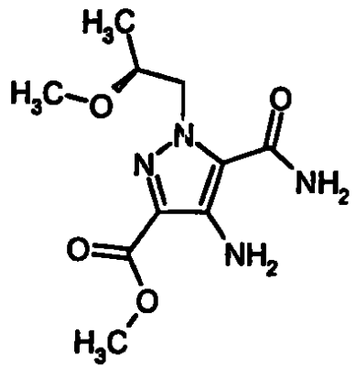
The title compound was obtained as a white solid from the acid from preparation 196, following a similar procedure to that described in preparation 199.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.83-1.99 (m, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.40 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.70 (t, 2H).

MS APCI+ 319 $[MH]^+$

Preparation 203

Methyl 4-amino-5-(aminocarbonyl)-1-[(2*S*)-2-methoxypropyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxylate

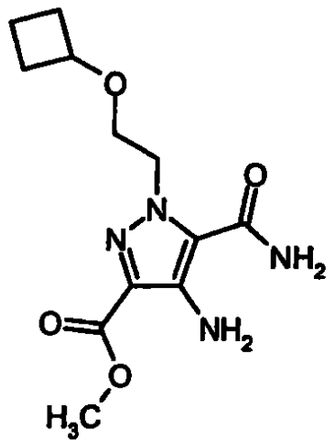


A solution of the compound from preparation 197 (7.1g, 25mmol) and palladium hydroxide (500mg) in methanol (200mL) was warmed to gentle reflux, and then ammonium formate (5.95g, 94mmol) added portionwise (care exotherm). Once the addition was complete the reaction was stirred under reflux for 18 hours under nitrogen. The cooled mixture was filtered through wet Arbocel®, and the filtrate evaporated under reduced pressure to give the title compound as a yellow oil, 5.4g. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 1.25 (d, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.90 (m, 4H), 4.21-4.50 (m, 2H).

MS APCI+ m/z 279 $[MNa]^+$

Preparation 204

Methyl 4-amino-5-(aminocarbonyl)-1-[2-(cyclobutyloxy)ethyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxylate



A solution of the compound from preparation 198 (10.34g, 33mmol) in methanol (400mL) was hydrogenated over 10% palladium on charcoal (Degussa 101 type, 2.1g) at 50psi H_2 and 50°C for 5 hours. The solution was filtered through Arbocel®

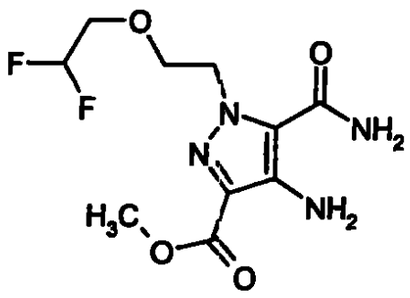
filter aid. The filtrate was concentrated under reduced pressure, to afford the title compound as a colourless liquid, 9.32g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 1.39-1.52 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.90 (m, 4H), 4.32-4.70 (m, 2H).

MS ES+ m/z 305 $[MNa]^+$

Preparation 205

Methyl 4-amino-5-(aminocarbonyl)-1-[2-(2,2-difluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxylate



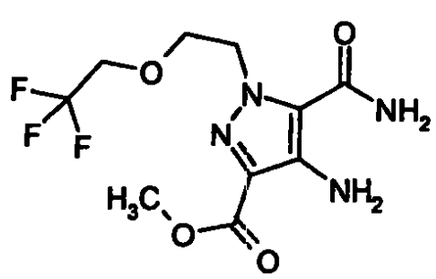
A mixture of the compound from preparation 200 (4.83g, 15mmol) and 10% palladium on charcoal (1.2g) in methanol (250mL) was hydrogenated at 3 Bar of hydrogen and room temperature for 24 hours. The mixture was warmed to 50°C, filtered through Arbocel®, washing through with warm methanol (500mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue azeotroped with acetonitrile to afford the title compound as a white solid, 3.8g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 3.68 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.03 (t, 2H), 4.61 (t, 2H), 5.61-5.96 (m, 1H), 6.20-6.39 (br s, 2H).

MS ES+ m/z 293 $[MH]^+$

Preparation 206

Methyl 4-amino-5-(aminocarbonyl)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxylate

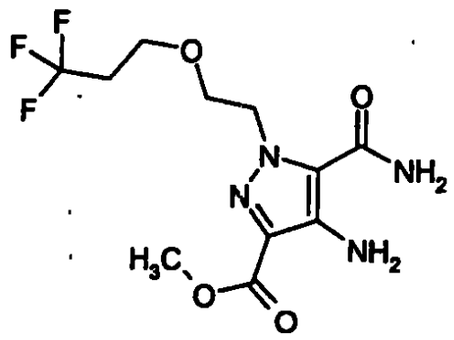


A solution of the compound from preparation 199 (40.0g, 118mmol) in methanol (640mL) was hydrogenated over 10% palladium on charcoal (10.0g) at 3 bar and 50°C for 3 hours. The hot solution was filtered through Arbocel® filter aid and the filter cake was washed with dichloromethane. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was kept under vacuum overnight at room temperature to provide the title product as an off-white solid, (34.2g, 94%).

^{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 207

Methyl 4-amino-5-(aminocarbonyl)-1-[2-(3,3,3-trifluoropropoxy)ethyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxylate



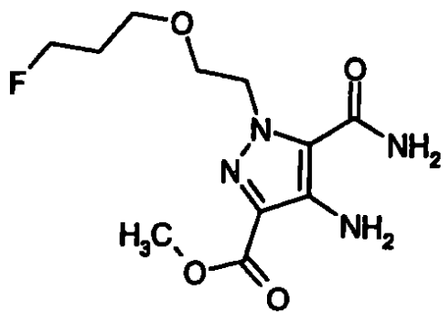
The title compound was obtained as an off-white solid, from the compound from preparation 201 following a similar procedure to that described in preparation 205.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 2.41 (m, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.49 (t, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.40 (s, 2H).

MS APCI+ m/z 325 $[MH]^+$

Preparation 208

Methyl 4-amino-5-(aminocarbonyl)-1-[2-(3-fluoropropoxy)ethyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxylate

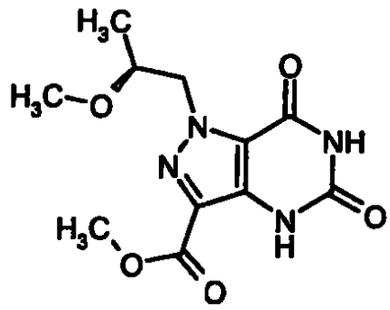


The title compound was prepared in quantitative yield from the compound from preparation 202, following the procedure described in preparation 206.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.83-1.99 (m, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.38 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.58 (m, 2H).

Preparation 209

Methyl 1-[(2*S*)-2-methoxypropyl]-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



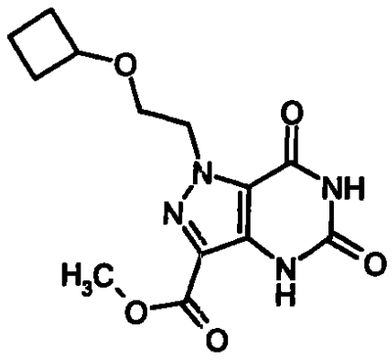
A mixture of the amine from preparation 203 (2.7g, 9.7mmol) and 1,1'-carbonyldiimidazole (1.89g, 11.7mmol) in N,N-dimethylformamide (80mL) was stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue dissolved in acetone. The mixture was sonicated for 30 minutes, and the resulting precipitate filtered off and dried. The filtrate was sonicated again, the precipitate was filtered, dried and combined to afford the title compound, 740mg.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 1.05 (m, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.75-3.85 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.40, 4.60 (2xm, 2H).

MS APCI+ 305 $[MNa]^+$

Preparation 210

Methyl 1-[2-(cyclobutyloxy)ethyl]-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

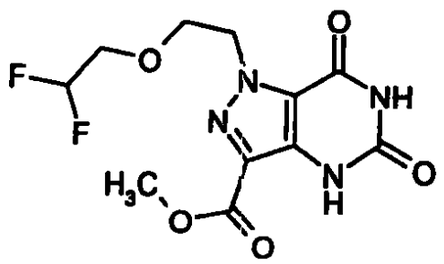


A solution of the amide from preparation 204 (9.32g, 33mmol) in acetonitrile (70mL) was added dropwise to a refluxing solution of 1,1'-carbonyldiimidazole (13.38g, 82.5mmol) in acetonitrile (230mL). The reaction was then stirred for a further 18 hours under reflux, and then cooled to 0°C. The resulting yellow precipitate was filtered off, washed with ice-cold acetonitrile and dried *in vacuo* to afford the title compound, 7.28g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.26-1.40 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 3.63 (t, 2H), 3.81 (m, 4H), 4.59 (t, 2H), 11.78 (br s, 1H), 11.38 (br s, 1H).
MS ES$^-$ m/z 307 $[M-H]^-$

Preparation 211

Methyl 1-[2-(2,2-difluoroethoxy)ethyl]-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



A solution of 1,1'-carbonyldiimidazole (3.16g, 19.5mmol) in acetonitrile (60mL) was added portionwise over 3 hours to a solution of the compound from preparation 205 (3.8g, 13.0mmol) in acetonitrile (150mL) stirring under reflux. The reaction was then stirred under reflux for a further 3 hours and allowd to cool. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue triturated with water, the

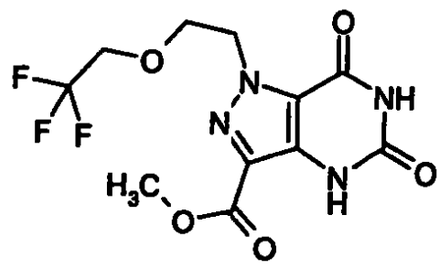
resulting solid filtered off, washed with water and dried *in vacuo* to afford the title compound as a pale grey solid, 3.17g.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz) δ: 3.61 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 5.99 (m, 1H), 10.78 (bs, 1H), 11.35 (bs, 1H).

MS ES+ m/z 318 $[MH]^+$

Preparation 212

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



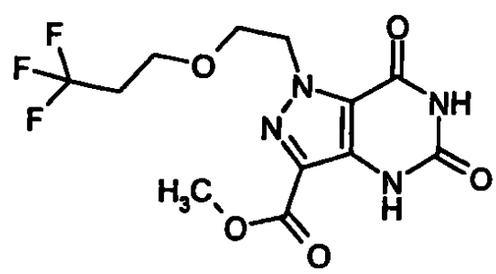
A solution of the amine from preparation 206 (21.7g, 70.0mmol) in acetonitrile (150mL) was added dropwise over 2 hours to a stirred solution of 1,1'-carbonyldiimidazole (17.02g, 105mmol) in refluxing acetonitrile (850mL) under nitrogen. The mixture was heated under reflux for 2 hours, cooled and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was treated with water (150mL). The resulting pale grey solid was filtered off, washed with water (3 x 100mL), and dried *in vacuo* at 80°C to provide 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).

MS ES- m/z 335 $[M-H]^-$

Preparation 213

Methyl 5,7-dioxo-1-[2-(3,3,3-trifluoropropoxy)ethyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



R172

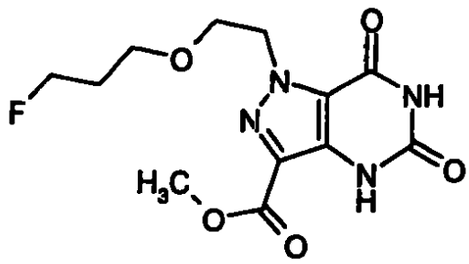
The title compound was obtained as a pale yellow solid from the compound from preparation 207 and 1,1'-carbonyldiimidazole, following a similar procedure to that described in preparation 212.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 2.26 (m, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.75 (t, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.49 (s, 1H).

MS m/z 351 $[MH]^+$

Preparation 214

Methyl 5,7-dioxo-1-[2-(3-fluoropropoxy)ethyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



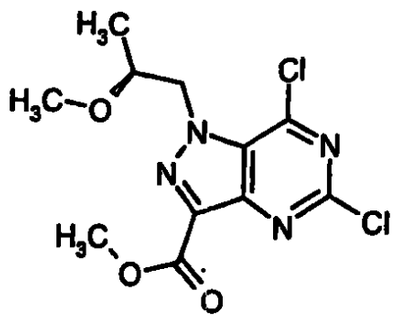
A solution of the amine from preparation 208 (2.3g, 8.0mmol) in acetonitrile (35mL) was added dropwise to a stirred solution of 1,1'-carbonyldiimidazole (2.0g, 12.3mmol) in refluxing acetonitrile (35mL) under nitrogen. The mixture was then heated under reflux for 2 hours, and cooled to room temperature. The resulting solid was filtered off, washed with acetonitrile and the filtrate evaporated under reduced pressure. The residue was triturated with water, the solid filtered off and the two isolated solids combined and dried *in vacuo* to afford the title compound, 2.3g.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400 MHz) δ: 1.70-1.92 (m, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.27 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.65 (m, 2H).

MS APCI+ m/z 315 $[MH]^+$

Preparation 215

Methyl 5,7-dichloro-1-[(2*S*)-2-methoxypropyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

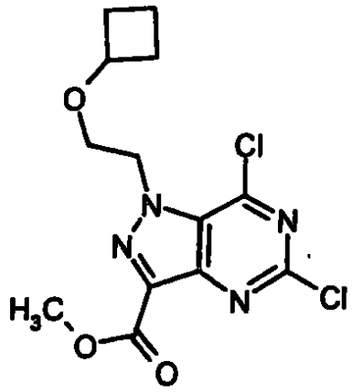


Phosphorous oxychloride (3.46mL, 37.2mmol) was added to a solution of the compound from preparation 209 (700mg, 2.48mmol) and tetraethylammonium chloride hydrate (616mg, 3.72mmol) in acetonitrile (8mL) and the reaction mixture heated under reflux for 24 hours. The cooled mixture was concentrated under reduced pressure and the residue azeotroped with toluene (3x) to provide the title compound as a white solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.30 (d, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.68 (dd, 1H), 4.98 (dd, 1H).

Preparation 216

Methyl 5,7-dichloro-1-[2-(cyclobutyloxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



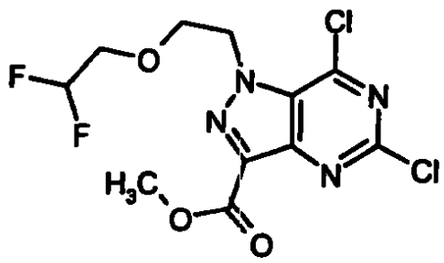
N,N-Diisopropylethylamine (3.4mL, 19.5mmol) was added dropwise to a solution of the compound from preparation 210 (2g, 6.5mmol), phosphorous oxychloride (9.04mL, 97.3mmol) and tetraethylammonium chloride (2.15g, 13.0mmol) in acetonitrile (25mL) and the reaction heated under reflux for 18 hours. Tlc analysis showed starting material remaining, so additional phosphorous oxychloride (10mL,

107mmol) was added and the reaction heated under reflux for a further 24 hours. The cooled mixture was concentrated under reduced pressure and the residue azeotroped with toluene (2x100mL). The product was dissolved in dichloromethane (500mL), washed with water (3x200mL), dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography using an Isolute® silica gel cartridge and an elution gradient of ethyl acetate:pentane (20:80 to 100:0) to provide the title compound as a white solid, 1.0g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.40 (m, 1H), 1.55-1.75 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 3.80 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 5.00 (t, 2H).

Preparation 217

Methyl 5,7-dichloro-1-[2-(2,2-difluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



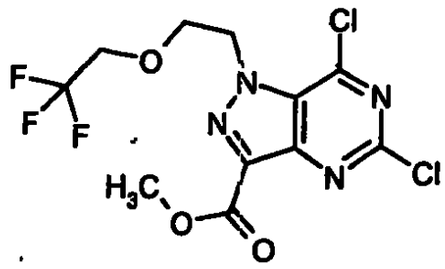
Phosphorous oxychloride (14mL, 148mmol) was added portionwise to a solution of the compound from preparation 211 (3.13g, 9.84mmol) and tetraethylammonium chloride (4.08g, 2.46mmol) in propionitrile (50mL) and the reaction then stirred under reflux for 18 hours. The cooled mixture was concentrated under reduced pressure and the residue azeotroped with toluene (2x). The residual solid was triturated with pentane:ether (40mL:10mL), and the resulting solid filtered off. This was pre-adsorbed onto silica gel and purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate:pentane (34:66) to afford the title compound as a white solid, 2.69g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 3.55 (m, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.06 (s, 3H), 5.00 (t, 2H), 5.66 (m, 1H).

Microanalysis found: C, 37.14; H, 2.85; N, 15.68. $C_{11}H_{10}Cl_2F_2N_4O_3$ requires C, 37.20; H, 2.84; N, 15.78%.

Preparation 218

Methyl 5,7-dichloro-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



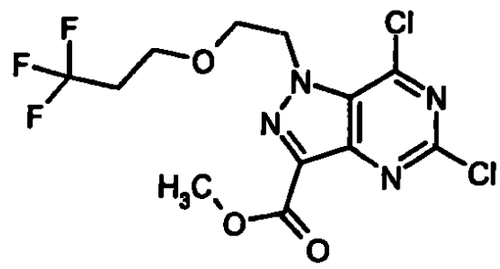
A mixture of the compound from preparation 212 (10g, 29.8mmol), phosphorous oxychloride (42mL, 447mmol) and tetraethylammonium chloride hydrate (14.8g, 89.4mmol) in propionitrile (125mL) was stirred under reflux for 8 hours. The cooled mixture was concentrated under reduced pressure and the residue azeotroped with toluene. The product was partitioned between dichloromethane (600mL) and water (500mL) and the layers separated. The aqueous solution was further extracted with dichloromethane (2x500mL) and the combined organic solutions washed with water (500mL) and brine (200mL), then dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of ethyl acetate:pentane (33:67 to 50:50) to afford the title compound as a white solid, 5.4g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 3.75 (q, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.15 (t, 2H), 5.05 (t, 2H).

MS APCI+ m/z 373 $[M]^+$

Preparation 219

Methyl 5,7-dichloro-1-[2-(3,3,3-trifluoropropoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



A mixture of the compound from preparation 213 (3.28g, 9.37mmol), phosphorous oxychloride (13.1mL, 140mmol) and tetraethylammonium chloride hydrate (3.88g,

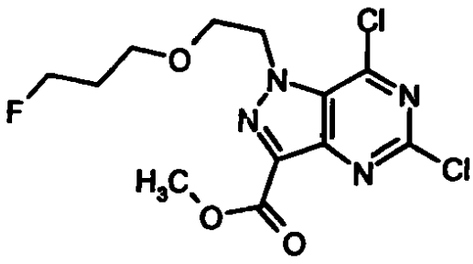
23.4mmol) in propionitrile (50mL) was stirred under reflux for 18 hours. The cooled mixture was concentrated under reduced pressure and the residue azeotroped with toluene. The product was partitioned between dichloromethane (50mL) and water (50mL) and the layers separated. The aqueous solution was further extracted with dichloromethane (2x50mL) and the combined organic solutions dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure. The residue was triturated with pentane:ether, the resulting solid filtered off, washed with pentane and dried *in vacuo* to give the title compound as a solid, 3.2g

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 2.20 (m, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.99 (t, 2H).

MS+ m/z 387 $[MH]^+$

Preparation 220

Methyl 5,7-dichloro-1-[2-(3-fluoropropoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



The title compound was obtained as a cream coloured solid in 86% yield, from the compound from preparation 214, following a similar procedure to that described in preparation 219.

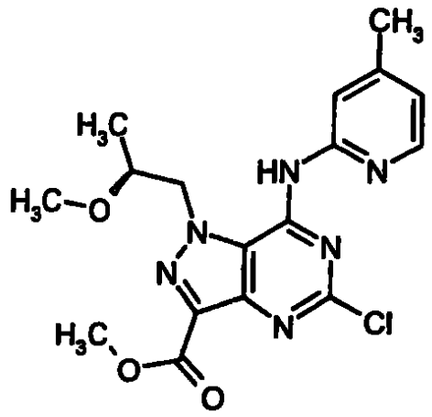
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.76-86 (m, 2H), 3.48 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.29 (dd, 1H), 4.42 (dd, 1H), 5.01(t, 2H).

MS APCI+ m/z 351 $[MH]^+$

Preparation 221

177

Methyl 5-chloro-1-[(2*S*)-2-methoxypropyl]-7-[(4-methylpyridin-2-yl)amino]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



A solution of 2-amino-4-methylpyridine (850mg, 7.83mmol) in dimethylsulphoxide (7mL) was warmed to 30°C, and the dichloro compound from preparation 215 (500mg, 1.56mmol) added. The reaction was stirred for a further 2 hours at 30°C and then cooled to room temperature. The reaction mixture was poured into water (100mL) and extracted with dichloromethane (2x200mL). The combined organic solutions were washed with water (200mL), 1M citric acid solution (100mL) then dried over magnesium sulphate and concentrated under reduced pressure. The product was triturated with ether, the solid filtered and dried to afford the title compound as yellow crystals, 200mg.

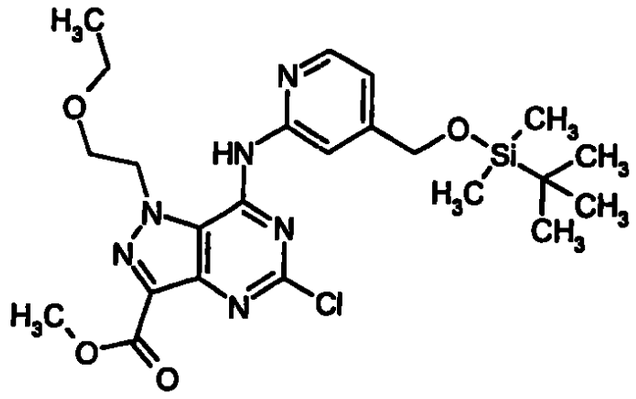
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.18 (d, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.85 (d, 2H), 7.00 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H).

MS APCI$^-$ m/z 389 [MH]$^-$

178

Preparation 222

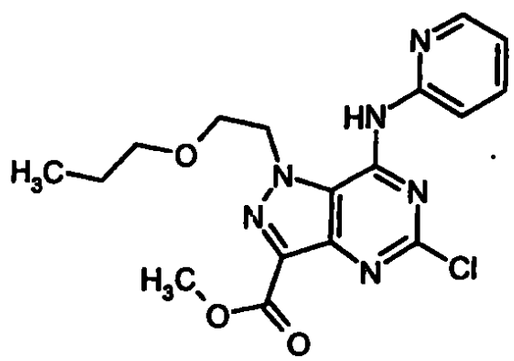
Methyl 7-{[4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)pyridin-2-yl]amino}-5-chloro-1-(2-ethoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



A mixture of the dichloro compound from preparation 58 (400mg, 1.25mmol) and 4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pyridin-2-ylamine (WO 2001 017995, prep 8-5) (746mg, 3.13mmol) in dichloromethane (10mL) was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was partitioned between water (30mL) and dichloromethane (30mL), the layers separated and the organic phase dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The resulting yellow oil was purified by column chromatography on an Isolute® silica gel cartridge using an elution gradient of ethyl acetate:pentane (0:100 to 70:30) to afford the title compound, 229mg.
^{1}H NMR (MeOD-D_6, 400MHz) δ: 0.06 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.99 (t, 3H), 3.48 (q, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 4.88 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 8.12 (m, 1H)
MS ES+ m/z 521 $[MH]^+$

Preparation 223

Methyl 5-chloro-1-(2-propoxyethyl)-7-(pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



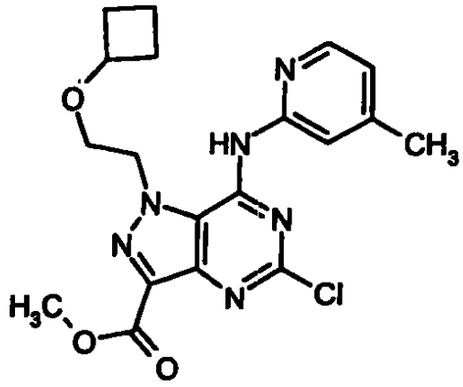
A mixture of the dichloro compound from preparation 57 (1.33g, 4mmol) and 2-aminopyridine (1.88g, 20mmol) in dichloromethane (16mL) was stirred at 35°C for 18 hours. The reaction was diluted with dichloromethane (200mL), the mixture washed with 1M citric acid solution (2x 50mL), dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a yellow solid, 1.48g.

^{1}H NMR (DMSO-D_6 + 1 drop TFA-d, 400MHz) δ: 0.80 (t, 3H), 1.38 (m, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.94 (t, 2H), 7.20 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.38 (d, 1H).

MS APCI+ m/z 391 $[MH]^+$

Preparation 224

Methyl 5-chloro-1-[2-(cyclobutyloxy)ethyl]-7-[(4-methylpyridin-2-yl)amino]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



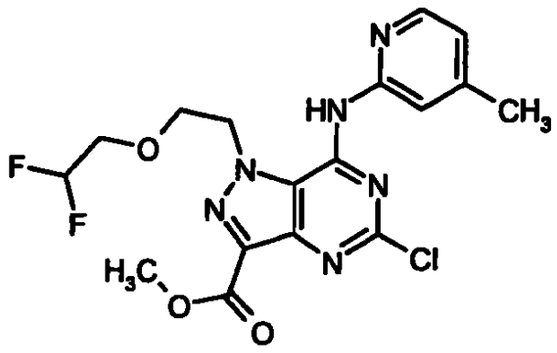
A mixture of the dichloro compound from preparation 216 (1.0g, 2.90mmol) and 2-amino-4-picoline (1.57g, 14.53mmol) in dichloromethane (12mL) were stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was partitioned between dichloromethane (250mL) and 1M citric acid solution (100mL) and the layers separated. The organic layer was washed again with 1M citric acid solution (100mL), water (100mL), and brine (20mL) then dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The product was suspended in ether (50mL), the mixture sonicated, then filtered and the solid dried *in vacuo* to afford the title compound as a yellow solid, 618mg.

^{1}H NMR (DMSO-D_6+TFA-d, 400MHz) δ: 1.35 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.75 (t, 2H), 3.90 (m, 4H), 4.95 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.30 (d, 1H).

MS APCI+ m/z 417 $[MH]^+$

Preparation 225

Methyl 5-chloro-1-[2-(2,2-difluoroethoxy)ethyl]-7-[(4-methylpyridin-2-yl)amino]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

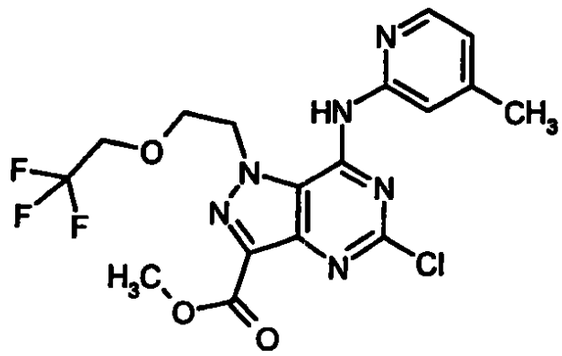


The title compound was prepared as a yellow solid n 56% yield from the chloro compound from preparation 217 and 2-amino-4-picoline (1.62g, 15mmol) following the procedure described in preparation 224.

^{1}H NMR (DMSO-D_6 + 1 drop TFA-d, 400MHz) δ: 2.40 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.00(t, 2H), 5.05 (t, 2H), 6.00 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.24 (d, 1H).

Preparation 226

Methyl 5-chloro-7-[(4-methylpyridin-2-yl)amino]-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



A mixture of the chloro compound from preparation 218 (5.6g, 14.9mmol) and 2-amino-4-picoline (4.85g, 44.8mmol) in acetonitrile (60mL) was stirred under reflux for

181

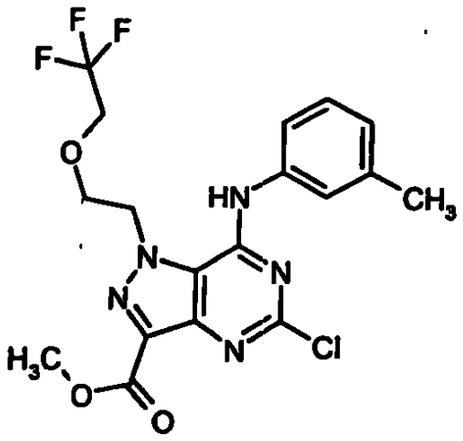
5 hours. The reaction mixture was cooled and diluted with 10% aqueous citric acid solution (33.6mL) and the mixture stirred for 10 minutes. The mixture was then cooled in ice for 30 minutes, the resulting precipitate filtered off, washed with ice-cold acetonitrile:water solution (50:50 by volume, 37mL) and ice-cold water (19mL). The solid was then dried *in vacuo* to afford the title compound, 5.05g.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 2.38 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.00 (m, 4H), 5.02 (br s, 2H), 6.85 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H).

MS ES+ m/z 445 $[MH]^+$

Preparation 227

Methyl 5-chloro-7-[(3-methylphenyl)amino]-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4.3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



A mixture of the chloro compound from preparation 218 (746mg, 2mmol) and 3-methylaniline (650μL, 6mmol) in dimethylsulphoxide (8mL) was stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was partitioned between dichloromethane (200mL) and water (50mL), and the layers separated. The organic phase was washed with 1M hydrochloric acid (20mL) and water (2x50mL), then dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a white solid, 880mg.

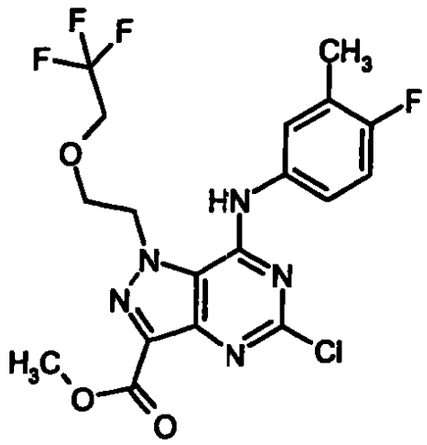
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 2.38 (s, 3H), 3.98 (q, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 4.90 (t, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 8.45 (s, 1H).

MS APCI+ m/z 444 $[MH]^+$

Preparation 228

182

Methyl 5-chloro-7-[(4-fluoro-3-methylphenyl)amino]-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



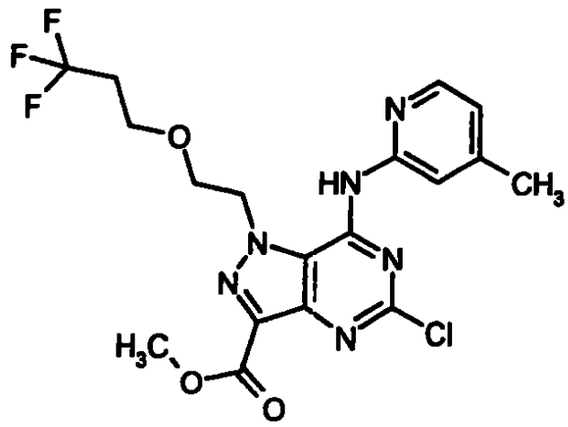
The title compound was obtained from the chloro compound from preparation 218 and 4-fluoro-3-methylamine, following the procedure described in preparation 227.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 2.30 (s, 3H), 3.98 (q, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.27 (t, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 8.36 (s, 1H).

MS APCI+ m/z 462 $[MH]^+$

Preparation 229

Methyl 5-chloro-7-[(4-methylpyridin-2-yl)amino]-1-[2-(3,3,3-trifluoropropoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



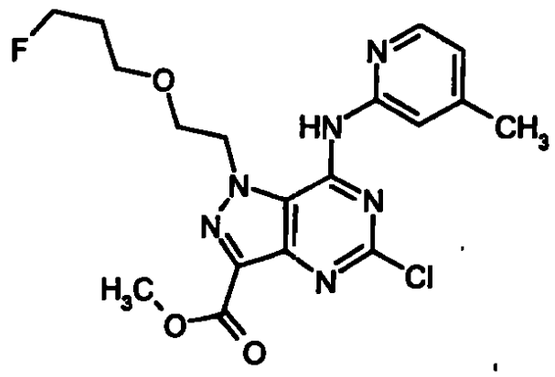
The title compound was obtained as a solid in 74% yield from the compound from preparation 219 and 2-amino-4-picoline, following the procedure described in preparation 223.

183

^{1}H NMR (DMSO-D_6+ 1 drop TFA-d, 400MHz) δ: 2.41 (s, 3H), 2.44 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.91(t, 2H), 5.01 (t, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.21 (d, 1H).
MS APCI+ m/z 459 $[M]^+$

Preparation 230

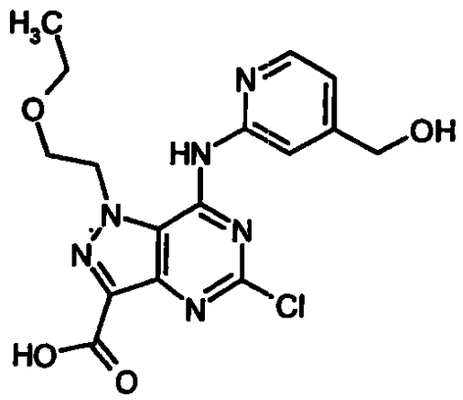
Methyl 5-chloro-1-[2-(3-fluoropropoxy)ethyl]-7-[(4-methylpyridin-2-yl)amino]-1*H*-pyrazolo[4.3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



The title compound was obtained as a solid in 75% yield from the compound from preparation 220 and 2-amino-4-picoline, following the procedure described in preparation 223.
^{1}H NMR (DMSO-D_6+ 1 drop TFA-d, 400MHz) δ: 1.68-1.82 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.49 (t, 2H), 3.85-3.89 (m, 5H), 4.21-4.36 (m, 2H), 4.99 (t, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.19 (d, 1H).
MS APCI+ m/z 423 $[M]^+$

Preparation 231

5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-7-[[4-(hydroxymethyl)pyridin-2-yl]amino]-1*H*-pyrazolo[4.3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid

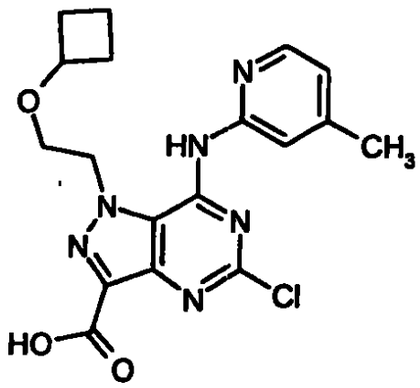


A solution of the compound from preparation 222 (229mg, 0.44mmol) in 1N sodium hydroxide solution (2.2mL) and dioxan (10mL) was stirred at room temperature for 72 hours. The mixture was acidified to pH 4 using 1N hydrochloric acid and extracted with a solution of 10% methanol in dichloromethane. The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a yellow solid, 140mg.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.07 (t, 3H), 3.55 (q, 2H), 3.93 (t, 2H), 4.65 (t, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.60 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 8.29 (m, 1H).

Preparation 232

5-Chloro-1-[2-(cyclobutyloxy)ethyl]-7-[(4-methylpyridin-2-yl)amino]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid



A solution of the ester from preparation 224 (600mg, 1.44mmol) in dioxane (5mL) and 1N sodium hydroxide solution (5mL) was stirred at room temperature for 18 hours. The solution was concentrated under reduced pressure and diluted with 1M citric acid solution (25mL). The resulting precipitate was filtered off, washed with ether and dried *in vacuo* at 50°C to afford the title compound as a yellow solid, 566mg.

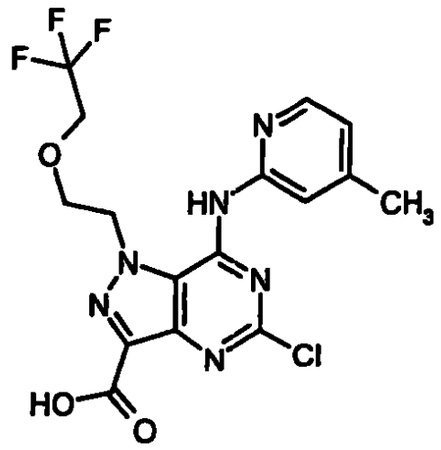
^{1}H NMR (DMSO-D_6+TFA-d, 400MHz) δ: 1.35 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.75 (t, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.79 (t, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.90 (t, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.20 (d, 1H).

MS APCI+ m/z 403 $[MH]^+$

Preparation 233

185

5-Chloro-7-[(4-methylpyridin-2-yl)amino]-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid

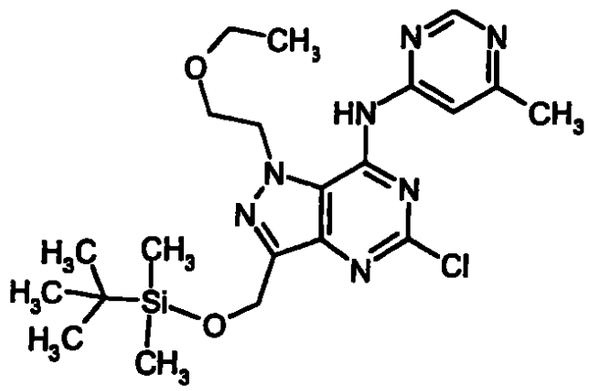


A mixture of the ester from preparation 226 (1.2g, 2.70mmol) and 1M sodium hydroxide solution (4.1mL, 4.1mmol) in dioxane (17.4mL) was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue dissolved in water (50mL). The solution was washed with dichloromethane (10mL), and then acidified using 1M citric acid. The resulting solid was filtered off and dried *in vacuo* to afford the title compound, 925mg.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 2.50 (s, 3H), 3.32 (q, 2H), 4.07 (t, 2H), 5.06 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.13 (d, 1H).

Preparation 234

3-({[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-5-chloro-1-(2-ethoxyethyl)-*N*-(6-methylpyrimidin-4-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-amine



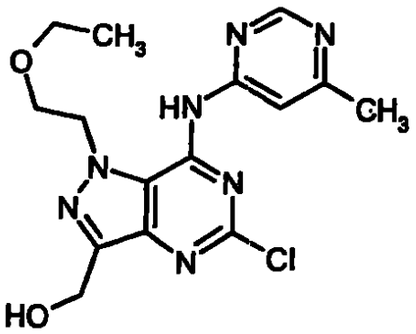
A solution of 4-amino-6-methylpyrimidine (1.13g, 10.4mmol) and sodium bis(trimethylsilyl)amide (3.80g, 20.74mmol) in tetrahydrofuran (40mL) was stirred at room temperature for 15 minutes. A solution of the dichloro compound from preparation 154 (3.5g, 8.64mmol) in tetrahydrofuran (50mL) was added and the reaction stirred at room temperature for 1.5 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between dichloromethane and saturated ammonium chloride solution and the layers separated. The organic phase was dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to give a red solid. The product was purified by column chromatography using an Isolute® silica gel cartridge and an elution gradient of methanol:dichloromethane (0:100 to 3:97) to provide the title compound as an orange solid, 3.7g.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.02 (s, 6H), 0.79 (s, 9H), 1.06 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.53 (q, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.71 (t, 2H), 4.89 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.59 (s, 1H).

MS ES+ m/z 478 $[MH]^+$

Preparation 235

{5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-7-[(6-methylpyrimidin-4-yl)amino]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-3-yl}methanol



A mixture of the compound from preparation 234 (3.7g, 7.75mmol) and tetrabutylammonium fluoride (23.2mL, 1M in tetrahydrofuran, 23.2mmol) in tetrahydrofuran (61mL) was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between ethyl acetate (100mL) and water (100mL) and the layers separated. The aqueous solution was extracted with further ethyl acetate (2x50mL) and the combined organic solutions were concentrated under reduced pressure.

187

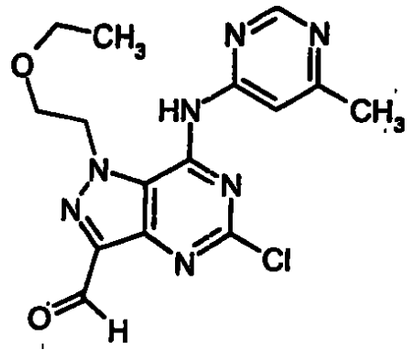
The residue was purified by column chromatography using an Isolute® silica gel cartridge and an elution gradient of methanol:dichloromethane (0:100 to 2:98) to provide the title compound, 2.6g.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.19 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.84 (t, 2H), 4.90 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.72 (s, 1H).

MS ES+ m/z 364 $[MH]^+$

Preparation 236

5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-7-[(6-methylpyrimidin-4-yl)amino]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carbaldehyde



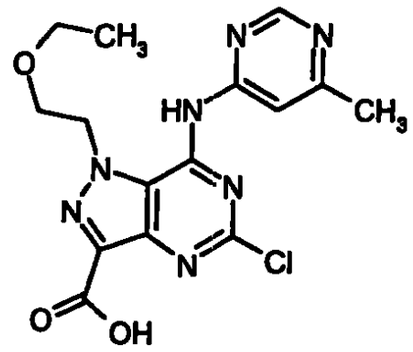
Dess-Martin periodinane (4.56g, 10.73mmol) was added portionwise to an ice-cooled solution of the alcohol from preparation 235 (2.6g, 7.15mmol) in dichloromethane (150mL) and the reaction then stirred at room temperature for a further 2 hours. A solution of sodium thiosulphate (7.5g, 30mmol) in water (75mL) was added dropwise, followed by saturated sodium bicarbonate solution (75mL) and then ether (75mL). The mixture was stirred for 15 minutes, and the layers separated. The aqueous solution was extracted with further dichloromethane (2x40mL) and the combined organic solutions dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The residual brown solid was purified by column chromatography using an Isolute® silica gel cartridge and an elution gradient of ethyl acetate:pentane (0:100 to 100:0) to provide the title compound as a solid, 1.66g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.25 (t, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.72 (q, 2H), 4.06 (t, 2H), 4.91 (t, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 10.42 (s, 1H).

MS ES+ m/z 362 $[MH]^+$

Preparation 237

5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-7-[(6-methylpyrimidin-4-yl)amino]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid



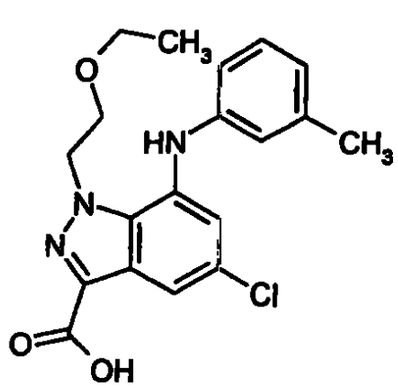
2-Methyl-2-butene (160mL, 0.32mol) was added to a solution of the aldehyde from preparation 236 (1.66g, 4.59mmol) in t-butanol (300mL). A solution of sodium chlorite (4.96g, 55.1mmol) and sodium dihydrogen phosphate (5.07g, 42.2mmol) in water (60mL) was added dropwise over 5 minutes, and the reaction then stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (300mL) and water (150mL) and the layers separated. The aqueous layer was allowed to evaporate and the resulting precipitate was filtered off and dried *in vacuo* to give the title compound, 1.02g.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ: 1.07 (t, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.90 (t, 2H), 8.02 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H).

MS APCI+ m/z 378 $[MH]^+$

Preparation 238

5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-7-[(3-methylphenyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxylic acid



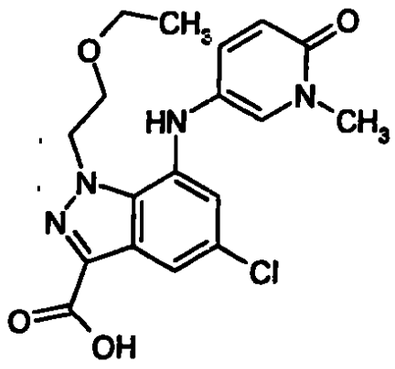
A mixture of the ester from preparation 81 (800mg, 2.06mmol) and 1N sodium hydroxide solution (5mL, 5mmol) in dioxan (3mL) was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was concentrated under reduced pressure and the residue diluted with 1M citric acid solution and the mixture sonicated. The resulting precipitate was filtered off, washed with water and ether and dried *in vacuo* to give the title compound as a white solid, 600mg.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.50 (q, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.95 (t, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 9.39 (s, 1H).

MS APCI+ m/z 376 $[MH]^+$

Preparation 239

5-Chloro-1-(2-ethoxyethyl)-7-[(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.



The compound from preparation 58 (10.85g, 34mmol) was added portionwise to a solution of 3-amino-1-methyl-1,6-dihydropyridin-6-one (EP 677519) (4.6g, 37mmol) and N-ethyldiisopropylamine (5.92mL, 34mmol) in dimethylsulphoxide (40mL), and the reaction then stirred at room temperature for 4 hours. The mixture was diluted with water (600mL), and the resulting solid filtered off, washed with water and dried *in vacuo*, 10.8g.

A portion of this solid (6.75g, 16.59mmol) was dissolved in dioxan (65mL) and the solution treated with 1N sodium hydroxide (33mL, 1M, 33mmol), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was concentrated under reduced pressure, the residue dissolved in water (120mL), washed with dichloromethane (15mL), then acidified to pH 3 using solid citric acid. The resulting

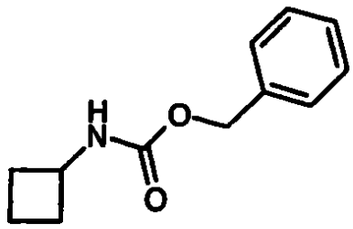
precipitate was filtered off, washed with water (3x20mL) and dried *in vacuo* to afford the title compound as a yellow solid, 6.19g.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.95 (t, 3H), 3.40 (q, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.79 (t, 2H), 4.92 (t, 2H), 6.49 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.90 (s, 1H),

MS APCI+ m/z 376 $[MH]^+$

Preparation 240

Benzyl cyclobutylcarbamate



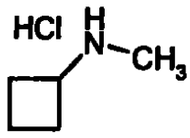
Benzyl chloroformate (5.2mL, 36.4mmol) was added dropwise to an ice-cold solution of cyclobutylamine (2g, 28.1mmol) in dichloromethane (20mL), with stirring. Triethylamine (4.7mL, 33.7mmol) was added dropwise to the ice-cold solution, and once the addition was complete the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 18 hours. The reaction was washed with saturated sodium bicarbonate solution (x2), dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane as eluant to afford the title compound, 3.72g.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ: 1.68 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.25-7.39 (m, 5H).

MS TSP+ m/z 223.2 $[MH]^+$

Preparation 241

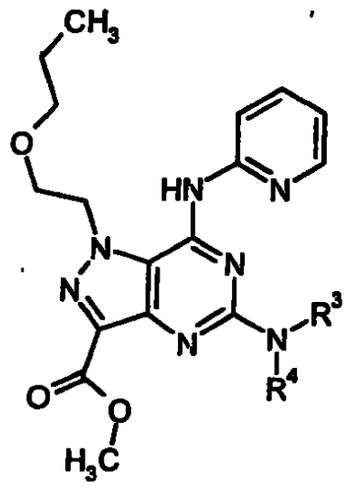
N-Cyclobutyl-N-methylamine hydrochloride



A solution of the compound from preparation 240 (500mg, 2.43mmol) was added dropwise to an ice-cold solution of lithium aluminium hydride (12.18mL, 1M in tetrahydrofuran, 12.18mmol) in tetrahydrofuran (12mL), and the reaction mixture

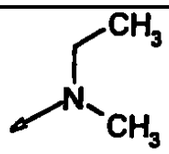
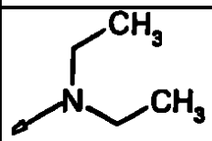
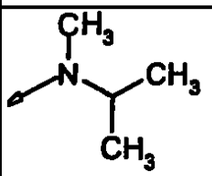
stirred at room temperature for 24 hours. The mixture was cooled to 0°C, water (0.46mL), followed by 15% sodium hydroxide solution (0.46mL) and finally further water (1.4mL) were added dropwise. The resulting precipitate was filtered off and washed with ether. The filtrate was washed with water and acidified to pH 2 using 1M hydrochloric acid in ether. The solution was allowed to evaporate at room temperature, the residual oil dissolved in methanolic ether, dried over sodium sulphate and evaporated under reduced pressure to provide the title compound. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.78-2.04 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 9.60 (br s, 2H).

Preparations 242 to 244

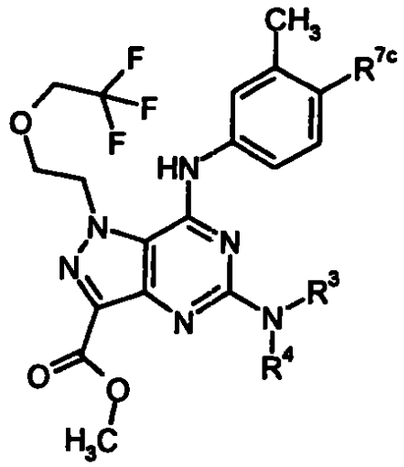


The appropriate amine (HNR^3R^4) (2mmol) and cesium fluoride (100mg, 0.67mmol) were added to a solution of the chloride from preparation 233 (260mg, 0.67mmol) in dimethylsulphoxide (2mL) in a Reactivial®. The reaction mixture was then sealed and heated at 120°C for 18 hours. The cooled solution was partitioned between dichloromethane (50mL) and water (50mL) and the layers separated. The organic phase was washed with water (50mL), dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The crude products were purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (98:2) as eluant to afford the title compounds.

Prep No	-NR^3R^4	Data

242		^{1}H NMR (DMSO-d_6 +TFAd, 400MHz) δ: 0.65 (t, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.38 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.33 (t, 2H), 3.64 (q, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.98 (t, 2H), 7.28 (m, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.36 (d, 1H). MS APCI+ m/z 414 $[MH]^+$
243		^{1}H NMR (DMSO-d_6 +TFAd, 400MHz) δ: 0.65 (t, 3H), 1.17 (t, 6H), 1.35 (m, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.84 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.96 (t, 2H), 7.27 (m, 1H), 8.17 (m, 2H), 8.35 (m, 1H). MS APCI+ m/z 428 $[MH]^+$
244		^{1}H NMR (DMSO-d_6 +TFAd, 400MHz) δ: 0.65 (t, 3H), 1.18 (d, 6H), 1.36 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.72 (m, 1H), 4.95 (t, 2H), 7.29 (m, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.36 (d, 1H). MS APCI+ m/z 428 $[MH]^+$

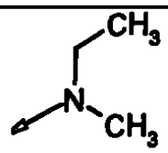
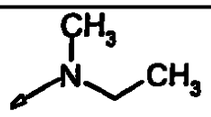
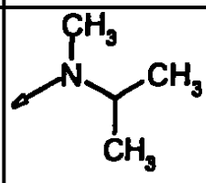
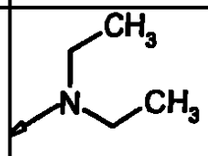
Preparations 245 to 249

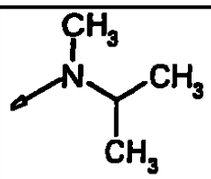


The appropriate amine (HNR^3R^4) (2mmol) was added to a solution of the chloride from preparations 227 or 228 (296mg, 0.67mmol) and cesium fluoride (101mg, 0.67mmol) in dimethylsulphoxide (2.5mL) in a Reactivial®. The reaction mixture was then sealed and heated to 120°C for 12 hours. The cooled solution was partitioned between dichloromethane (200mL) and water (50mL) and the layers separated. The

193

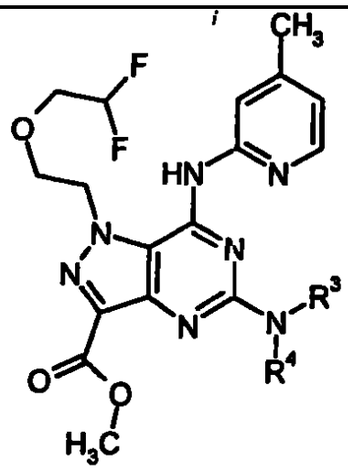
organic phase was washed with water (2x50mL), dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure, to afford the title compound.

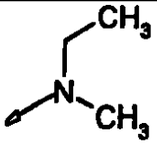
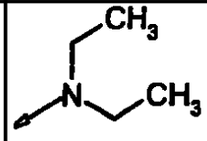
Prep No	-NR^{3}R^4	R^{7c}	Yield/Data
245		H	96% yellow gum. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.17 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.87 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.55 (s, 1H). MS APCI+ m/z 467 [MH]$^+$
246		F	Quantitative, Yellow gum ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.12 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.04 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.87 (t, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.58 (m, 1H). MS APCI+ 485 [MH]$^+$
247		H	96% yellow gum ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.20 (d, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.09 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.87 (t, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.55 (s, 1H). MS APCI+ m/z 481 [MH]$^+$
248		F	96% as a yellow gum ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.08 (t, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.66 (q, 4H), 3.96 (s, 3H), 4.04 (q, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.86 (t, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.58 (s, 1H). MS APCI+ m/z 499 [MH]$^+$

249		F	93% as a yellow gum ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.18 (d, 6H), 2.26 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.02 (q, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.87 (t, 2H), 5.04 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.55 (m, 1H). MS APCI+ m/z 499 $[MH]^+$

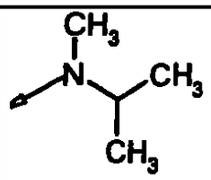
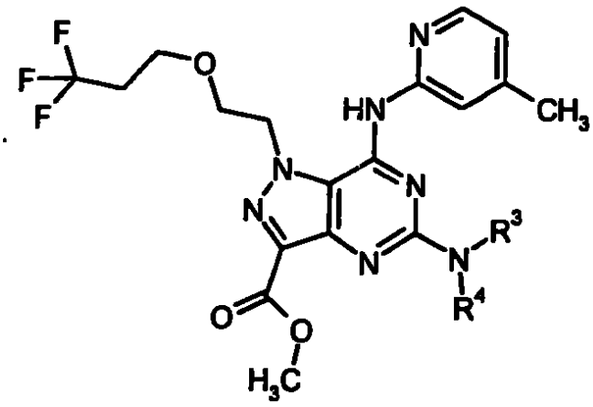
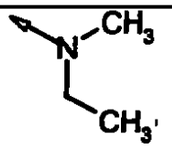
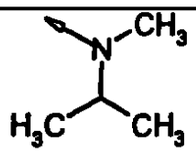
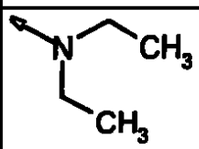
Preparations 250 to 258

The compounds of the general formulae shown in the table below were prepared using the method described for preparations 245 to 249, from the compound from preparations 225, 229 and 230 and the appropriate HNR^3R^4 amines.

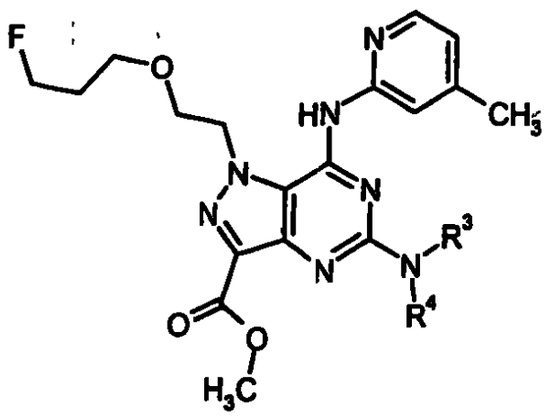


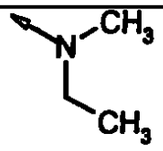
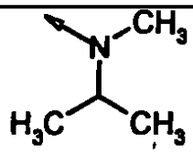
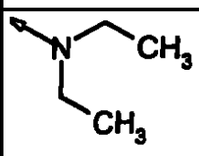
Prep No	$-NR^3R^4$	Data
250		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.27 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.74 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.80 (m, 2H), 6.00 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.25 (m, 1H). MS APCI+ m/z 450 $[MH]^+$
251		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.25 (t, 6H), 2.40 (s, 3H), 3.75 (m, 6H), 3.95 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.82 (m, 2H), 6.00 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.30

195

		(m, 1H). MS APCI+ m/z 464 $[MH]^+$
252		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.24 (d, 6H), 2.40 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.08 (t, 2H), 4.80 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.20 (m, 1H). MS APCI+ m/z 464 $[MH]^+$
		
253		^{1}H NMR (DMSO-d_6 +TFAd, 400MHz) δ: 1.12 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.37-2.50 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.89-3.91 (m, 5H), 5.00 (t, 2H), 7.19 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). MS APCI+ m/z 482 $[MH]^+$
254		^{1}H NMR (DMSO-d_6 +TFAd, 400MHz) δ: 1.20 (d, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.37-2.50 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.89-3.91 (m, 5H), 4.70-4.78 (m, 1H), 4.99 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). MS APCI+ m/z 496 $[MH]^+$
255		^{1}H NMR (DMSO-d_6 +TFAd, 400MHz) δ: 1.21 (t, 6H), 2.35-2.50 (m, 5H), 3.60 (t, 2H), 3.65 (q, 4H), 3.90 (s, 3H), 4.99 (t, 2H), 7.19 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). MS APCI+ m/z 496 $[MH]^+$

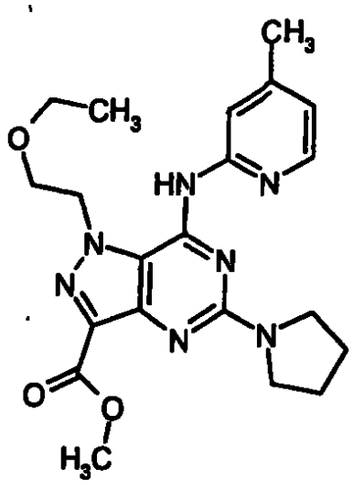
196



256		^{1}H NMR (DMSO-d_6 +TFAd, 400MHz) δ: 1.12 (t, 3H), 1.67-1.80 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.65 (q, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.23-4.38 (m, 2H), 4.98 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). MS APCI+ m/z 446 [MH]$^+$
257		^{1}H NMR (DMSO-d_6 +TFAd, 400MHz) δ: 1.20 (d, 6H), 1.69-1.78 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.23-4.38 (m, 2H), 4.98 (t, 2H), 4.69-4.76 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.24 (d, 1H). MS APCI+ m/z 460 [MH]$^+$
258		^{1}H NMR (DMSO-d_6 +TFAd, 400MHz) δ: 1.20 (t, 6H), 1.68-1.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.65 (q, 4H), 3.87 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.24-4.39 (m, 2H), 4.97 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). MS APCI+ m/z 460 [MH]$^+$

Preparation 259

Methyl 1-(2-ethoxyethyl)-7-[(4-methylpyridin-2-yl)amino]-5-pyrrolidin-1-yl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



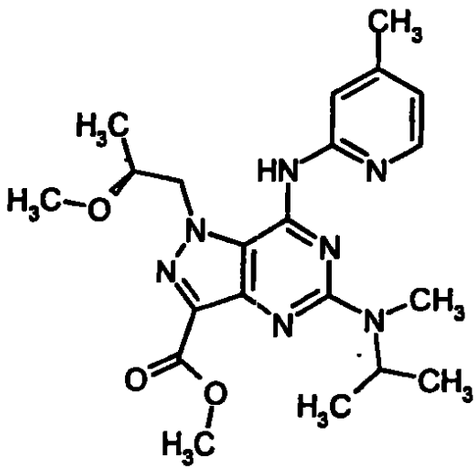
The title compound was obtained as a yellow oil, from the chloride from preparation 72 and pyrrolidine, following a similar procedure to that described in preparation 245-249, except 5 eq N-ethyldiisopropylamine was added to the reaction, and the product was purified by column chromatography using an Isolute® silica gel cartridge and dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (100:0:0 to 95:5:0.5) as eluant.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.05 (t, 3H), 2.02 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.90 (m, 5H), 4.80 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.50 (s, 1H).

MS APCI+ m/z 426 $[MH]^+$

Preparation 260

Methyl 5-[isopropyl(methyl)amino]-1-[(2*S*)-2-methoxypropyl]-7-[(4-methylpyridin-2-yl)amino]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



A mixture of the chloride from preparation 221 (110mg, 0.28mmol), N-ethyldiisopropylamine (0.25mL, 1.40mmol), N-methylisopropylamine (0.15mL,

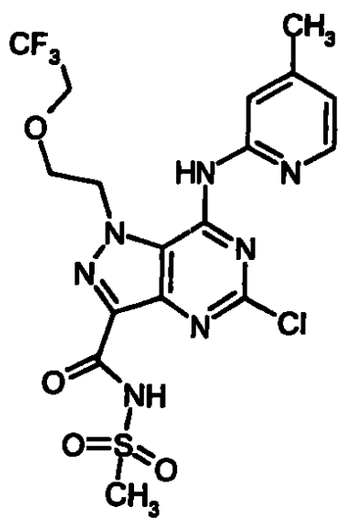
1.40mmol) and tetraethylammonium fluoride (37mg, 0.28mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (1mL) was heated in a Reactivial® at 120°C for 18 hours. The cooled mixture was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between dichloromethane (50mL) and water (50mL) and the layers separated. The aqueous phase was extracted with additional dichloromethane (50mL), and the combined organic solutions washed with water (100mL) dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography using an Isolute® silica gel cartridge using dichloromethane as eluant to provide the title compound as a yellow oil, 43mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.21 (m, 6H), 1.28 (d, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.98 (m, 4H), 4.50-4.70 (m, 2H), 5.17 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 8.18 (m, 2H).

MS APCI+ m/z 428 $[MH]^+$

Preparation 261

5-Chloro-7-[(4-methylpyridin-2-yl)amino]-*N*-(methylsulfonyl)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxamide



A mixture of the acid from preparation 233 (300mg, 0.70mmol), methanesulphonamide (87mg, 0.91mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (175mg, 0.91mmol) and 4-dimethylamino pyridine (102mg, 0.91mmol) in N,N-dimethylformamide (3mL) was stirred at room temperature for 18 hours. Tlc analysis showed starting material remaining, so

199

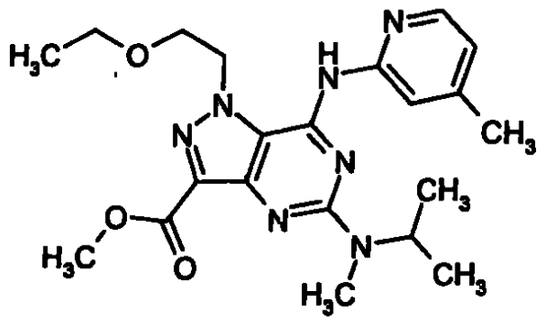
additional methanesulphonamide (43mg, 0.45mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (87mg, 0.45mmol) and 4-dimethylamino pyridine (51mg, 0.45mmol) were added and the mixture stirred for a further 4 hours. The mixture was partitioned between dichloromethane (50mL) and water (50mL) and the layers separated. The organic solution was washed with 1N hydrochloric acid (5mL) and water (3x50mL) then dried over sodium sulphate and evaporated under reduced pressure, to give the title compound, 100mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 2.42 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 4.02 (q, 2H), 4.17 (t, 2H), 5.07 (t, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.18 (d, 1H).

MS ES- m/z 506 [M-H]$^-$

Example 1

Methyl 1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-isopropyl-*N*-methylamino)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4.3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

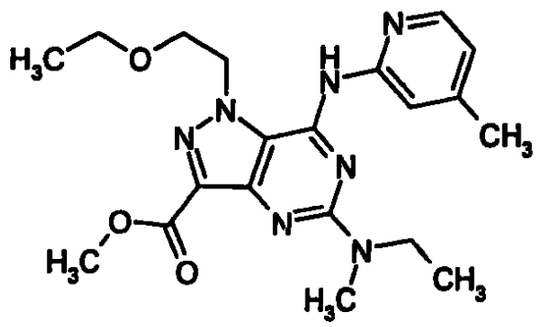


The chloro compound of preparation 72 (130mg, 0.33mmol) was dissolved in dimethyl sulphoxide (1mL) and the solution treated with tetraethylammonium fluoride (50mg, 0.33mmol) and N-methylisopropylamine (104μL, 1.0mmol). The reaction mixture was stirred in a ReactiVial™ at 120°C for 18 hours before being allowed to cool and concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between ethyl acetate (50mL) and water (50mL) 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 100:0 to 97:3 to yield the title product.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.18 (t, 3H), 1.24 (s, 6H), 2.40 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.80 (t, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.37 (d, 1H). MS APCI+ m/z 428 $[MH]^+$

Example 2

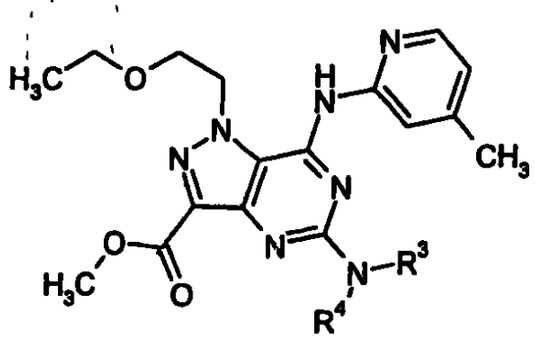
Methyl 1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-ethyl-*N*-methylamino)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

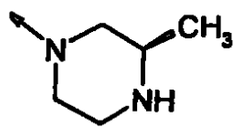
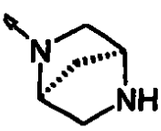


The chloro compound of preparation 72 (130mg, 0.33mmol) was dissolved in dimethyl sulphoxide (1mL) and the solution treated with tetraethylammonium fluoride (50mg, 0.33mmol) and N-methylethylamine (86μL, 1.0mmol). The reaction mixture was heated to 110°C in a ReactiVial™ for 18 hours and then allowed to cool to room temperature. The reaction mixture was partitioned between dichloromethane (50mL) and water (50mL) and the organic phase washed with water (2x30mL), 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 90:10 to yield the title product.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.25 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.78 (q, 2H), 3.86 (m, 5H), 4.80 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.32 (s, 1H). MS APCI+ m/z 414 $[MH]^+$

The following compounds, of the general formula shown below, were prepared by a method similar to that described for example 2 using the appropriate HNR^3R^4 amine.

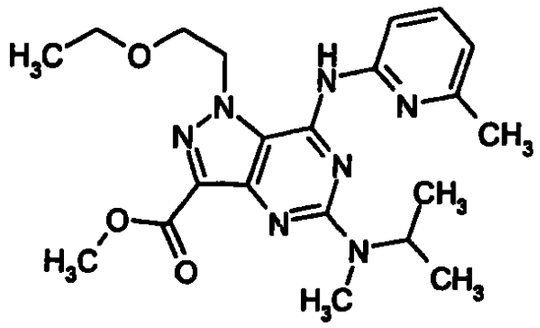


No.	NR^3R^4	Data
3		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.13 (t, 3H), 1.18 (d, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.42 (q, 2H), 3.94 (m, 5H), 4.64 (m, 2H), 4.80 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 8.18 (m, 2H). MS APCI+ m/z 455 $[MH]^+$
4		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.08 (t, 3H), 1.84 (d, 1H), 1.96 (d, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 3.60 (m, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.92 (m, 5H), 4.82 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.30 (m, 1H). MS APCI+ m/z 453 $[MH]^+$
5	$-N(CH_3)_2$	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.24 (s, 6H), 3.40 (q, 2H), 3.83 (m, 5H), 4.77 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.34 (s, 1H). MS APCI+ m/z 400 $[MH]^+$

- Example 4 was prepared using *tert*-butyl (1*S*,4*S*)-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate (Aldrich Chem.) as the HNR^3R^4 amine. Prior to being purified by column chromatography, the crude product was dissolved in dichloromethane (5mL) and the solution treated with trifluoroacetic acid (5mL) at room temperature for 4 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between dichloromethane (50mL) and saturated sodium hydrogencarbonate solution (50mL). The organic phase was separated, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*.

Example 6

Methyl 1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-isopropyl-*N*-methylamino)-7-(6-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4.3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

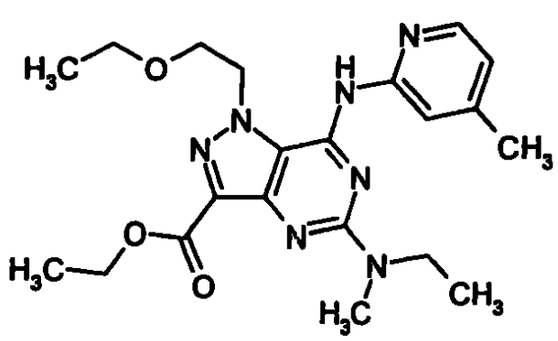


The chloro compound of preparation 93 (200mg, 0.51mmol) was added to a solution of N-ethyldiisopropylamine (440µL, 2.55mmol), isopropylmethylamine (260µL, 2.55mmol) and caesium fluoride (77mg, 0.51mmol) in dimethyl sulphoxide (1mL) and the reaction mixture heated to 120°C in a ReactiVial™ for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue taken up in 1M citric acid solution (5mL) and extracted with dichloromethane (3x25mL). The organics were combined, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to yield the title product.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.16 (t, 3H), 1.24 (d, 6H), 2.37 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.77 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.76 (s, 1H).

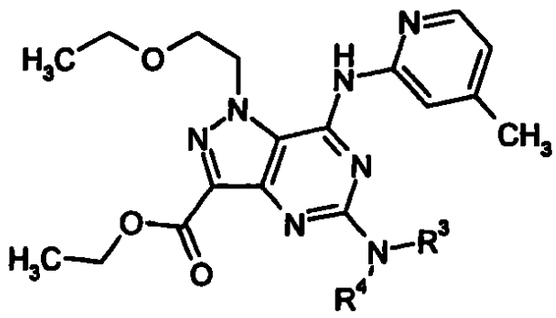
Example 7

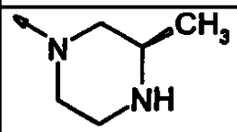
Ethyl 1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-ethyl-*N*-methylamino)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4.3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate

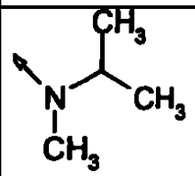


The ethyl ester of preparation 175 (100mg, 0.25mmol) was dissolved in dimethyl sulphoxide (1mL) and the solution treated with N-methyl-ethylamine (78µL, 0.75mmol) and tetraethylammonium fluoride (37mg, 0.25mmol). The reaction mixture was then heated to 120°C in a ReactiVial™ for 18 hours before being allowed to cool. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, the residue partitioned between ethyl acetate (50mL) and water (50mL) 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:acetonitrile 100:0 to 90:10. The crude product was partitioned between dichloromethane (30mL) and saturated sodium hydrogencarbonate solution (10mL). The organic phase was separated, 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 95:5:0.5 to yield the title product.
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.14 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.46 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 3.80 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.52 (q, 2H), 4.78 (t, 2H), 6.82 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.75 (m, 1H). MS APCI+ m/z 428 $[MH]^+$

The following compounds, of the general formula shown below, were prepared by a method similar to that described for example 7 using the appropriate HNR^3R^4 amine.



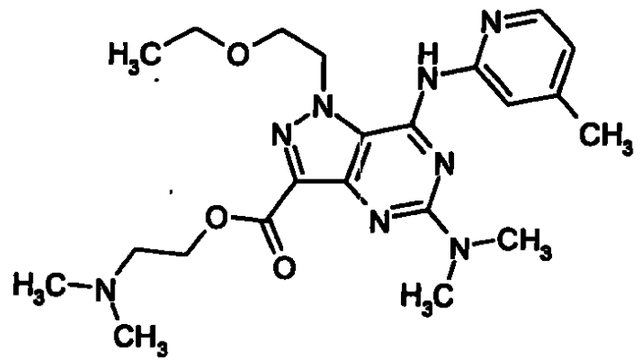
No.	NR^3R^4	Data
8		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.12 (t, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.42 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 3.62 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.43 (q, 2H), 4.64 (m, 2H), 4.80 (t, 2H), 6.96 (d,

		1H), 8.14 (m, 2H). MS APCI+ m/z 469 [MH]$^+$
9		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.05 (t, 3H), 1.30 (m, 6H), 1.48 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.55 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.50 (q, 2H), 4.95 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.33 (d, 1H). MS APCI+ m/z 442 [MH]$^+$

- Example 9 – This compound was isolated without purification by column chromatography

Example 10

2-(Dimethylamino)ethyl 5-dimethylamino-1-(2-ethoxyethyl)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



The title compound was prepared by a method similar to that described for example 7, using the ester of preparation 176 and a 2M solution of dimethylamine in methanol.

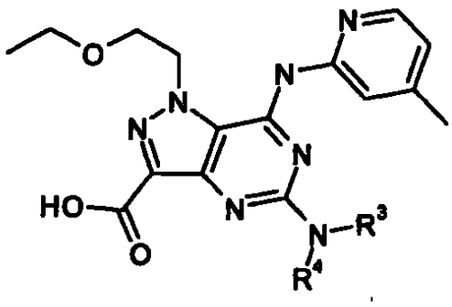
^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 3.26 (s, 6H), 3.60 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.52 (t, 2H), 4.80 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.34 (s, 1H). MS APCI+ m/z 457 [MH]$^+$

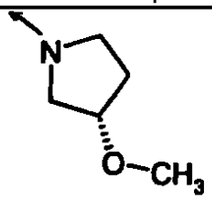
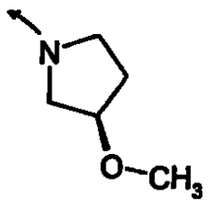
Examples 11 to 41

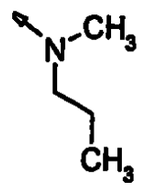
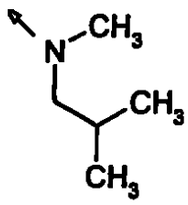
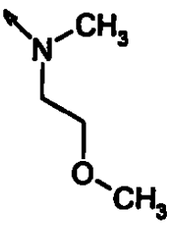
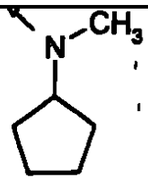
The appropriate monochloro precursor (1eq) was dissolved in dimethyl sulphoxide (1-2mLmmol^{-1}) and the solution treated with the appropriate HNR^3R^4 amine (3eq) and N-ethyldiisopropylamine (3eq). The reaction mixture was then stirred at 120°C for 18 hours, allowed to cool to room temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane and the organic phase washed with citric acid

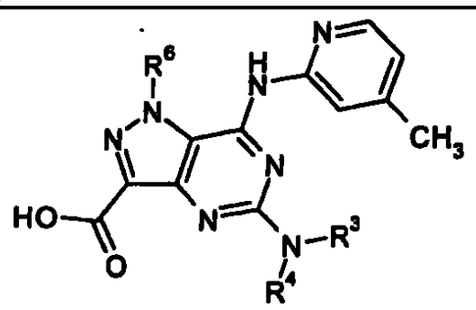
solution (20mL), dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol 100:0 to 94:6 to yield the desired product .

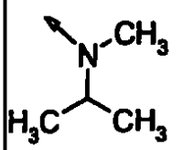
Monochloro precursors from preparations 135, 136, 137, 140, 141, 142, 143, 144, 146, 147, 148, 149, 170 and 171were used.

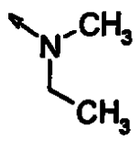
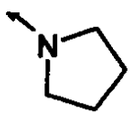
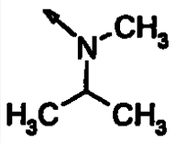


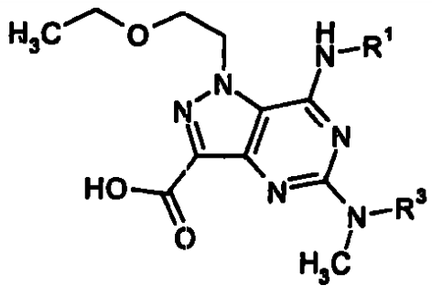
Ex	-NR^3R^4	Data
11	$-N(CH_2CH_3)_2$	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.18 (t, 3H), 1.35 (t, 6H), 2.45 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.78 (m, 4H), 3.98 (m, 2H), 4.90 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 8.10 (m, 2H). MS APCI- m/z 412 $[M-H]^-$
12		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.98 (t, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 7.05 (m, 1H), 8.18 (m, 2H). MS APCI- m/z 440 $[M-H]^-$
13		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.98 (t, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 7.05 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.15 (d, 1H). MS APCI- m/z 440 $[M-H]^-$
14	$-N(CH_3)_2$	^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.18 (s, 6H), 3.50 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.90 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.25 (m, 1H). MS APCI- m/z 384 $[M-H]^-$

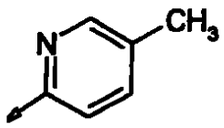
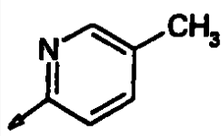
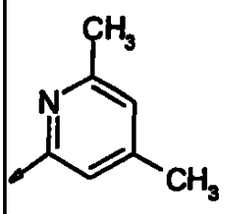
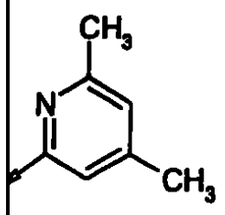
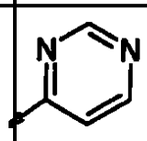
15		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.81 (t, 3H), 1.05 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.45-3.60 (m, 4H), 3.83 (t, 2H), 4.74 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 9.73 (m, 1H). MS APCI+ m/z 414 $[MH]^+$
16		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.82 (d, 6H), 1.04 (t, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.73 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 9.70 (m, 1H). MS APCI+ m/z 428 $[MH]^+$
17		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.12 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 4.88 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.16 (m, 1H). MS APCI- m/z 428 $[M-H]^-$
18		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.04 (t, 3H), 1.15-1.85 (m, 8H), 2.32 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.52 (q, 2H), 3.84 (t, 2H), 4.75 (t, 2H), 5.13 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 9.72 (m, 1H). MS APCI+ m/z 440 $[MH]^+$

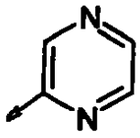
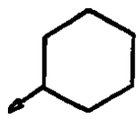
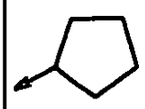
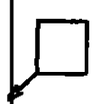


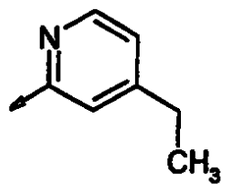
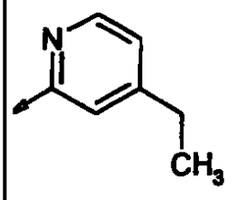
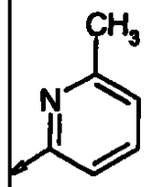
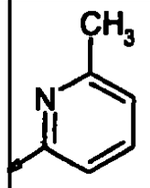
Ex	-NR^3R^4	R^6	Data
19		-$(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.77 (t, 3H), 1.24 (s, 6H), 1.59 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.80 (m, 2H),

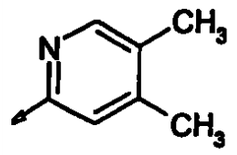
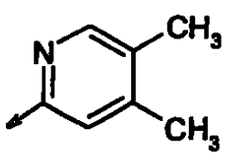
			5.02 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.25 (m, 1H). MS ES+ m/z 450 $[MNa]^+$
20		$-(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$	^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.74 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.49 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 4.82 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.29 (m, 1H). MS APCI+ m/z 426 $[MH]^+$
21		$-(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$	^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.74 (t, 3H), 1.49 (m, 2H), 2.12 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.95 (m, 2H), 4.85 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 8.17 (m, 1H). MS APCI+ m/z 428 $[MH]^+$
22		$-(CH_2)_2OCH_3$	^1H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.24 (d, 6H), 2.37 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 4.77 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 9.80 (m, 1H). MS APCI- m/z 398 $[M-H]^-$
23	$-N(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2OCH_3$	^1H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 2.34 (s, 3H), 3.12 (s, 6H), 3.31 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 4.78 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.20 (d, 1H). MS APCI+ m/z 372 $[M-H]^+$



Ex	R^1	R^3	Data
24		$-CH_3$	^1H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.06 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.13 (s, 6H), 3.51 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 4.72 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 8.16 (m, 2H), 9.65 (m, 1H). MS ES- m/z 384 $[M-H]^-$
25		$-CH(CH_3)_2$	^1H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.18 (d, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.77 (m, 2H), 4.99 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.19 (m, 1H). MS APCI- m/z 412 $[M-H]^-$
26		$-CH(CH_3)_2$	^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 1.30 (d, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 4.90 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.87 (m, 1H). MS ES- m/z 426 $[M-H]^-$
27		$-CH_3$	^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.08 (t, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.30 (s, 6H), 3.55 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.91 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), . MS ES+ m/z 400 $[MH]^+$
28		$-CH(CH_3)_2$	^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.22 (t, 3H), 1.26 (d, 6H), 3.10 (s, 3H), 3.67 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.80 (t, 2H), 5.11 (m,

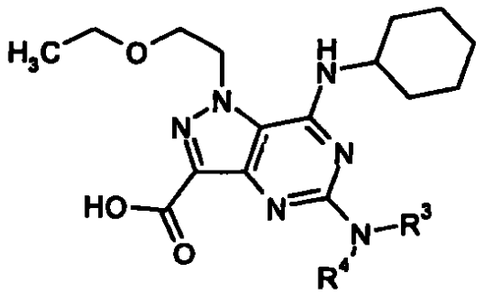
			1H), 8.28 (m, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.83 (s, 1H). MS APCI+ m/z 401 $[MH]^+$
29		$-CH(CH_3)_2$	^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 1.28 (d, 6H), 3.10 (s, 3H), 3.67 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.85 (m, 2H), 5.04 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 8.31 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 9.48 (m, 1H). MS APCI+ m/z 401 $[MH]^+$
30		$-(CH_2)_2CH_3$	^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 1.16 (t, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.47 (m, 4H), 1.74 (m, 3H), 1.88 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.70 (t, 2H). MS ES+ m/z 405 $[MH]^+$
31		$-CH(CH_3)_2$	^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.86 (t, 3H), 1.18 (d, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 7.07 (m, 1H). MS ES+ m/z 413 $[MNa]^+$
32		$-CH(CH_3)_2$	^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.19 (t, 3H), 1.31 (d, 6H), 1.96 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.57 (q, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.76 (m, 2H), 5.03 (m, 1H). MS ES- m/z 375 $[M-H]^-$
33		$-CH_3$	^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.19 (t, 3H), 1.92 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 3.32 (s, 6H), 3.57 (q, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.76 (m, 2H). MS ES- m/z 347 $[M-H]^-$

34		$-CH(CH_3)_2$	^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.80 (m, 2H), 0.98 (m, 2H), 1.17 (t, 3H), 1.31 (d, 6H), 3.07 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.52 (q, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.70 (m, 2H), 5.10 (m, 1H). MS ES- m/z 361 $[M-H]^-$
35		$-CH_3$	^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.80 (m, 2H), 0.98 (q, 2H), 1.17 (t, 3H), 3.09 (m, 1H), 3.35 (s, 6H), 3.52 (q, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.71 (m, 2H). MS ES- m/z 333 $[M-H]^-$
36		$-CH(CH_3)_2$	^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.13 (t, 3H), 1.29 (m, 6H), 2.75 (q, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.88 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.21 (d, 1H). MS ES- m/z 426 $[M-H]^-$
37		$-CH_3$	^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δδ: 1.11 (t, 3H), 1.31 (t, 3H), 2.75 (q, 2H), 3.30 (s, 6H), 3.58 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.88 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.20 (d, 1H). MS ES- m/z 398 $[M-H]^-$
38		$-CH_2CH_3$	^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.17 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 3.76 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.88 (t, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.02 (d, 1H). MS ES+ m/z 400 $[MH]^+$
39		$-CH_3$	^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.16 (t, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.29 (s, 6H), 3.60 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.89 (t, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.02 (d, 1H). MS ES+

			m/z 386 [MH]$^+$
40		$-CH_2CH_3$	^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.31 (t, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.77 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.88 (t, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.10 (s, 1H). MS ES+ m/z 414 [MH]$^+$
41		$-CH_3$	^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.94 (q, 2H), 4.85 (t, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.06 (s, 1H). MS ES+ m/z 400 [MH]$^+$

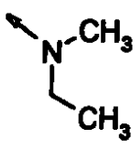
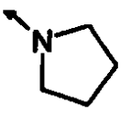
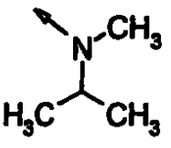
- Examples 14 and 24-31 were performed without N-ethyldiisopropylamine
- Examples 38-41 were performed using caesium fluoride instead of N-ethyldiisopropylamine
- Example 12 used the amine of preparation 4 as the HNR^3R^4 amine
- Example 13 used the amine of preparation 3 as the HNR^3R^4 amine

Examples 42 to 48



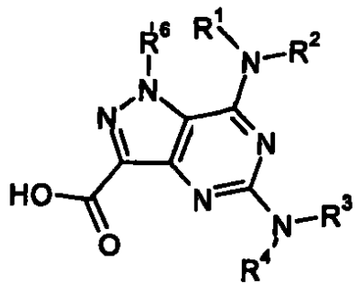
The monochloro compound of preparation 144 (99mg, 0.27mmol) was dissolved in dimethyl sulphoxide (3mL) and the solution treated with the appropriate HNR^3R^4 amine (1.08mmol). The reaction mixture was heated to 120°C for 18 hours before being allowed to cool to room temperature. The reaction mixture was diluted with dichloromethane and washed with water, brine (x2) and citric acid. The dichloromethane 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 85:15. The crude product was triturated with ether to give the desired product.

Ex	-NR^3R^4	Data
42	$-N(CH_3)_2$	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.16 (t, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.48 (m, 4H), 1.72 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 3.58 (q, 2H), 3.89 (t, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.70 (t, 2H). MS ES+ m/z 375 $[MH]^+$
43		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.16 (t, 3H), 1.29 (t, 4H), 1.48 (m, 4H), 1.73 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.77 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.71 (t, 2H). MS ES+ m/z 389 $[MH]^+$
44		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.16 (t, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.48 (m, 4H), 1.73 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.13 (m, 6H), 3.58 (q, 2H), 3.71 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.71 (t, 2H). MS ES+ m/z 401 $[MH]^+$
45	$-NHCH_2CH_3$	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.17 (t, 3H), 1.30 (t, 4H), 1.48 (m, 4H), 1.73 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.70 (t, 2H). MS ES+ m/z 375 $[MH]^+$
46		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.16 (t, 3H), 1.30 (d, 7H), 1.48 (m, 4H), 1.72 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.70 (t, 2H), 4.95 (m, 1H). MS ES+ m/z 403 $[MH]^+$
47	$-N(CH_2CH_3)_2$	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.16 (t, 3H), 1.32 (t, 7H), 1.48 (m, 4H), 1.72 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 3.58 (q, 2H), 3.72 (q, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.71 (t, 2H). MS ES+ m/z 403 $[MH]^+$
48	$-NHCH_3$	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.15 (t, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.47 (m, 4H), 1.72 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.56 (q, 2H), 3.89 (m, 2H), 4.22 (m,

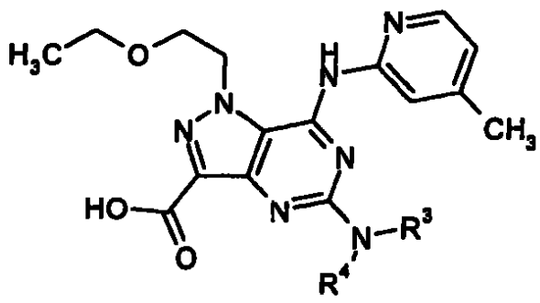
		1H), 4.72 (m, 2H). MS ES+ m/z 367 [MH]$^+$

Examples 49 to 74

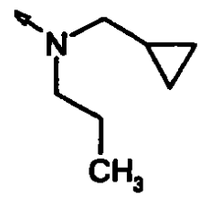
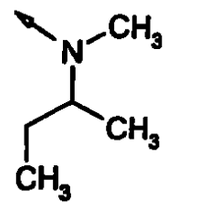
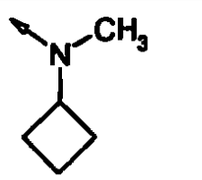
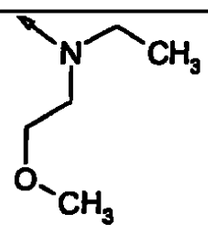
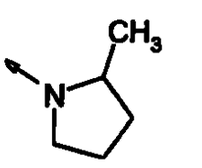
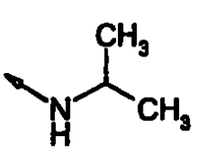
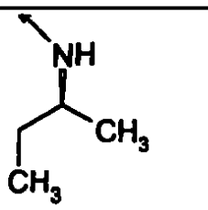


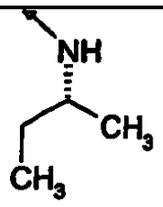
The appropriate monochloro precursor (0.266mmol) and tetraethylammonium fluoride (39.6mg, 0.266mmol) were dissolved in dimethyl sulphoxide (1.0mL) and the solution treated with N-ethyldiisopropylamine (230µL, 1.33mmol) and a solution of the appropriate HNR^3R^4 amine (1.33mmol) in dimethyl sulphoxide (500µL). The reaction mixture was placed in a sealed vessel and shaken at 350rpm at 120°C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with dichloromethane and washed with 1M citric acid solution and water. The dichloromethane phase was then 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 90:10 to yield the desired product.

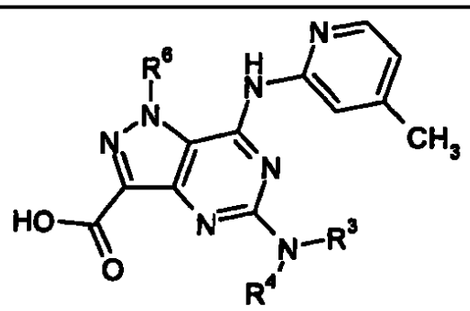
Monochloro precursors from preparations 137, 138, 139, 145, 150, 151, 172, 173 and 174 were used.

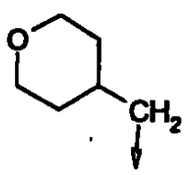
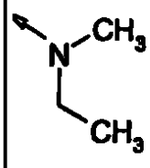
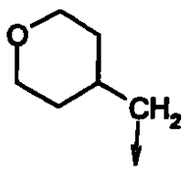
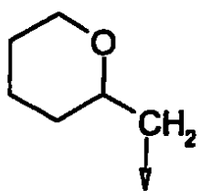


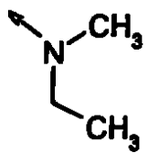
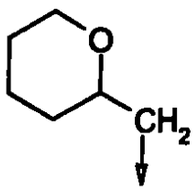
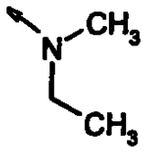
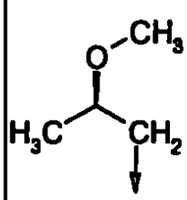
Ex	-NR^3R^4	Data

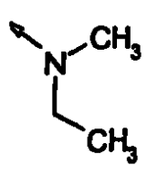
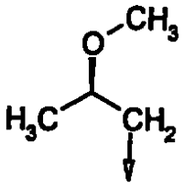
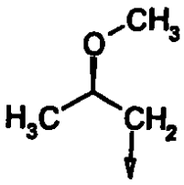
49		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.40 (q, 2H), 0.60 (q, 2H), 1.00 (t, 3H), 1.14 (t, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.78 (q, 2H), 2.47 (q, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.69 (m, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.88 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 8.16 (m, 2H). MS ES+ m/z 454 $[MH]^+$
50		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.93 (t, 3H), 1.14 (t, 3H), 1.29 (d, 3H), 1.69 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.88 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.17 (d, 1H). MS ES+ m/z 428 $[MH]^+$
51		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.12 (t, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.88 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 8.16 (m, 2H). MS ES+ m/z 426 $[MH]^+$
52		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.13 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.74-3.84 (m, 6H), 3.96 (t, 2H), 4.89 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.16 (d, 1H). MS ES+ m/z 444 $[MH]^+$
53		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.12 (t, 3H), 1.39 (d, 3H), 1.87 (m, 1H), 2.23 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.60 (m, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.96 (t, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.89 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 8.18 (m, 2H). MS ES+ m/z 426 $[MH]^+$
54		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 1.35 (d, 6H), 2.54 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.18 (m, 1H), 5.03 (t, 2H), 7.16 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.12 (d, 1H). MS ES+ m/z 400 $[MH]^+$
55		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.98 (m, 3H), 5.02 (t, 2H), 7.17 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.13 (d, 1H). MS ES+ m/z 414 $[MH]^+$

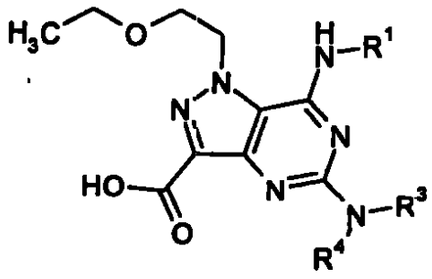
56		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.98 (m, 3H), 5.02 (t, 2H), 7.17 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.13 (d, 1H). MS ES+ m/z 414 $[MH]^+$

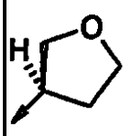
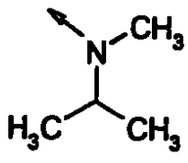
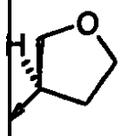


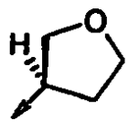
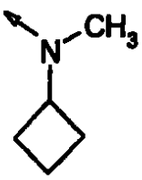
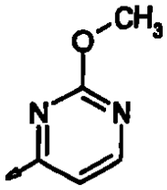
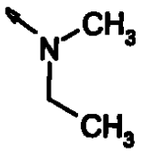
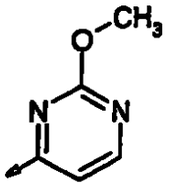
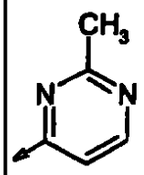
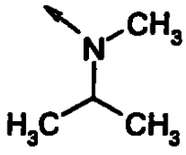
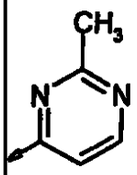
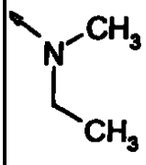
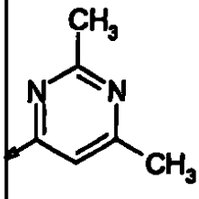
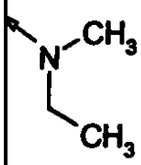
Ex	-NR^3R^4	R^6	Data
57	-$N(CH_3)_2$		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.47 (m, 4H), 2.30 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 3.28 (s, 6H), 3.36 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.70 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.10 (d, 1H). MS APCI+ m/z 412 $[MH]^+$
58			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.28 (t, 3H), 1.44 (m, 4H), 2.30 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.73 (q, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.70 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.08 (d, 1H). MS APCI+ m/z 426 $[MH]^+$
59	-$N(CH_3)_2$		^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.20 (m, 1H), 1.50 (m, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 3.14 (s, 6H), 3.46 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.19 (m, 1H). MS APCI+ m/z

			412 [MH]$^+$
60			^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.17 (t, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.47 (m, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.20 (m, 1H). MS APCI+ m/z 426 [MH]$^+$
61	-$N(CH_3)_2$	-$(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.06 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.27 (s, 6H), 3.67 (m, 1H), 3.94 (t, 2H), 4.82 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 8.17 (m, 2H). MS APCI+ m/z 400 [MH]$^+$
62		-$(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.08 (d, 6H), 1.27 (t, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.80 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.85 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 8.20 (m, 2H). MS APCI+ m/z 414 [MH]$^+$
63	-$NHCH_2CH_3$	-$(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$	^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.97 (d, 6H), 1.16 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.81 (t, 2H), 4.90 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.22 (d, 1H). MS APCI+ m/z 400 [MH]$^+$
64	-$N(CH_3)_2$		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.28 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.30 (s, 6H), 3.42 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.74 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.18 (m, 1H). MS APCI+ m/z 386

			[MH]⁺
65			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.32 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.78 (q, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.74 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.20 (m, 1H). MS APCI+ m/z 400 [MH]⁺
66	$-N(CH_2CH_3)_2$		^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.30 (m, 9H), 2.45 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.72 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.19 (m, 1H). MS APCI+ m/z 414 [MH]⁺



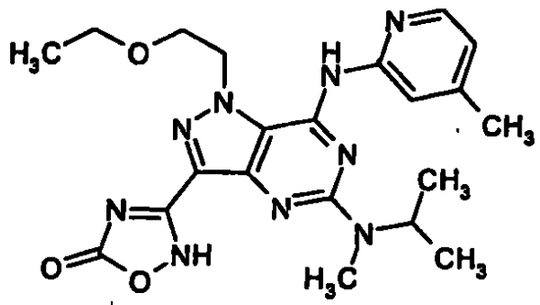
Ex	R^1	$-NR^3R^4$	Data
67			^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.03 (t, 3H), 1.23 (d, 6H), 2.09 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.44 (q, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.84 (m, 2H). MS ES+ m/z 393 [MH]⁺
68		$-N(CH_2CH_3)_2$	^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.04 (t, 3H), 1.22 (t, 6H), 2.09 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 3.44 (q, 2H), 3.77 (m, 8H), 3.94 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.84 (m, 2H). MS ES+ m/z 393 [MH]⁺

69			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.16 (t, 3H), 1.84 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 2.35 (m, 4H), 2.48 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.89 (m, 4H), 4.05 (m, 2H), 4.73 (t, 2H), 4.85 (m, 2H). MS ES+ m/z 405 $[MH]^+$
70			^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.25 (m, 6H), 3.22 (s, 3H), 3.70 (m, 4H), 3.99 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.80 (t, 2H), 7.90 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.18 (s, 1H). MS APCI- m/z 415 $[M-H]^-$
71		$-N(CH_3)_2$	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.25 (t, 3H), 3.30 (s, 6H), 3.70 (q, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.80 (t, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 10.18 (s, 1H). MS APCI- m/z 401 $[M-H]^-$
72			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.24 (t, 3H), 1.28 (d, 6H), 2.60 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.69 (q, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.82 (t, 2H), 5.09 (m, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.51 (m, 1H). MS ES- m/z 413 $[M-H]^-$
73			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.23 (t, 6H), 2.60 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.71 (q, 2H), 3.78 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.81 (t, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.51 (m, 1H). MS ES- m/z 399 $[M-H]^-$
74			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.25 (m, 6H), 2.45 (s, 6H), 3.25 (s, 3H) 3.61 (q, 2H), 3.78 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.90 (t, 2H), 6.99 (d, 1H). MS ES- m/z 413 $[M-H]^-$

- Example 51 was prepared using cyclobutyl-methyl-amine (J. Med. Chem., 1994, 37, 3482-3491) as the HNR^3R^4 amine.
- Examples 67, 68 and 69 were purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:acetic acid 90:10:1
- Examples 70 and 71 were prepared without the use of N-ethyldiisopropylamine.

Example 75

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

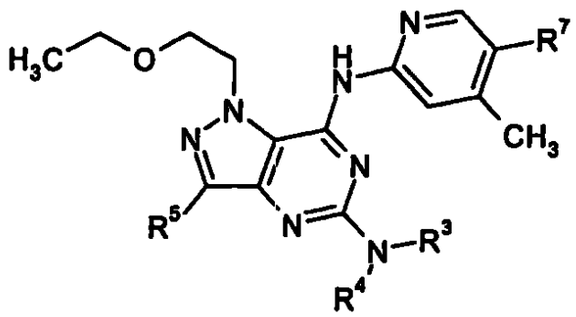


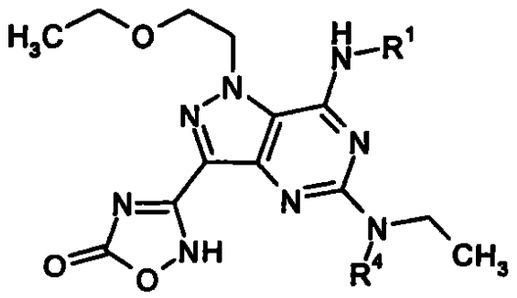
The oxadiazolone of preparation 183 (50mg, 0.12mmol) was added to a solution of methylisopropylamine (44mg, 0.60mmol) and N-ethyldiisopropylamine (83µL, 0.60mmol) in dimethyl sulphoxide (1mL) and the reaction mixture stirred at 120°C for 18 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (20mL) and washed with water (15mL). The aqueous phase was then extracted with ethyl acetate (2x20mL), acidified with acetic acid solution and extracted with further ethyl acetate (2x20mL). 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:acetic acid 100:0:0 to 97.5:2.5:0.25 to yield the title product.

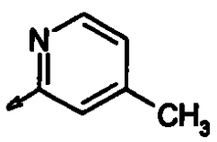
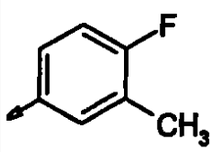
^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 1.25 (d, 6H), 2.41 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.83 (t, 2H), 5.16 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.25 (m, 1H)

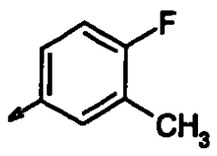
MS ES+ m/z 454 $[MH]^+$

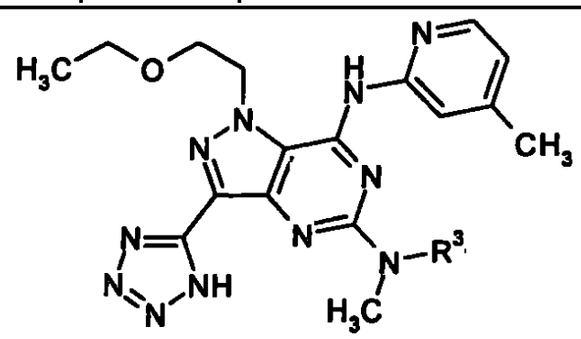
The following compounds, of the general formula shown below, were prepared by a method similar to that described for example 75 using the monochloro precursor from preparations 183, 184 and 185.





Ex	R^1	R^4	Data
76		$-CH_3$	^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.12 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.84 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.31 (m, 1H). MS ES+ m/z 440 $[MH]^+$
77		$-CH_3$	^1H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.99 (t, 3H), 1.10 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.50 (q, 2H), 3.58 (q, 2H), 3.84 (m, 2H), 4.84 (m, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.87 (s, 1H),. MS ES+ m/z 457 $[MH]^+$

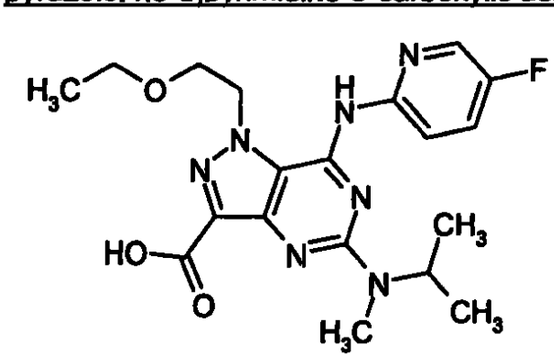
78		$-CH_2CH_3$	^1H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 1.10 (t, 6H), 2.25 (s, 3H), 3.50 (q, 2H), 3.58 (q, 4H), 3.84 (m, 2H), 4.84 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.85 (s, 1H). MS APCI- m/z 469 [M-H]$^-$



	R^3	
79	$-CH(CH_3)_2$	^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.13 (t, 3H), 1.25 (d, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.84 (m, 2H), 5.20 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.30 (m, 1H). MS ES- m/z 436 [M-H]$^-$
80	$-CH_3$	^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.13 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.30 (s, 6H), 3.61 (m, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.90 (t, 2H), 7.00 (d, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.25 (m, 1H). MS APCI+ m/z 410 [MH]$^+$

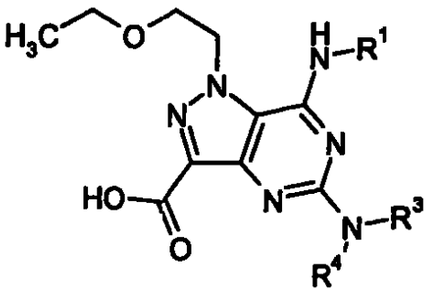
Example 81

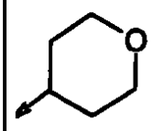
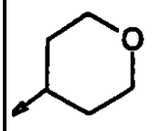
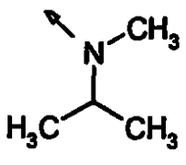
1-(2-Ethoxyethyl)-7-(5-fluoropyridin-2-ylamino)-5-(*N*-isopropyl-*N*-methylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid

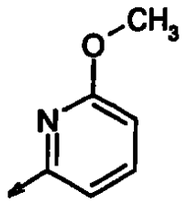
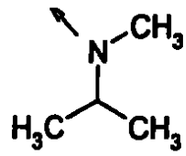
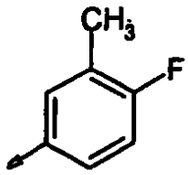
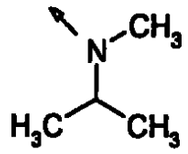
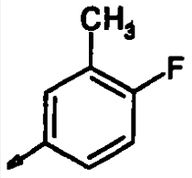
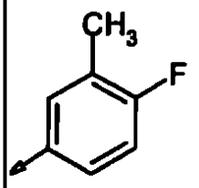
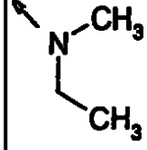
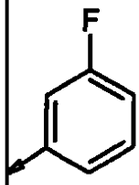
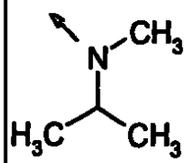


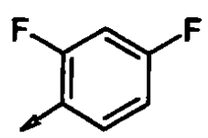
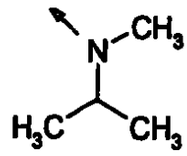
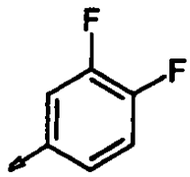
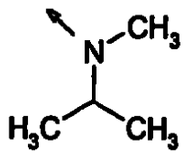
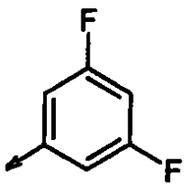
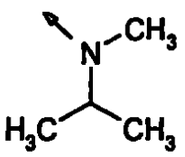
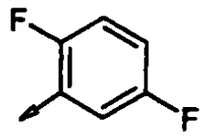
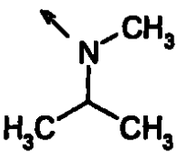
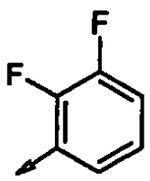
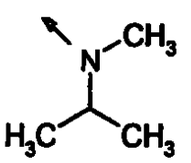
The ester of preparation 108 (30mg, 0.07mmol) and a 1M aqueous solution of sodium hydroxide (105µL, 0.105mmol) were dissolved in dioxane (1mL) and the reaction mixture stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue treated with 1M citric acid solution (5mL) and extracted with dichloromethane (3x50mL). The organics were combined, dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude product was triturated with ether and then filtered to yield the title product as a white solid, 27mg.
^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.22 (t, 3H), 1.30 (d, 6H), 3.12 (s, 3H), 3.70 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.84 (t, 2H), 5.01 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.31 (d, 1H)
MS ES- m/z 416 $[M-H]^-$

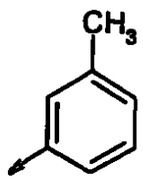
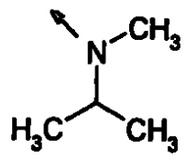
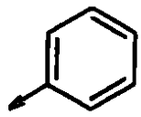
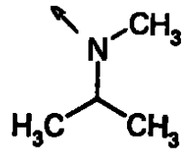
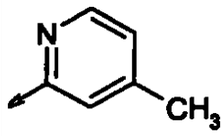
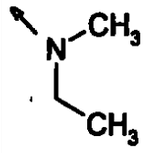
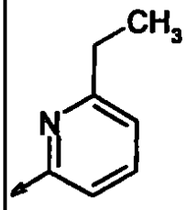
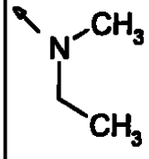
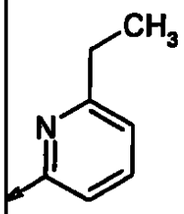
The following compounds, of the general formula shown below, were prepared by a method similar to that described for example 81 using the appropriate ester of preparations 103, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 and example 6.

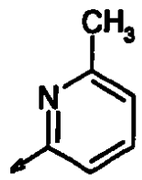
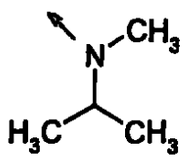
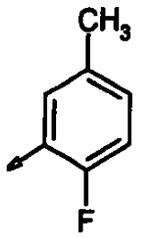
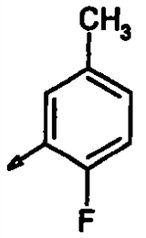
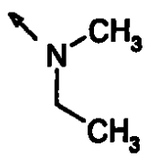
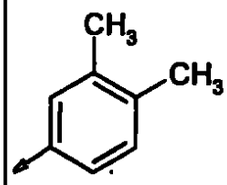
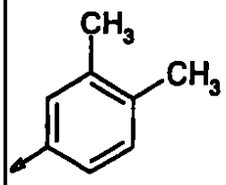
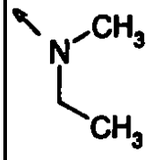
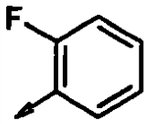
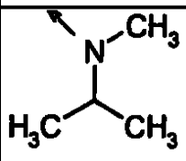


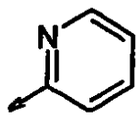
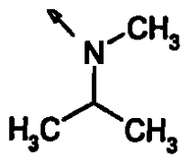
Ex	R^1	$-NR^3R^4$	Data
82		$-N(CH_3)_2$	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.16 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 3.32 (s, 6H), 3.59 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.04 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.74 (t, 2H). MS ES- m/z 377 $[M-H]^-$
83			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.19 (t, 3H), 1.32 (d, 6H), 1.85 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.93 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 4.45 (m, 1H),

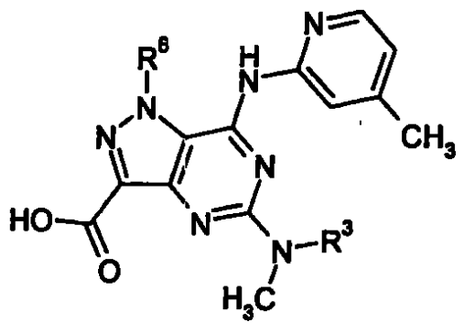
			4.89 (t, 2H), 5.01 (m, 1H). MS ES- m/z 405 [M-H]⁻
84			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.15 (t, 3H), 2.40 (d, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.98 (q, 2H), 4.78 (t, 2H), 5.01 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.82 (d, 1H). MS ES- m/z 428 [M-H]⁻
85			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.13 (t, 3H), 1.26 (d, 6H), 2.33 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.88 (t, 2H), 4.90 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.60 (m, 1H). MS ES+ m/z 431 [MH]⁺
86		-$N(CH_2CH_3)_2$	^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 1.15 (t, 6H), 2.25 (s, 3H), 3.45 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.81 (t, 2H), 7.08 (t, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.70 (m, 1H). MS APCI- m/z 429 [M-H]⁻
87			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.70 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.82 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.63 (m, 1H). MS APCI+ m/z 439 [MNa]⁺
88			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.15 (t, 3H), 1.31 (d, 6H), 3.17 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.89 (m, 1H), 4.96 (t, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.62 (m, 1H). MS

			ES- m/z 415 [M-H]⁻
89			^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.10 (m, 9H), 2.98 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.78 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 8.15 (m, 1H), 9.01 (s, 1H). MS APCI- m/z 453 [M-H]⁻
90			^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.22 (m, 9H), 3.01 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.78 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 9.20 (m, 1H). MS APCI- m/z 433 [M-H]⁻
91			^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.20 (m, 9H), 3.02 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.78 (t, 2H), 4.98 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 9.35 (m, 1H). MS APCI- m/z 433 [M-H]⁻
92			^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.18 (t, 3H), 1.28 (m, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.78 (t, 2H), 4.99 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 9.26 (m, 1H). MS APCI+ m/z 435 [MH]⁺
93			^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.20 (m, 9H), 3.00 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.79 (t, 2H), 4.90 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 9.22 (m, 1H). MS APCI- m/z 433 [M-H]⁻

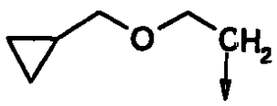
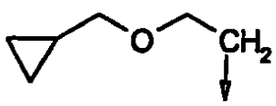
94			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.15 (t, 3H), 1.30 (d, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.88 (m, 1H), 4.94 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), . MS ES- m/z 411 $[M-H]^-$
95			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.15 (t, 3H), 1.23 (d, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.79 (t, 2H), 5.11 (m, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.71 (d, 2H). MS ES- m/z 397 $[M-H]^-$
96			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.12 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.76 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.82 (t, 2H), 7.02 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.14 (d, 1H). MS APCI+ m/z 400 $[MH]^+$
97			^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.20-1.40 (m, 9H), 2.78 (q, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.70 (m, 4H), 4.00 (t, 2H), 4.81 (t, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 9.85 (s, 1H). MS APCI+ m/z 414 $[MH]^+$
98		-$N(CH_3)_2$	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.30 (m, 6H), 2.78 (q, 2H), 3.25 (s, 6H), 3.70 (q, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.82 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 9.90 (m, 1H). MS APCI+ m/z 400 $[MH]^+$

99			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.17 (t, 3H), 1.30 (d, 6H), 2.53 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.89 (t, 2H), 4.96 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.99 (d, 1H). MS ES- m/z 412 $[M-H]^-$
100		-$N(CH_3)_2$	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.23 (s, 6H), 3.61 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.85 (t, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.86 (d, 1H). MS ES+ m/z 403 $[MH]^+$
101			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.59 (q, 2H), 3.61 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.85 (t, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.84 (d, 1H). MS ES+ m/z 417 $[MH]^+$
102		-$N(CH_3)_2$	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.12 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.29 (s, 6H), 3.63 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.84 (t, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.53 (s, 1H). MS ES+ m/z 399 $[MH]^+$
103			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.02 (t, 3H), 1.16 (t, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.52 (q, 2H), 3.63 (q, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.73 (t, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.43 (m, 1H). MS ES+ m/z 413 $[MH]^+$
104			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 1.21 (d, 6H), 3.06 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.83 (m, 1H),

			4.85 (t, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.90 (t, 1H). MS ES- m/z 415 [M-H]⁻
105			^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.17 (t, 3H), 1.31 (d, 6H), 3.13 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.88 (t, 2H), 4.99 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.35 (d, 1H). MS ES- m/z 398 [M-H]⁻

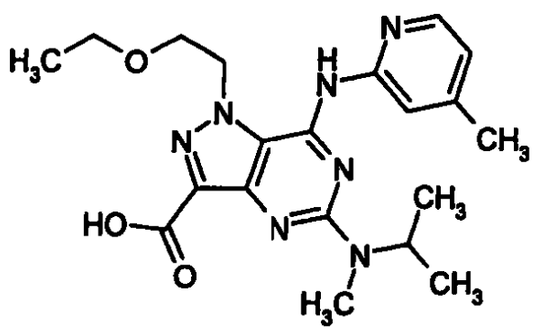


	R^3	R^6	Data
106	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.30 (d, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.98 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.20 (m, 1H). MS APCI+ m/z 458 $[MH]^+$
107	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2CH(CH_3)OCH_3$	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.18 (d, 3H), 1.35 (d, 6H), 2.10 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 4.80-4.90 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.10 (d, 1H). MS APCI+ m/z 428 $[MH]^+$

108	$-CH(CH_3)_2$		^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.12 (m, 2H), 0.37 (m, 2H), 1.06 (m, 1H), 1.30 (d, 6H), 2.44 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.44 (d, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.91 (m, 2H), 5.13 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 8.23 (m, 2H). MS ES- m/z 438 $[M-H]^-$
109	$-CH_2CH_3$		^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 0.75 (m, 2H), 0.81 (m, 2H), 0.99 (m, 1H), 1.31 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.38 (d, 2H), 3.79 (q, 2H), 4.01 (m, 2H), 4.89 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 8.19 (m, 2H). MS ES+ m/z 426 $[MH]^+$

Example 110

1-(2-Ethoxyethyl)-5-(*N*-isopropyl-*N*-methylamino)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4.3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid



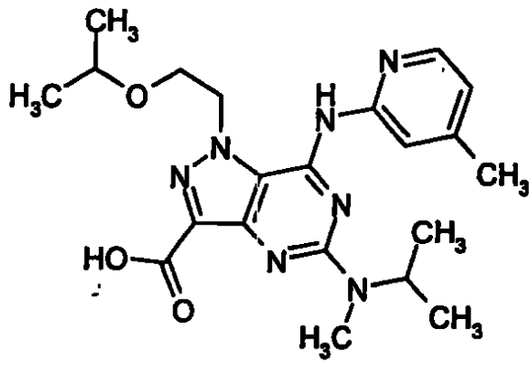
The ester of preparation 121 (219mg, 0.51mmol) was dissolved in a solution of 1M aqueous sodium hydroxide solution (3mL) in dioxane (1.5mL) and the reaction mixture stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was diluted with 1M citric acid solution (50mL) and the mixture washed with dichloromethane (3x100mL). The combined dichloromethane extracts were 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 92:8 to yield the title product as a yellow oil, 80mg (38%).

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.12 (t, 3H), 1.30 (d, 6H), 2.45 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.88 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.18 (d, 1H). MS APCI- m/z 412 $[M-H]^-$

Example 111

1-(2-Isopropoxyethyl)-5-(*N*-isopropyl-*N*-methylamino)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid

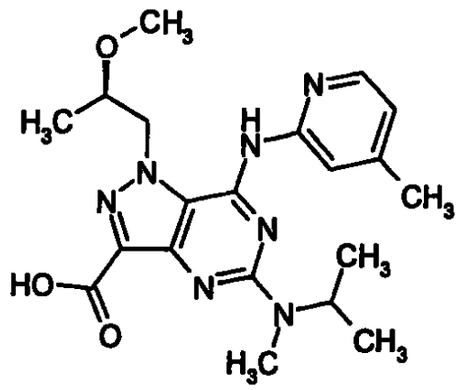


The ester of preparation 106 (140mg, 0.32mmol) was dissolved in methanol (2mL) and the solution treated with 1M aqueous sodium hydroxide solution (640μL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours before being concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in water (20mL), washed with ethyl acetate (10mL), acidified with citric acid and extracted with dichloromethane (2x20mL). 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 100:0 to 95:5. The product was triturated with ether to yield the title product as a white solid, 45mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.10 (d, 6H), 1.32 (d, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.94 (t, 2H), 4.83 (t, 2H), 5.05 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.20 (d, 1H). MS ES+ m/z 428 $[MH]^+$

Example 112

(2'*R*)-5-(*N*-Isopropyl-*N*-methylamino)-1-(2'-methoxypropyl)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid



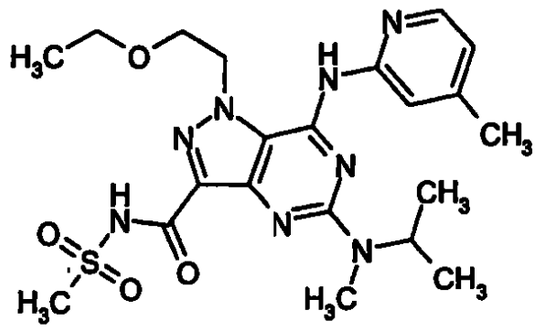
The title compound was prepared by a method similar to that described for example 111 using the ester of preparation 105.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.32 (m, 9H), 2.44 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.99 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.20 (d, 1H).

MS APCI+ m/z 414 $[MH]^+$

Example 113

N-[1-(2-Ethoxyethyl)-5-(*N*-isopropyl-*N*-methylamino)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carbonyl]methanesulfonamide



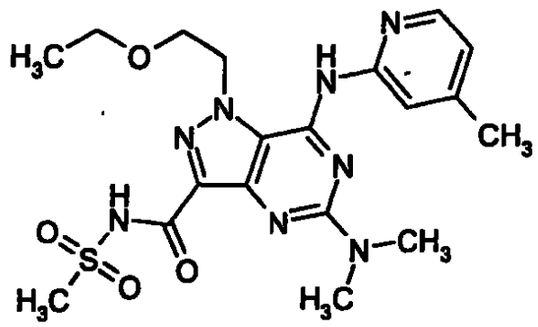
The chloro compound of preparation 186 (90mg, 0.20mmol), N-methyl-isopropylamine (73mg, 1.0mmol), N-ethyldiisopropylamine (170µL, 1.0mmol) and caesium fluoride (30mg, 0.20mmol) were dissolved in dimethyl sulphoxide (1mL) and the reaction mixture stirred at 110°C for 5 hours. The reaction mixture was allowed to cool and was then diluted with ethyl acetate (10mL) and water (10mL). The organic phase was separated and washed with water (2x10mL), dried over

magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified twice by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol 99:1 to 97:3. The crude product was dissolved in ethyl acetate (2mL) and treated with pentane. The precipitate formed was filtered off and dried *in vacuo* to yield the title product, 42mg.

^{1}H NMR (DMSO-D_6 + CF_3CO_2D, 400MHz) δ: 0.98 (t, 3H), 1.18 (d, 6H), 2.44 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.44 (d, 2H), 3.86 (t, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.94 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). MS ES- m/z 489 $[M-H]^-$

Example 114

N-[5-(Dimethylamino)-1-(2-ethoxyethyl)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carbonyl]methanesulfonamide

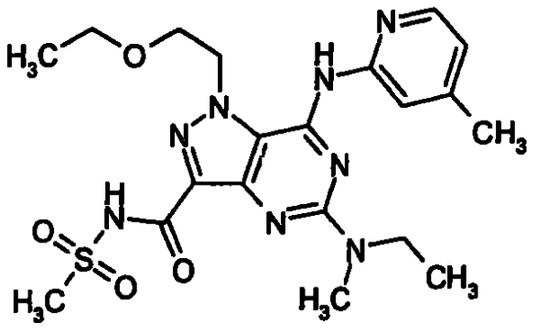


The title product was prepared by a method similar to that described for example 113 using a 33% solution of dimethylamine in ethanol as the source of the HNR^3R^4 amine. 55mg of the desired product was produced.

^{1}H NMR (DMSO-D_6 + CF_3CO_2D, 400MHz) δ: 0.97 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.20 (s, 6H), 3.40 (s, 3H), 3.44 (d, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.95 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 13.40 (s, 1H). MS ES+ m/z 485 $[MNa]^+$

Example 115

N-[1-(2-Ethoxyethyl)-5-(*N*-ethyl-*N*-methylamino)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carbonyl]methanesulfonamide



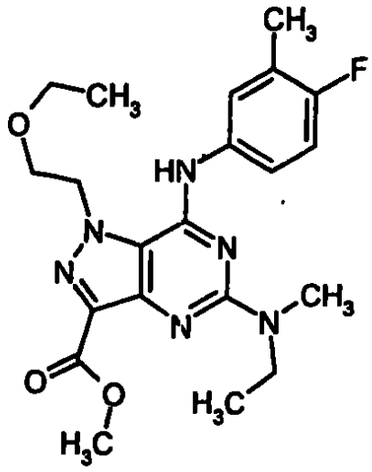
The chloro compound of preparation 186 (110mg, 0.24mmol), N-methyl-ethylamine (79mg, 1.2mmol), N-ethyldiisopropylamine (210µL, 1.20mmol) and caesium fluoride (37mg, 0.24mmol) were dissolved in dimethyl sulphoxide (1mL) and the reaction mixture heated to 110°C for 5 hours in a ReactiVial™. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (10mL) and water (10mL) and the organic phase separated and washed with water (2x10mL). The organic phase was then 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 97:3 to yield the title product as a pale yellow solid, 66mg.

Alternatively, example 115 may be prepared using the carboxylic acid of Example 96. The carboxylic acid of example 96 (1.0g, 2.50mmol), methanesulphonamide (356mg, 3.75mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.0g, 5.2mmol) and 4-dimethylaminopyridine (305mg, 2.5mmol) were dissolved in dichloromethane (5mL) and the reaction mixture stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was diluted with 10% aqueous citric acid (3mL) and the organic phase was separated, washed with water (3mL), dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*.

^{1}H NMR (DMSO-D_6 + CF_3CO_2D, 400MHz) δ: 0.99 (t, 3H), 1.17 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.44 (d, 2H), 3.66 (d, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.93 (t, 2H), 7.16 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.26 (d, 1H). MS ES- m/z 475 $[M-H]^-$

Example 116

Methyl 1-(2-ethoxyethyl)-5-[ethyl(methyl)amino]-7-[(4-fluoro-3-methylphenyl)amino]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



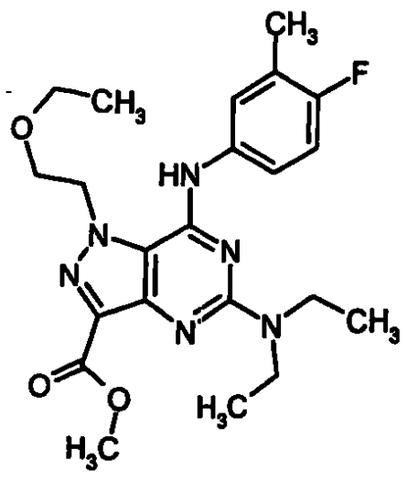
A mixture of the chloride from preparation 92 (200mg, 0.49mmol), N-ethylmethylamine (0.084mL, 0.98mmol) and N-ethyldiisopropylamine (0.17mL, 0.98mmol) in dimethylsulphoxide (2mL) was heated in a Reactivial® at 120°C for 18 hours. The cooled mixture was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between dichloromethane (100mL) and water (100mL) and the layers separated. The aqueous solution was extracted with further dichloromethane (50mL) and the combined organic solutions were washed with water (100mL), brine (50mL), dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on an Isolute® silica gel cartridge using dichloromethane:methanol (100:0 to 95:5) as an elution gradient to provide the title compound as a white crystalline solid, 70mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.15 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.70 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 4.80 (t, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.67 (m, 1H).

MS APCI+ m/z 431 $[MH]^+$

Example 117

Methyl 5-(diethylamino)-1-(2-ethoxyethyl)-7-[(4-fluoro-3-methylphenyl)amino]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



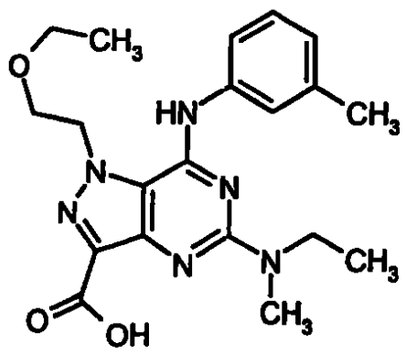
The title compound was obtained as a white crystalline solid from the compound from preparation 92, after re-crystallisation from methanol, following a similar procedure to that described in example 116.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.20 (m, 9H), 2.30 (s, 3H), 3.65 (m, 6H), 4.00 (m, 5H), 4.75 (t, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.60 (m, 1H).

MS APCI+ m/z445 $[MH]^+$

Example 118

1-(2-Ethoxyethyl)-5-[ethyl(methyl)amino]-7-[(3-methylphenyl)amino]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid



A mixture of the chloride from preparation 238 (200mg, 0.53mmol), cesium fluoride (81mg, 0.53mmol) and *N*-ethylmethylamine (0.25mL, 2.65mmol) in dimethylsulphoxide (1.5mL) was heated in a Reactivial® at 110°C for 18 hours. The cooled mixture was partitioned between dichloromethane (50mL) and 1N citric acid solution (100mL) and the layers separated. The aqueous solution was extracted with further dichloromethane (50mL) and the combined organic solutions washed with water (2x100mL) and then brine (50mL). The solution was dried over magnesium

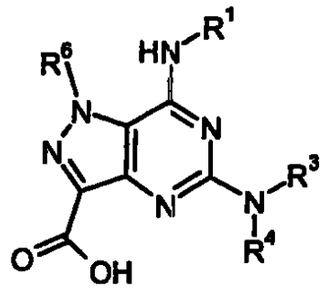
sulphate and concentrated under reduced pressure to provide the title compound as a white solid, 150mg.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1.10 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.75 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.85 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.61 (s, 1H).

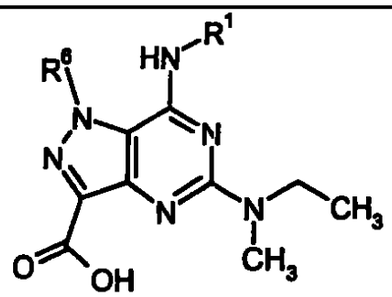
MS APCI+ m/z 399 $[MH]^+$

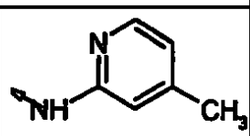
Examples 119 to 124

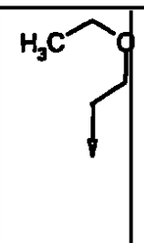
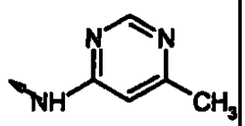
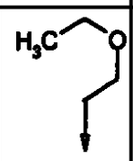
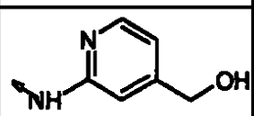
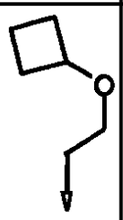
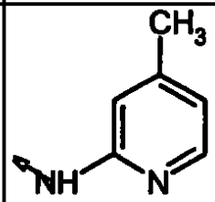
The following compounds of the general formula shown below:

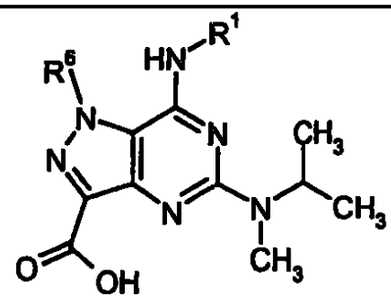


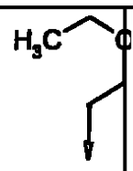
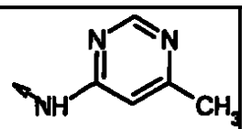
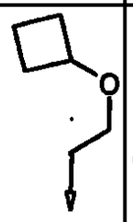
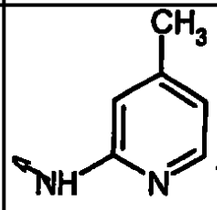
were prepared from the corresponding chloride compounds from preparations 149, 231, 232 and 237, following a similar procedure to that described in example 118.



Ex	HNR^1,	R^6	Yield/Data
119			Yellow crystals (93%) ^{1}H NMR (DMSO-D_6+drop TFA-d, 400MHz) δ: 1.14 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.20 (s, 6H), 3.63 (q, 2H), 3.81 (t, 2H), 4.98 (t, 2H), 7.16 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.24 (d, 1H). MS m/z 386 $[MH]^+$

120			Yellow solid (85%) ^{1}H NMR (DMSO-D_6+drop TFA-d, 400MHz) δ: 1.02 (t, 3H), 1.19 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.48 (q, 2H), 3.68 (q, 2H), 3.83 (t, 2H), 4.82 (t, 2H), 8.08 (s, 1H), 9.02 (s, 1H). MS m/z 401 $[MH]^+$
121			Yellow oil, (88%) ^{1}H NMR (DMSO-D_6, 400MHz) δ: 0.95 (t, 3H), 1.15 (t, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.39 (q, 2H), 3.66 (q, 2H), 3.83 (t, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.95 (t, 2H), 7.14 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.34 (s, 1H). MS m/z 416 $[MH]^+$
122[A]			Yellow powder (50%) ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.30 (t, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.80 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.90 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 8.20 (m, 2H).

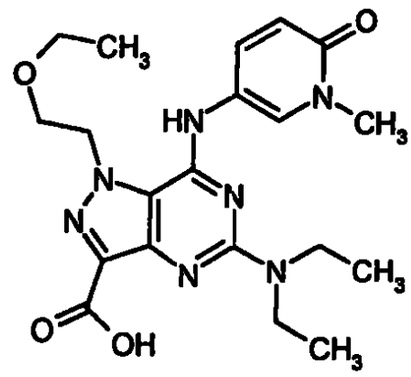


123			Yellow solid (69%) ^{1}H NMR (DMSO-D_6+drop TFA-d, 400MHz) δ: 1.02 (t, 3H), 1.21 (d, 6H), 2.57 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.48 (q, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.82 (t, 2H), 4.95 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 9.03 (s, 1H). MS m/z 415 $[MH]^+$
124^			Pale yellow powder (45%) ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.35 (d, 6H), 1.45 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.90 (t, 2H), 4.05 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 8.20 (m, 2H). MS APCI+ m/z 440 $[MH]^+$

A-The product was recrystallised from dichloromethane, then sonicated in ether and dried *in vacuo*.

Example 125

5-(Diethylamino)-1-(2-ethoxyethyl)-7-[(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid



A mixture of the chloro compound from preparation 239 (170mg, 0.43mmol), diethylamine (0.18mL, 1.73mmol) and cesium fluoride (66mg, 0.43mmol) in dimethylsulphoxide (1mL) was stirred at 110°C for 2 hours. Additional diethylamine

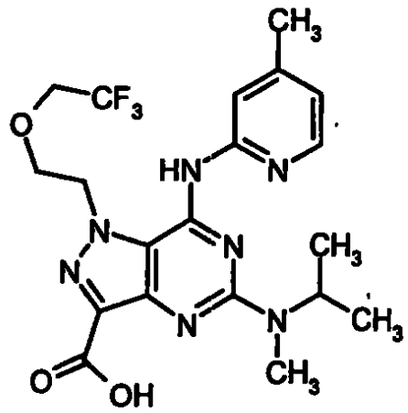
(0.18mL, 1.73mmol) in dimethylsulphoxide (0.5mL) was added, the mixture transferred to a Reactivial® and stirred at 110°C for a further 2 hours. The cooled mixture was diluted with dichloromethane (40mL) and washed with 1M citric acid solution (3x20mL). The combined aqueous solutions were washed with dichloromethane (20mL), then basified to pH 6 using solid sodium bicarbonate. This solution was extracted with dichloromethane (3x30mL) and the combined organic solutions washed with water (20mL) and brine (20mL) then dried (using a phase separation cartridge) and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was suspended in water (30mL) and the mixture sonicated for 30 minutes. The resulting solid was filtered off and dried *in vacuo* to provide the title compound as a solid.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.12 (t, 3H), 1.25 (t, 6H), 3.59 (q, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.92 (t, 2H), 4.90 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.10 (s, 1H).

MS ES- m/z 428 $[M-H]^-$

Example 126

5-[Isopropyl(methyl)amino]-7-[(4-methylpyridin-2-yl)amino]-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid



A mixture of the chloride from preparation 233 (75mg, 0.17mmol), N-ethyldiisopropylamine (0.15mL, 0.85mmol), cesium fluoride (26mg, 0.17mmol) and N-methylisopropylamine (0.09mL, 0.85mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (1mL) was stirred at 110°C in a Reactivial® for 4 hours.

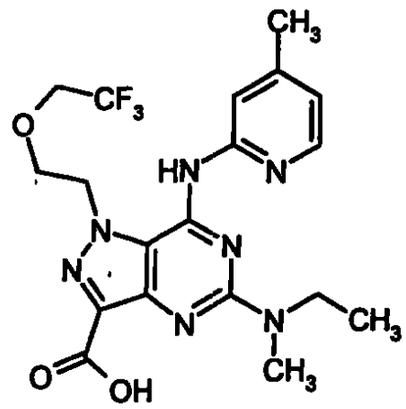
The cooled reaction mixture was purified directly using a Phenomenex Luna C18 reverse phase silica gel column and acetonitrile:95% water/5% methanol/0.1%

trifluoroacetic acid (5:95 to 95:5) as elution gradient. The product was dissolved in dichloromethane and the solution washed with sodium bicarbonate solution, dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to provide the title compound, 24mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.31 (d, 6H), 2.48 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.98 (q, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.99 (t, 2H), 7.08 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.12 (d, 1H).
MS ES- m/z 466 [M-H]$^-$

Example 127

5-[Ethyl(methyl)amino]-7-[(4-methylpyridin-2-yl)amino]-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid



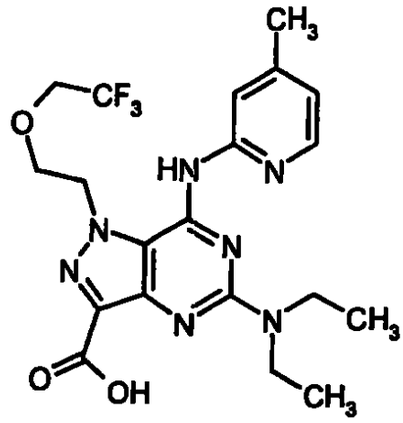
The title compound was prepared from the compound from preparation 233 and N-ethylmethylamine, following a similar procedure to that described in example 126, except only 2 equivalents of N-ethylmethylamine and N-ethyldiisopropylamine were used.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.30 (t, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.73 (q, 2H), 3.98 (q, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.98 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (d, 1H).
MS ES- m/z 452 [M-H]$^-$

Example 128

240

5-(Diethylamino)-7-[(4-methylpyridin-2-yl)amino]-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid



A mixture of the chloride from preparation 233 (100mg, 0.23mmol), cesium fluoride (35mg, 0.23mmol) and diethylamine (0.07mL, 0.69mmol) in dimethylsulphoxide (1mL) was stirred at 120°C in a Reactivial® for 18 hours.

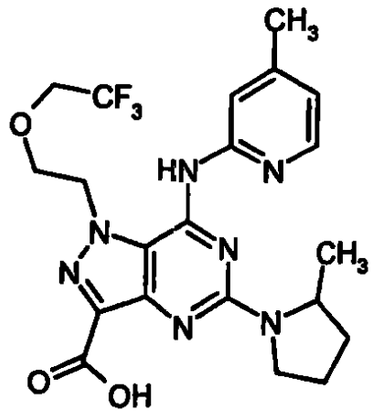
Tlc analysis showed starting material remaining, so additional diethylamine (0.07mL, 0.69mmol) was added and the reaction heated for a further 3 hours at 135°C. The cooled mixture was suspended in 1M citric acid solution (200mL) and extracted with dichloromethane (3x50mL). The combined organic extracts were washed with water (50mL), brine (25mL) and dried over sodium sulphate then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography using a silica gel Isolute® cartridge and an elution gradient of 10% acetic acid in methanol:dichloromethane: (1:99 to 7:93). The product was triturated with ether and dried *in vacuo* to afford the title compound as a yellow powder, 44mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.35 (t, 6H), 2.50 (s, 3H), 3.70 (q, 4H), 4.00 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 5.00 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.13 (d, 1H).

MS ES+ m/z 468 $[MH]^+$

Example 129

7-[(4-Methylpyridin-2-yl)amino]-5-(2-methylpyrrolidin-1-yl)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid



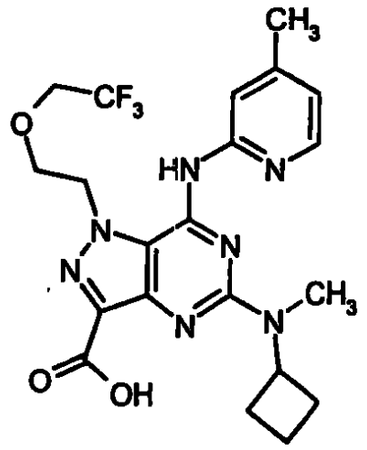
The title compound was obtained as a solid in 45% yield from 2-methylpyrrolidine and the chloride from preparation 233, following the procedure described in example 128.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.38 (d, 3H), 1.85 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.98 (q, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.45 (m, 1H), 5.00 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.15 (d, 1H).

MS ES+ m/z 480 $[MH]^+$

Example 130

5-[Cyclobutyl(methyl)amino]-7-[(4-methylpyridin-2-yl)amino]-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid



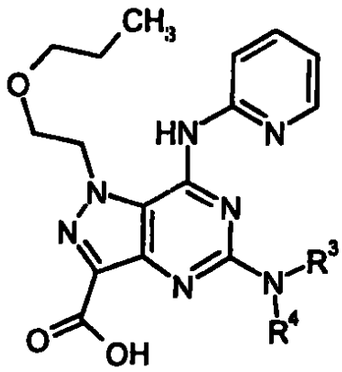
The title compound was obtained in 42% yield as a yellow solid, from the amine from preparation 241 and the chloro compound from preparation 233, following a similar

procedure to that described in example 128, except 5eq N-ethyldiisopropylamine was also added.

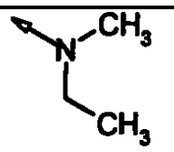
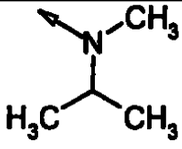
^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.80 (m, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.99 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.99 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.18 (d, 1H).

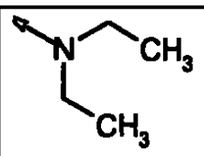
MS APCI+ m/z 480 $[MH]^+$

Examples 131 to 133



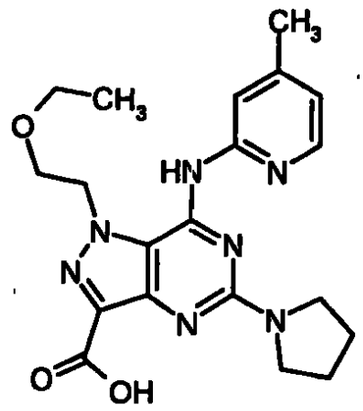
A solution of the appropriate esters from preparations 240-242 (0.5mmol) in sodium hydroxide (1N, 4mL, 4mmol) and dioxan (2 mL) was stirred at room temperature for 18 hours. The solution was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between dichloromethane (20mL) and 1M citric acid solution (10mL). The layers were separated and the organic phase dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to give the title compounds.

Ex No	-NR^3R^4	Data
131		^{1}H NMR (DMSO-D_6 + 1dp TFAD), 400MHz) δ: 0.65 (t, 3H), 1.18 (t, 3H), 1.38 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 3.62 (q, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.98 (t, 2H), 7.28 (m, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.38 (d, 1H). MS APCI+ m/z 400 $[MH]^+$
132		^{1}H NMR (DMSO-D_6+ 1dp TFAD, 400MHz) δ: 0.65 (t, 3H), 1.18 (d, 6H), 1.38 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.98 (t, 2H), 7.30 (m, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.40 (d, 1H). MS APCI+ m/z 414 $[MH]^+$

133		^{1}H NMR (DMSO-D_6+ 1dp TFAD, 400MHz) δ: 0.66 (t, 3H), 1.20 (t, 6H), 1.39 (m, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.62 (q, 4H), 3.84 (t, 2H), 4.98 (t, 2H), 7.28 (m, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.38 (d, 1H). MS APCI+ m/z414 $[MH]^+$

Example 134

1-(2-Ethoxyethyl)-7-[(4-methylpyridin-2-yl)amino]-5-pyrrolidin-1-yl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid



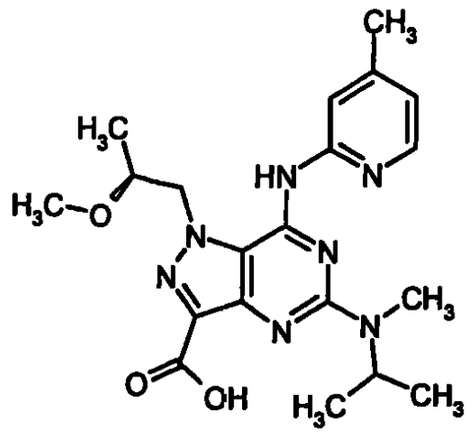
A solution of the ester from preparation 259 (50mg, 0.12mmol) in 1N sodium hydroxide solution (1mL) and dioxan (0.5mL) was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was diluted with 1M citric acid solution (50mL) and extracted with dichloromethane (3x200mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography using an Isolute® silica gel cartridge and an elution gradient of dichloromethane:methanol (100:0 to 90:10) to provide the title compound as a yellow solid, 23mg.

^{1}H NMR (CD_3OD,400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 2.10 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.90 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 8.20 (m, 2H).

MS APCI+ m/z 412 $[MH]^+$

Example 135

5-[Isopropyl(methyl)amino]-1-[(2*S*)-2-methoxypropyl]-7-[(4-methylpyridin-2-yl)amino]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid

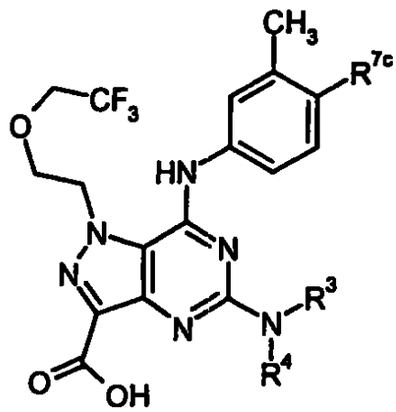


A solution of the ester from preparation 260 (43mg, 0.1mmol) in dioxan (2mL) and sodium hydroxide (1N, 4mL) was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue diluted with citric acid solution (1M, 50mL). This solution was extracted with dichloromethane (3x50mL), the combined organic solutions washed with sodium bicarbonate solution (3x15mL), dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography using an Isolute® silica gel cartridge and an elution gradient of dichloromethane:methanol (100:0 to 94:6) to give a yellow oil. This was triturated with ether and the resulting solid filtered off and dried to give the title compound as a white solid, 26mg.

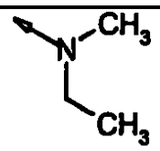
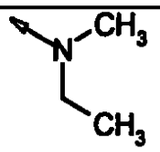
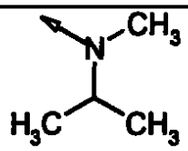
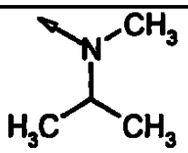
^{1}H NMR (CD_3OD,400MHz) δ: 1.30 (m, 9H), 2.42 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.99 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.10 (d, 1H).

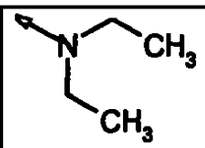
MS APCI+ m/z 414 $[MH]^+$

Examples 136 to 140



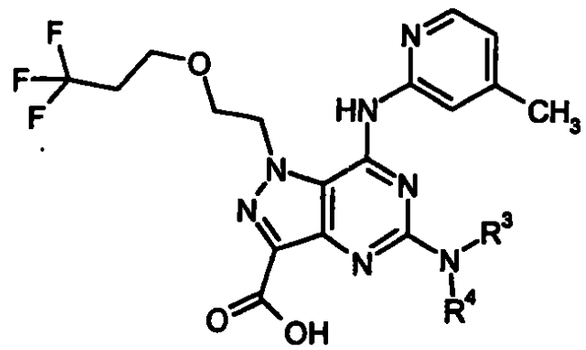
A solution of the appropriate esters from preparations 245-249 (1eq) in sodium hydroxide (1N, 1.5-3eq) and dioxan (6.5-7.5 mLmmol^{-1}) was stirred at room temperature for 18 hours. The solution was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between dichloromethane and 1M citric acid solution and the layers separated. The aqueous phase was extracted with additional dichloromethane, the combined organic solutions dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The products were triturated with ethyl acetate, and the solids filtered and dried to afford the title compounds as white crystalline solids.

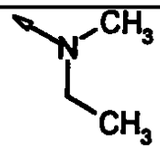
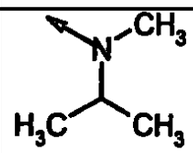
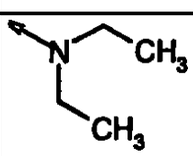
Ex No	-NR^{3}R^4	R^{7c}	Data
136		H	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.57 (q, 2H), 4.02 (q, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.94 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.50 (s, 1H). MS APCI+ m/z 453 [MH]$^+$
137		F	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.08 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 4.00 (q, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.94 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.50 (s, 1H). MS APCI+ m/z 471 [MH]$^+$
138		H	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.22 (d, 6H), 2.40 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 4.04 (q, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.94 (t, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.50 (s, 1H). MS APCI+ m/z 467 [MH]$^+$
139		F	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.22 (d, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 4.00 (q, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.94 (t, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.49 (m, 1H). MS APCI+ m/z 485 [MH]$^+$

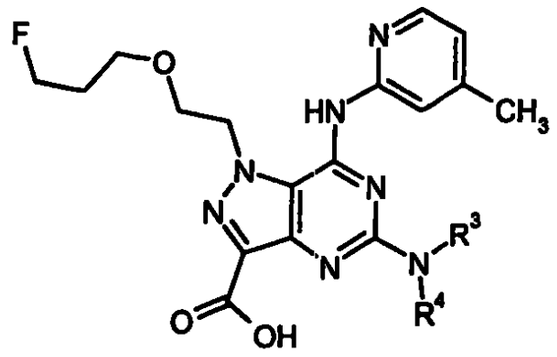
140		F	^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.24 (t, 6H), 2.31 (s, 3H), 3.62 (q, 4H), 4.02 (q, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.86 (t, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.52 (m, 1H). MS APCI+ m/z 485 $[MH]^+$

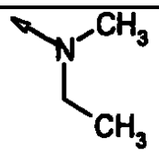
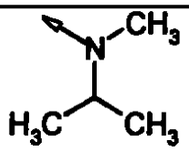
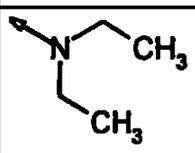
Examples 141 to 146

Sodium hydroxide solution (1M, 3eq) was added to a solution of the esters from preparations 253-258 (1eq) in dioxane (8.5-10.5mLmmol^{-1}), and the reaction mixture stirred at room temperature for 18 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue partitioned between citric acid (15mL) and dichloromethane (15mL). The phases were separated and the organic layer evaporated under reduced pressure to provide the title compounds.



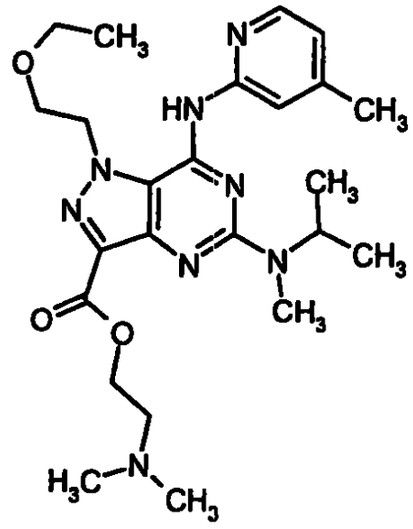
Ex. No		Yield(%)	Data
141		96	MS APCI+ m/z 468 $[MH]^+$
142		89	MS APCI+ m/z 482 $[MH]^+$
143		99	MS APCI+ m/z 482 $[MH]^+$



144		99	MS APCI+ m/z 432 $[MH]^+$
145		90	MS APCI+ m/z 446 $[MH]^+$
146		95	MS APCI+ m/z 446 $[MH]^+$

Example 147

2-(Dimethylamino)ethyl 1-(2-ethoxyethyl)-5-[isopropyl(methyl)amino]-7-[(4-methylpyridin-2-yl)amino]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate



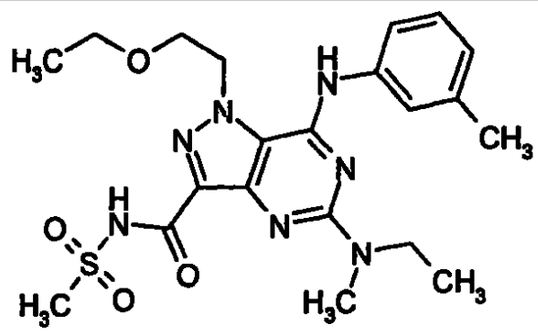
A mixture of the chloride from preparation 176 (160mg, 0.36mmol), cesium fluoride (54mg, 0.36mmol) and N-methylisopropylamine (186µL, 1.79mmol) in dimethylsulphoxide (3mL) was heated at 110°C in a Reactivial® for 18 hours. The cooled mixture was partitioned between dichloromethane (20mL) and water (20mL) and the layers separated. The aqueous solution was extracted further with dichloromethane (20mL) and the combined organic solutions washed with water (3x20mL), dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The residual orange oil was purified by column chromatography using an Isolute® silica gel cartridge and an elution gradient of methanol:dichloromethane (0:100 to 10:90), and then on reverse phase silica gel using acetonitrile:water :trifluoroacetic acid (95:5:0.1) as eluant to provide the title compound, 15mg.

^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.09 (t, 3H), 1.33 (d, 6H), 2.54 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.16 (s, 3H), 3.51 (q, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.78 (t, 2H), 4.89 (m, 1H), 5.04 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.14 (d, 1H).

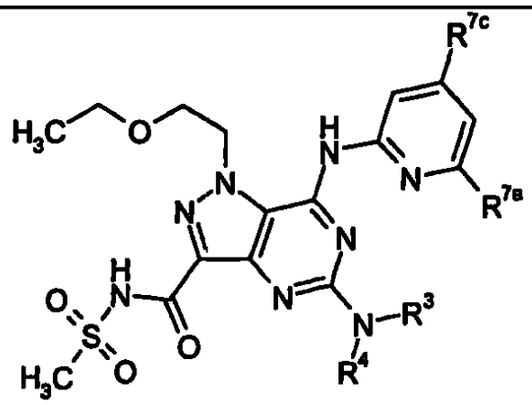
MS m/z 485 $[MH]^+$

Examples 148 to 164

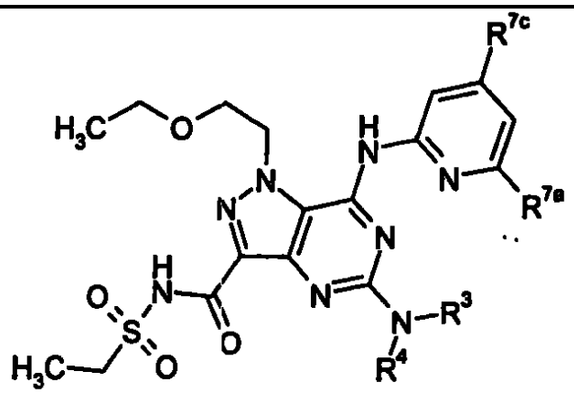
4-Dimethylaminopyridine (1.3 eq) was added to a solution of the appropriate acid from examples 11,14,15,17, 38, 96, 118-124, 136, 137 and 139 (1eq), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.3eq) and the appropriate sulphonamide (1.2-1.3eq) in dichloromethane (13-30mLmmol^{-1}) and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was diluted with dichloromethane, washed with 1M citric acid solution, dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to afford the title compounds.

	
148^A	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.15 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 2.38 (s, 3H),

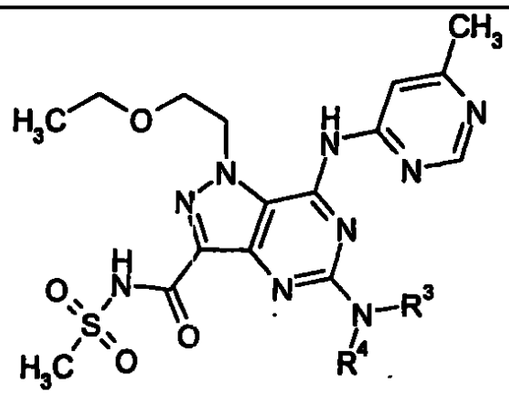
	3.20 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 3.70 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.82 (t, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.70 (s, 1H). MS APCI+ m/z 476 $[MH]^+$

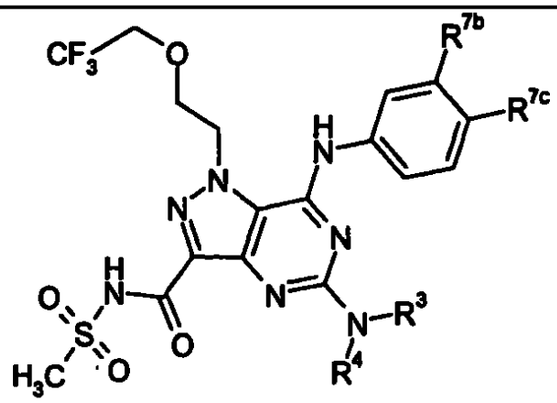
	
149	R^3 = -CH_2CH_3; R^4 = -CH_3; R^{7A} = CH_3; R^{7C} = H ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.19 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.75 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.87 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.18 (br m, 1H). MS m/z 477 $[MH]^+$
150[A]	R^3 = -$(CH_2)_2CH_3$; R^4 = -CH_3; R^{7A} = H; R^{7C} = CH_3 ^{1}H NMR (DMSO-D_6+ drop TFAd, 400MHz) δ: 0.88 (t, 3H), 1.01 (t, 3H), 1.63 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.47 (q, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.89 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.24 (d, 1H). MS ESI+ m/z 491 $[MH]^+$
151[A]	R^3 = -CH_2CH_3; R^4 = -CH_2CH_3; R^{7A} = H; R^{7C} = CH_3 ^{1}H NMR (DMSO-D_6+ drop TFAd, 400MHz) δ: 1.02 (t, 3H), 1.20 (t, 6H), 2.39 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.48 (q, 2H), 3.61 (q, 4H), 3.87 (t, 2H), 4.87 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.24 (d, 1H). MS ESI+ m/z 491 $[MH]^+$
152[A]	R^3 = -$(CH_2)_2OCH_3$; R^4 = -CH_3; R^{7A} = H; R^{7C} = CH_3 ^{1}H NMR (DMSO-D_6+ drop TFAd, 400MHz) δ: 0.99 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.30 (br s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.44 (q, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.93 (t, 2H), 7.14 (d, 1H), 8.06 (s,

	1H), 8.24 (d, 1H). MS ESI+ m/z 507 $[MH]^+$
153	R^3 = -CH_2CH_3; R^4 = -CH_3; R^{7A} = H; R^{7C} = CH_2OH ^{1}H NMR (CD_3OD+ drop TFAd, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.56 (q, 2H), 3.79 (q, 2H), 3.99 (q, 2H), 4.78 (s, 2H), 5.06 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.40 (s, 1H). MS ESI- m/z 491 $[M-H]^-$

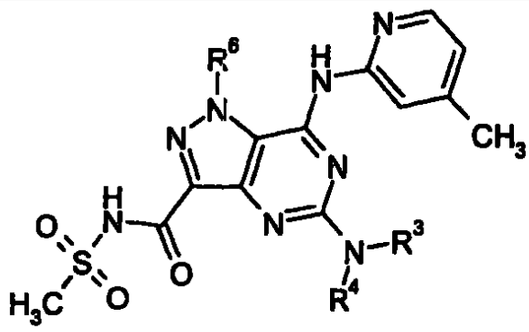
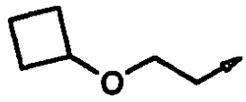
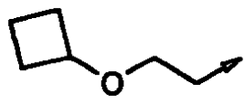
	
154 A,B	R^3 = -CH_3; R^4 = -CH_3; R^{7A} = H; R^{7C} = CH_3 ^{1}H NMR, (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.13 (t, 3H), 1.41 (t, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.29 (s, 6H), 3.57 (q, 2H), 3.62 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.87 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.36 (s, 1H). MS m/z 477 $[MH]^+$
155 A,B	R^3 = -CH_2CH_3; R^4 = -CH_3; R^{7A} = H; R^{7C} = CH_3 ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.14 (t, 3H), 1.29 (t, 3H), 1.41 (t, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.57 (q, 2H), 3.63 (q, 2H), 3.78 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.87 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.35 (s, 1H). MS m/z 491 $[MH]^+$
156 A,C	R^3 = -CH_2CH_3; R^4 = -CH_2CH_3; R^{7A} = H; R^{7C} = CH_3 ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.14 (t, 3H), 1.32 (t, 6H), 1.40 (t, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.56 (q, 2H), 3.63 (q, 2H), 3.73 (q, 4H), 3.97 (t, 2H), 4.85 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.34 (s, 1H). MS m/z 505

	$[MH]^+$

	
157	$R^3 = -CH_2CH_3$; $R^4 = -CH_3$ ^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.21 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.67 (q, 2H), 3.79 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.84 (t, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.71 (s, 1H). MS m/z 478 $[MH]^+$
158	$R^3 = -CH_2CH_3$; $R^4 = -CH_2CH_3$ ^1H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.21 (t, 3H), 1.33 (t, 6H), 2.54 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.67 (q, 2H), 3.75 (q, 4H), 3.98 (t, 2H), 4.86 (t, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). MS m/z 492 $[MH]^+$

	
159[D]	$R^3 = -CH_2CH_3$; $R^4 = -CH_3$; $R^{7B} = -CH_3$; $R^{7C} = F$ ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.18 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 3.93 (q, 2H), 4.26 (q, 2H), 4.80 (q, 2H), 7.00 (dd, 1H), 7.36 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H). MS APCI+ m/z 548 $[MH]^+$
160[D]	$R^3 = -CH_2CH_3$; $R^4 = -CH_2CH_3$; $R^{7B} = -CH_3$; $R^{7C} = F$

	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.20 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.60 (q, 4H), 3.94 (q, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.81 (t, 2H), 7.00 (dd, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 8.06 (br s, 1H). MS APCI+ m/z 562 $[MH]^+$
161[D]	R^3 = $-CH_2CH_3$; R^4 = $-CH_3$; R^{7B} = $-CH_3$; R^{7C} = H ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.67 (q, 2H), 3.95 (q, 2H), 4.26 (t, 2H), 4.82 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.18 (s, 1H). MS APCI+ m/z 530 $[MH]^+$

	
162	R^6 = $-(CH_2)_2OCH_3$; R^3= $-CH_2CH_3$, R^4 = $-CH_3$ ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.31 (t, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.77 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 5.07 (t, 2H), 7.19 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.14 (d, 1H). MS m/z 463 $[MH]^+$
163[A,E]	R^6 =  ; R^3= $-CH_2CH_3$, R^4 = $-CH_3$ ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.30 (t, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.75 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.85 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.35 (m, 1H). MS APCI+ m/z 503 $[MH]^+$
164[A,E]	R^6 =  ; R^3= $-CH(CH_3)_2$, R^4 = $-CH_3$ ^{1}H NMR (CD_3OD, 400MHz) δ: 1.30 (d, 6H), 1.50 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.40 (s,

	3H), 3.85 (t, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.85 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.30 (m, 1H). MS APCI+ m/z 517 $[MH]^+$

A-crude compounds were purified by column chromatography on an Isolute® silica gel cartridge using dichloromethane:methanol as eluant.

B-an additional 0.5eq of sulphonamide and 4-dimethylaminopyridine were added after 18 hours, and the reaction stirred for a further 6 hours.

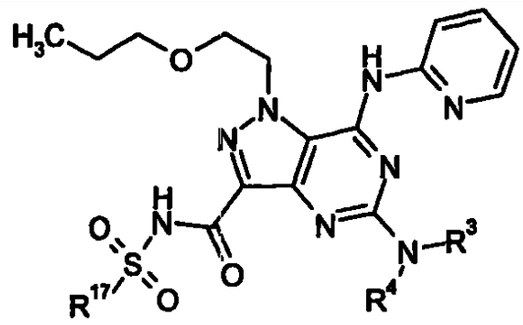
C-1.5 eq of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 4-dimethylaminopyridine and ethylsulphonamide were used.

D-the compound was isolated after trituration with methanol.

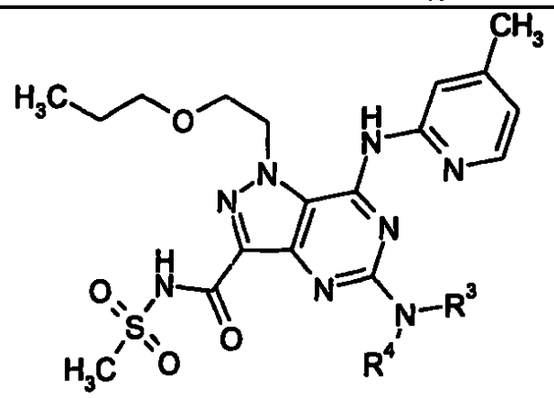
E-4-dimethylaminopyridine (0.5eq), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (2eq) and the appropriate sulphonamide (2eq) were used.

Examples 165 to 171

4-Dimethylaminopyridine (1.3 eq) was added to a solution of the appropriate acid from examples 20 and 131-133 (1eq), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.3eq) and the appropriate sulphonamide (1.2-1.3eq) in dichloromethane (13-30mL$mmol^{-1}$) and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was washed with 1M citric acid solution (5mL), the organic phase separated and purified directly by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol (100:0 to 95:5) to afford the title compounds as yellow solids.

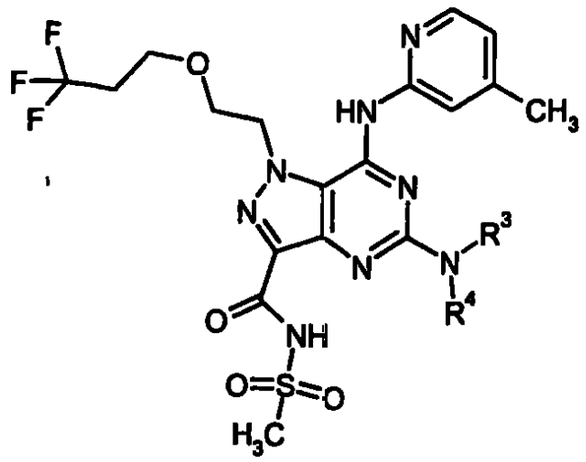
	
165	R^3 = -CH_3; R^4 = -CH_2CH_3; R^{17} = -CH_3; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.75 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.56 (t, 2H), 3.75 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.84 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.35 (m, 2H).

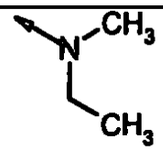
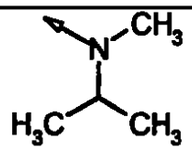
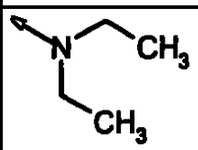
	MS APCI+ m/z 477 $[MH]^+$
166	R^3 = $-CH_3$; R^4 = $-CH_2CH_3$; R^{17} = $-CH_2CH_3$; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.75 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.56 (t, 2H), 3.60 (q, 2H), 3.75 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.82 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.40 (m, 2H). MS APCI+ m/z 491 $[MH]^+$
167	R^3 = $-CH_3$; R^4 = $-CH(CH_3)_2$; R^{17} = $-CH_3$; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.75 (t, 3H), 1.24 (d, 6H), 1.58 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.84 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.35 (m, 2H). MS APCI+ m/z 491 $[MH]^+$
168	R^3 = $-CH_3$; R^4 = $-CH(CH_3)_2$; R^{17} = $-CH_2CH_3$; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.73 (t, 3H), 1.24 (d, 6H), 1.42 (t, 3H), 1.56 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.60 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.82 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.40 (m, 1H). MS APCI+ m/z 505 $[MH]^+$
169	R^3 = $-CH_2CH_3$; R^4 = $-CH_2CH_3$; R^{17} = $-CH_3$; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.75 (t, 3H), 1.26 (t, 6H), 1.60 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.97 (t, 2H), 4.87 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.44 (m, 1H). MS APCI+ m/z 491 $[MH]^+$
170	R^3 = $-CH_2CH_3$; R^4 = $-CH_2CH_3$; R^{17} = $-CH_2CH_3$; ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 0.75 (t, 3H), 1.24 (t, 6H), 1.42 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.60 (q, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.98 (t, 2H), 4.84 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.42 (m, 1H). MS APCI+ m/z 505 $[MH]^+$

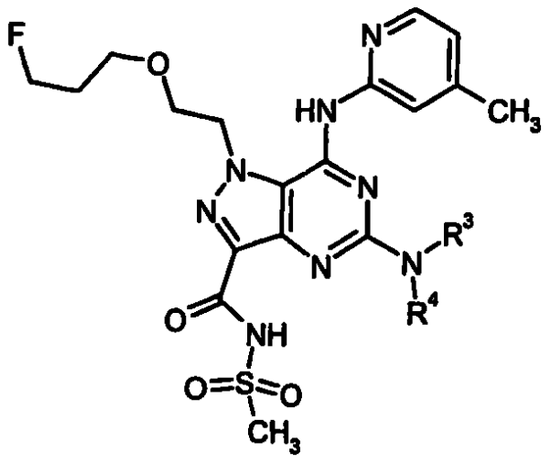
	
171	R^3 = -CH_3; R^4 = -CH_2CH_3; ^{1}H NMR (DMSO-d_6 +TFAd, 400MHz) δ: 0.64 (t, 3H), 1.16 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.32 (t, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 3.86 (t, 2H), 4.94 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). MS APCI+ m/z 491 $[MH]^+$

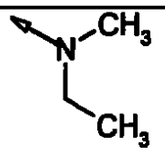
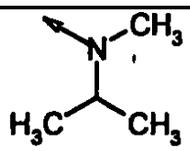
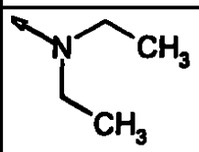
Examples 172 to 177

4-Dimethylaminopyridine (1.3 eq) was added to a solution of the appropriate acid from examples 140-145 (1eq), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.3eq) and methanesulphonamide (1.3eq) in dichloromethane (13.5-16mLmmol^{-1}) and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. Tlc analysis showed starting material remaining, so additional 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.5eq) and methanesulphonamide (0.5eq) were added and the reaction stirred for a further 18 hours. The mixture was diluted with dichloromethane and 1M citric acid solution, stirring continued for a further 40 minutes, then the phases separated. The organic phase was purified directly by column chromatography on silica gel (using a Parallel Flashmaster system) using an elution gradient of methanol:dichloromethane (0:100 to 5:95) to provide the title compounds as yellow solids.



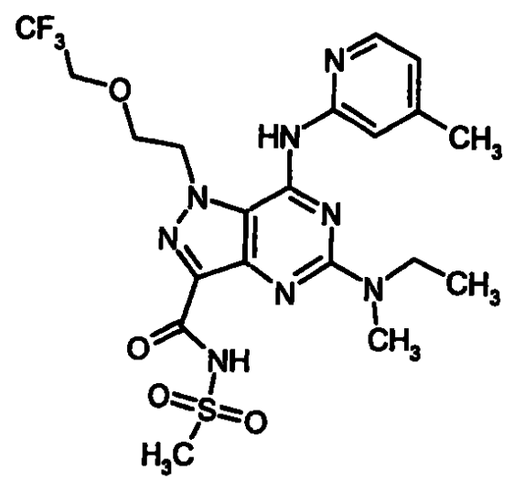
Ex. No	-NR^{3}R^4	Data
172		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$ +TFAd, 400MHz) δ: 1.17 (t, 3H), 2.35-2.46 (m, 5H), 3.18 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.60-3.67 (m, 4H), 3.94 (t, 2H), 4.98 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.26 (d, 1H). MS APCI+ m/z 545 [MH]$^+$
173		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$ +TFAd, 400MHz) δ: 1.19 (d, 6H), 2.40-2.50 (m, 5H), 3.02 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.63 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.97 (t, 2H), 7.15 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.24 (d, 1H). MS APCI+ m/z 559 [MH]$^+$
174		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$ +TFAd, 400MHz) δ: 1.19 (t, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.44-2.53 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.64 (m, 6H), 3.93 (t, 2H), 4.94 (t, 2H), 7.15 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.26 (d, 1H). MS APCI+ m/z 559 [MH]$^+$



175		^{1}H NMR (DMSO-d_6 +TFAd, 400MHz) δ: 1.17 (t, 3H), 1.73-1.86 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.51 (t, 2H), 3.65 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.24-4.39 (m, 2H), 4.92 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.24 (d, 1H). MS APCI+ m/z 509 $[MH]^+$
176		^{1}H NMR (DMSO-d_6 +TFAd, 400MHz) δ: 1.20 (d, 6H), 1.72-1.85 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.24-4.39 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.94 (t, 2H), 7.13 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.24 (d, 1H). MS APCI+ m/z 523 $[MH]^+$
177		^{1}H NMR (DMSO-d_6 +TFAd, 400MHz) δ: 1.20 (t, 6H), 1.73-1.85 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.62 (q, 4H), 3.89 (t, 2H), 4.24-4.39 (m, 2H), 4.92 (t, 2H), 7.14 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.26 (d, 1H). MS APCI+ m/z 523 $[MH]^+$

Example 178

5-[Ethyl(methyl)amino]-7-[(4-methylpyridin-2-yl)amino]-*N*-(methylsulfonyl)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxamide



A mixture of the chloride from preparation 261 (50mg, 0.1mmol), N-ethyldiisopropylamine (0.05mL, 0.3mmol), N-ethylmethylamine (0.026mL, 0.3mmol) and cesium fluoride (15mg, 0.1mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (1mL) was heated in a Reactivial® at 110°C for 90 minutes.

The cooled reaction mixture was purified directly using a Phenomenex Luna C18 column reverse phase column and acetonitrile:95% water/5% methanol/0.1% trifluoroacetic acid (5:95 to 95:5) as elution gradient. The product was dissolved in dichloromethane and the solution washed with sodium bicarbonate solution, dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to provide the title compound, 24mg.

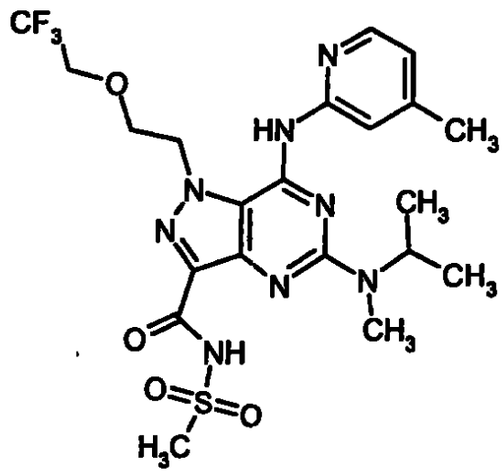
Alternatively, example 178 may be prepared by the method of examples 172-177. 4-Dimethylaminopyridine (22mg, 0.20mmol) was added to a solution of the acid from example 127 (70mg, 0.15mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (38mg, 0.20mmol) and methanesulphonamide (19mg, 0.20mmol) in dichloromethane (2ml) and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was diluted with dichloromethane (20mls) and 1M citric acid solution (10ml), then the phases separated. The organic phase was purified directly by column chromatography on silica gel (using a Parallel Flashmaster system) using an elution gradient of methanol:dichloromethane (0:100 to 2:98) to provide the title compound as a yellow solid.

^{1}H NMR (DMSO-D_6 +1 drop TFAd, 400MHz) δ: 1.19 (t, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 4.06 (q, 2H), 4.14 (t, 2H), 5.03 (t, 2H), 7.20 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.27 (d, 1H).

MS ES- m/z 529 [M-H]$^-$

Example 179

5-[Isopropyl(methyl)amino]-7-[(4-methylpyridin-2-yl)amino]-*N*-(methylsulfonyl)-1-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxamide

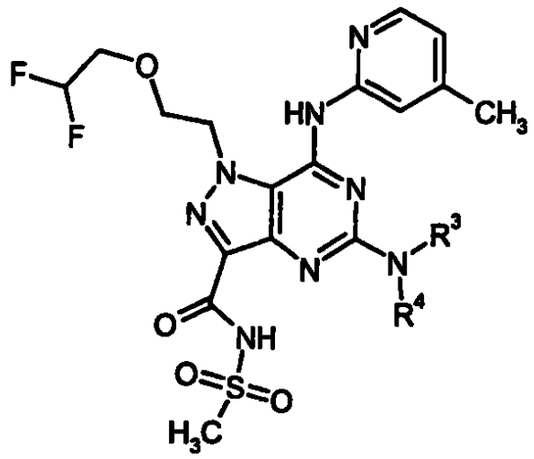


The title compound was obtained from the chloride from preparation 261 and N-methylisopropylamine, following the procedure descibed in example 178.

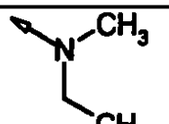
^{1}H NMR (DMSO-D_6 + 1 drop TFAd, 400MHz) δ: 1.20 (d, 6H), 2.49 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.08 (q, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.78 (m, 1H), 5.03 (t, 2H), 7.20 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.26 (d, 1H).

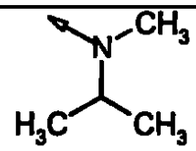
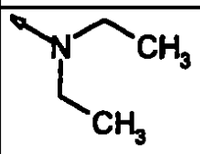
MS ES- m/z 543 [M-H]$^-$

Examples 180 to 182



Sodium hydroxide solution (1M, 1mL, 1mmol) was added to a solution of the appropriate ester from preparation 250-252 (0.33mmol) in dioxan (3mL) and the solution stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was evaporated under reduced pressure and the mixture partitioned between dichloromethane (50mL) and 1M citric acid solution. The layers were separated and the organic solution dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The product was dissolved in dichloromethane (5mL) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (82mg, 0.43mmol), methanesulphonamide (41mg, 0.43mmol) and 4-dimethylaminopyridine (48mg, 0.43mmol) added and the reaction stirred at room temperature for 72 hours. The mixture was diluted with dichloromethane (10mL), 1M citric acid solution and the mixture stirred for 30 minutes. The phases were separated and the organic solution purified directly by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (98:2) as eluant to afford the title compounds.

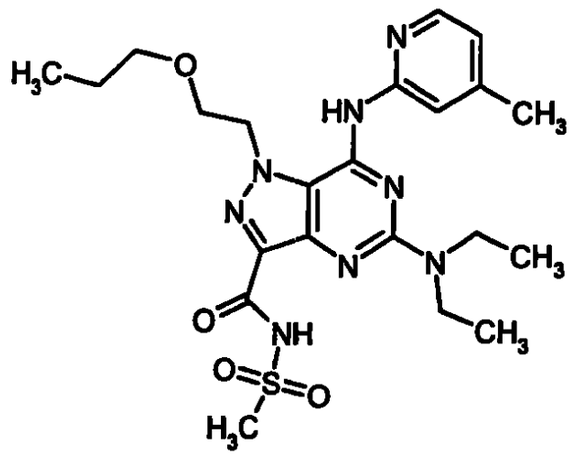
Ex No	-NR^{3}R^4	Data
180[A]		^{1}H NMR (DMSO-d_6 +TFA-d, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.60-3.75 (m, 4H), 4.05 (t, 2H), 5.00 (t, 2H), 6.00 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). MS APCI+ m/z 513 $[MH]^+$

181		^{1}H NMR (DMSO-d_6 +TFA-d, 400MHz) δ: 1.18 (d, 6H), 2.44 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 4.05 (t, 2H), 4.76 (m, 1H), 5.00 (t, 2H), 6.04 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). MS APCI+ m/z 527 $[MH]^+$
182		^{1}H NMR (DMSO-d_6 +TFA-d, 400MHz) δ: 1.18 (t, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.40-3.55 (m, 6H), 4.04 (t, 2H), 5.00 (t, 2H), 5.98 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.30 (d, 1H). MS APCI+ m/z 527 $[MH]^+$

A = the product was crystallised from dichloromethane:isopropylalcohol

Example 183

5-(Diethylamino)-7-[(4-methylpyridin-2-yl)amino]-*N*-(methylsulfonyl)-1-(2-propoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxamide



A mixture of the chloride from preparation 67 (135mg, 0.33mmol), cesium fluoride (50mg, 0.33mmol) and diethylamine (103µL, 1mmol) in dimethylsulphoxide (1mL) was heated in a Reactivial® at 120°C for 18 hours. The cooled mixture was partitioned between dichloromethane (20mL) and water (20mL) and the layers separated. The organic phase was washed with water (2x10mL), dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. Sodium hydroxide solution (1M, 0.5mL, 0.5mmol) and dioxan (1mL) were added to the residue and the

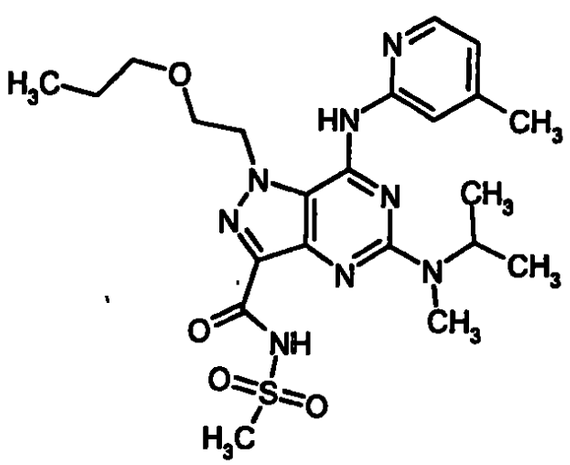
solution stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was evaporated under reduced pressure and the mixture partitioned between dichloromethane (20mL) and 1M citric acid solution (2mL) and water (20mL). The layers were separated and the organic solution dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The product was dissolved in dichloromethane (5mL) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (82mg, 0.43mmol), methanesulphonamide (41mg, 0.43mmol) and 4-dimethylaminopyridine (48mg, 0.43mmol) added and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was diluted with dichloromethane (30mL), washed with 1M citric acid solution (5mL) then dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol (100:0 to 97:3) as eluant to afford the title compound, 75mg.

^{1}H NMR (DMSO-d_6 +TFAd, 400MHz) δ: 0.62 (t, 3H), 1.20 (t, 6H), 1.40 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.38 (t, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.85 (t, 2H), 4.90 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.24 (d, 1H).

MS APCI+ m/z 505 $[MH]^+$

Example 184

5-[Isopropyl(methyl)amino]-7-[(4-methylpyridin-2-yl)amino]-*N*-(methylsulfonyl)-1-(2-propoxyethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxamide



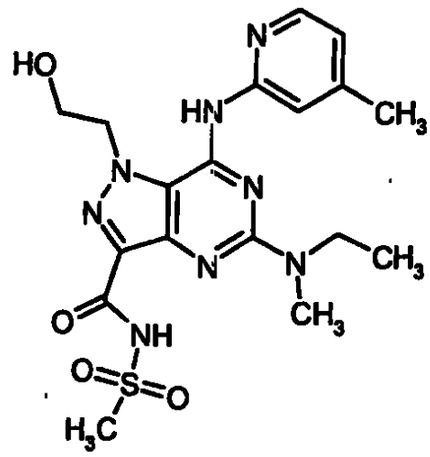
The title compound was obtained in 51% yield as a yellow solid, from the chloride of preparation 67, following a similar procedure to that described in example 183.

^{1}H NMR (DMSO-D_6 +1 drop TFAd, 400MHz) δ: 0.62 (t, 3H), 1.18 (d, 6H), 1.38 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.84 (t, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.95 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.24 (d, 1H).

MS APCI+- m/z 505 [MH]+

Example 185

5-[Ethyl(methyl)amino]-1-(2-hydroxyethyl)-7-[(4-methylpyridin-2-yl)amino]-*N*-(methylsulfonyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxamide



Boron tribromide (1M in dichloromethane, 1.95mL, 1.95mmol) was added dropwise to a solution of the compound from example 119 (100mg, 0.22mmol) in dichloromethane (5mL) cooled to -25°C, so as to maintain the temperature below -20°C. The reaction was stirred at -25°C for 3 hours, then quenched by the dropwise addition of saturated sodium bicarbonate solution until pH 7 was achieved. The mixture was allowed to warm to room temperature, then partitioned between water (10mL) and dichloromethane (20mL). The organic phase was washed with water, dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure to provide the title compound as a yellow solid, 31mg.

^{1}H NMR (CD_3OD + drop TFAd, 400MHz) δ: 1.31 (t, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.76 (q, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.98 (t, 2H), 7.19 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.15 (d, 1H).

MS m/z 449 $[MH]^+$

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 PDE5 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 PDE5 and cGMP-inhibited cAMP PDE3 can be obtained from human corpus cavernosum tissue, human platelets or rabbit platelets; cGMP-stimulated PDE2 was obtained from human corpus cavernosum; calcium/calmodulin (Ca/CAM)-dependent PDE1 from human cardiac ventricle; cAMP-specific PDE4 from human skeletal muscle; and photoreceptor PDE6 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

265

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 compounds are listed in the table below.

Example	IC_{50} (nM)
1	0.075
2	0.201
3	5.01
4	2.62
5	0.943
6	2.89
7	0.082
8	3.82
9	0.075
10	1.86
11	1.09
12	14.7
13	1.46
14	8.75
15	1.84
16	0.510
17	2.93
18	11.3
19	2.43

Example	IC_{50} (nM)
20	35.7
21	5.30
22	7.12
23	8.97
24	53.9
25	7.19
26	1.64
27	36.8
28	11.6
29	106
30	35.8
31	43.4
32	100
33	100
34	100
35	100
36	0.708
37	23.9
38	16.7

Example	IC_{50} (nM)
39	57.2
40	0.167
41	3.20
42	86.6
43	17.4
44	94.7
45	47.1
46	17.9
47	8.00
48	100
49	4.92
50	1.66
51	2.57
52	3.40
53	0.797
54	2.03
55	2.60
56	9.11
57	100
58	100
59	43.6
60	8.02
61	13.1
62	1.85
63	4.58
64	100
65	25.0
66	13.5
67	100
68	100
69	100
70	0.451
71	2.46
72	59.2
73	52.3

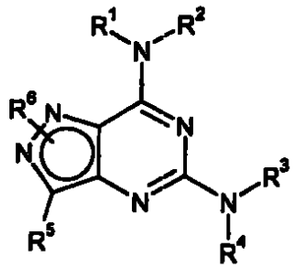
Example	IC_{50} (nM)
74	100
75	0.371
76	0.465
77	0.162
78	0.240
79	0.332
80	2.88
81	16.7
82	55.1
83	27.8
84	2.37
85	0.0550
86	0.0630
87	0.0870
88	21.3
90	2.83
91	5.06
92	41.0
93	23.2
94	0.303
95	9.11
96	3.65
97	9.74
99	2.45
100	3.48
101	8.45
102	38.2
103	21.4
104	9.69
105	0.741
106	2.60
107	0.307
108	18.3
109	9.70
110	0.564

Example	IC_{50} (nM)
111	0.502
112	14.7
113	0.270
114	4.83
115	0.545
116	0.0320
117	0.0250
118	1.72
119	11.5
120	1.12
122	2.54
123	0.628
124	0.776
125	1.53
126	3.05
127	6.34
128	3.94
129	7.78
130	19.5
134	5.02
135	7.70
136	0.414
137	0.0680
138	0.0650
139	0.0710
140	0.0990
147	0.141
148	0.198
149	14.4
150	1.55
151	0.513
152	4.68
153	0.398
154	1.16
155	0.341

Example	IC_{50} (nM)
156	0.162
157	0.771
158	0.608
159	0.0560
160	0.0250
161	0.101
162	3.10
163	0.591
164	0.324
171	1.21
175	0.57
176	0.17
177	0.17
178	2.21
179	0.914
180	2.88
181	1.29
182	1.4
183	0.383
184	0.5
185	11.5

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 selected from $-Y-CO_2R^{15}$ and $-Y-R^{16}$;

R^6, which may be attached at N^1 or N^2, 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_1-C_6 haloalkoxy or a cyclic group selected from R^J, R^K, R^L and R^M, or R^6 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, or R^6 is hydrogen;

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, 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 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^{15} is hydrogen or C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one or more groups selected from halo, OH, C_1-C_6 alkyloxy, NH_2, $NH(C_1$-C_6alkyl) and $N(C_1$-C_6 alkyl)$_2$;

R^{16} is a carboxylic acid isostere selected from tetrazol-5-yl, 5-trifluoromethyl-1,2,4-triazol-3-yl, 5-(methylsulfonyl)-1,2,4-triazol-3-yl, 2,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl, $-SO_2NHR^{17}$ and $-CONHR^{18}$;

R^{17} is selected from C_1-C_6 alkyl, phenyl, $-CO-(C_1$-C_6 alkyl) and –CO-phenyl;

R^{18} is selected from $-SO_2-(C_1$-C_6 alkyl) and $-SO_2$-phenyl;

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;

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

Y is a covalent bond, $-CH_2-O-CH_2-$, C_1-C_6 alkylenyl or C_3-C_7 cycloalkylenyl;

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

2. A compound according to claim 1 wherein 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.

3. A compound according to claim 2 wherein R^A is a monocyclic C_3-C_8 cycloalkyl group.

4. A compound according to claim 3 wherein R^A is a monocyclic C_6-C_7 cycloalkyl group.

5. A compound according to claim 4 wherein R^A is cyclopentyl or cyclohexyl.

6. A compound according to claim 1 wherein R^1 is R^B, which is optionally substituted with one or more R^7 groups.

7. A compound according to claim 6 wherein R^B is phenyl.

8. A compound according to claim 1 wherein R^1 is R^C, which is optionally substituted with one or more R^7 groups.

9. A compound according to claim 8 wherein 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.

10. A compound according to claim 9 wherein 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.

11. A compound according to claim 10 wherein 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.

12. A compound according to claim 1 wherein R^1 is R^D, which is optionally substituted with one or more R^7 groups.

13. A compound according to claim 12 wherein R^D is a 5- or 6-membered heteroaromatic ring containing up to three heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulphur.

14. A compound according to claim 13 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.

15. A compound according to claim 14 wherein R^D is furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidyl or pyrazinyl.

16. A compound according to claim 15 wherein R^D is pyrazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidyl or pyrazinyl.

17. A compound according to any one of claims 1 to 16 wherein R^7 is halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, OR^{12} or $CONR^{12}R^{13}$.

18. A compound according to claim 17 wherein R^7 is halo, C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy, hydroxy or CONH(C_1-C_3 alkyl).

19. A compound according to claim 18 wherein R^7 is fluoro, methyl, ethyl, hydroxy, methoxy, propoxy or CONHMe.

20. A compound according to any one of claims 1 to 19 wherein R^2 is hydrogen or methyl.

21. A compound according to claim 20 wherein R^2 is hydrogen.

22. A compound according to any one of claims 1 to 21 wherein 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.

23. A compound according to claim 22 wherein 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.

24. A compound according to claim 23 wherein 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.

25. A compound according to claim 24 wherein R^E is azetidinyl, pyrrolidinyl or piperidinyl.

26. A compound according to claim 23 wherein 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.

27. A compound according to claim 26 wherein 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.

28. A compound according to claim 27 wherein 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.

29. A compound according to claim 28 wherein R^G is a monocyclic saturated ring system containing between 3 and 7 ring atoms containing one nitrogen atom and optionally one oxygen atom.

30. A compound according to claim 29 wherein R^G is pyrrolidinyl, piperidinyl or morpholinyl.

31. A compound according to claim 27 wherein R^6 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.

32. A compound according to claim 31 wherein R^H is pyrazolyl.

33. A compound according to any one of claims 22 to 32 wherein R^9 is methyl or $CO_2{}^tBu$.

34. A compound according to claim 23 wherein 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 $CO_2{}^tBu$.

35. A compound according to any one of claims 1 to 34 wherein 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.

36. A compound according to claim 35 wherein R^4 is hydrogen, C_1-C_6 alkyl or C_1-C_6 haloalkyl.

37. A compound according to claim 36 wherein R^4 is hydrogen, methyl or ethyl.

38. A compound according to any one of claims 1 to 21 wherein $-NR^3R^4$ 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.

39. A compound according to claim 38 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 one or two nitrogen atoms and optionally one other atom selected from oxygen and sulphur.

40. A compound according to claim 39 wherein R^F is selected from azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl, homopiperazinyl, 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, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl, 1,4-diazabicyclo[4.3.0]non-4-yl and 1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl.

41. A compound according to any one of claims 38 to 40 wherein 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}.

42. A compound according to claim 41 wherein R^{10} is halo, methyl, ethyl, isopropyl, hydroxy, methoxy, NH_2, NHMe, NMe_2, $NHCO_2{}^tBu$, CO_2H, $CO_2{}^tBu$, oxo, benzyl, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHMe$, CH_2NMe_2 or $-CH_2NMeCO_2{}^tBu$.

43. A compound according to any one of claims 1 to 42 wherein R^5 is $-Y-CO_2R^{15}$.

44. A compound according to claim 43 wherein R^{15} is hydrogen or C_1-C_3 alkyl and Y is a covalent bond.

45. A compound according to any one of claims 1 to 42 wherein R^5 is $-Y-R^{16}$.

46. A compound according to claim 45 wherein R^{16} is -$CONHR^{18}$, tetrazol-5-yl or 2,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl and Y is a covalent bond or a methylene group.

47. A compound according to any one of claims 1 to 46 wherein R^6 is positioned on N^1.

48. A compound according to any one of claims 1 to 47 wherein R^6 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 or a cyclic group selected from R^J, R^L and R^M, or R^6 is R^N or hydrogen;
R^J is a C_3-C, 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.

49. A compound according to claim 48 wherein R^6 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^6 is R^N or hydrogen;
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.

50. A compound according to claim 49 wherein R^6 is C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl, each of which is optionally substituted by C_1-C_4 alkoxy or a cyclic group selected from R^J, R^L and R^M, or R^6 is R^N or hydrogen;
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.

51. A compound according to claim 50 wherein R^6 is C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl, each of which is optionally substituted by C_1-C_4 alkoxy, cyclopropyl, cyclobutyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl or pyridinyl, or R^6 is hydrogen or tetrahydropyranyl.

52. A compound according to claim 51 wherein R^6 is hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl, isobutyl, methoxyethyl, methoxypropyl, ethoxyethyl, ethoxypropyl, propoxyethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, tetrahydrofuranylmethyl, tetrahydropyranylmethyl, tetrahydropyranyl or pyridinylmethyl.

53. A compound according to claim 1 wherein

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^8 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^6 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^6 is R^N or hydrogen;

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 is 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^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;

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

Y is a covalent bond or C_1-C_6 alkylenyl.

54. A compound according to claim 53 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^7 is halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, 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^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; and

Y is a covalent bond or $-CH_2-$.

55. A compound according to claim 1 selected from:

methyl 5-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1-(2-ethoxyethyl)-7-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate,

methyl 1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-isopropyl-*N*-methylamino)-7-(6-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate,

ethyl 1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-ethyl-*N*-methylamino)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate,

2-(dimethylamino)ethyl 5-dimethylamino-1-(2-ethoxyethyl)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylate,

1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-methyl-*N*-propylamino)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

5-(*N*-isopropyl-*N*-methylamino)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1-(2-propoxy-ethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

7-(4,6-dimethylpyridin-2-ylamino)-1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-isopropyl-*N*-methyl-amino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

5-(*N*-cyclobutyl-*N*-methylamino)-1-(2-ethoxyethyl)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

1-(2-ethoxyethyl)-5-isopropylamino-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-ethyl-*N*-methylamino)-7-(2-methoxypyrimidin-4-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

3-[1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-isopropyl-*N*-methylamino)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-3-yl]-2*H*-1,2,4-oxadiazol-5-one,

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

1-(2-ethoxyethyl)-7-(4-fluoro-3-methylphenylamino)-5-(*N*-isopropyl-*N*-methylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-ethyl-*N*-methylamino)-7-(4-fluoro-3-methylphenylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

7-(3,4-dimethylphenylamino)-1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-ethyl-*N*-methylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

1-(2-(cyclopropylmethoxy)ethyl)-5-(*N*-isopropyl-*N*-methylamino)-7-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

1-(2-(cyclopropylmethoxy)ethyl)-5-(*N*-ethyl-*N*-methylamino)-7-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-isopropyl-*N*-methylamino)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

1-(2-isopropoxyethyl)-5-(*N*-isopropyl-*N*-methylamino)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carboxylic acid,

N-[1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-isopropyl-*N*-methylamino)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carbonyl]methanesulfonamide,

N-[1-(2-ethoxyethyl)-5-(*N*-ethyl-*N*-methylamino)-7-(4-methylpyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carbonyl]methanesulfonamide,

N-[5-(Ethyl-methyl-amino)-1-[2-(3-fluoro-propoxy)-ethyl]-7-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carbonyl]-methanesulfonamide

N-[1-[2-(3-Fluoro-propoxy)-ethyl]-5-(isopropyl-methyl-amino)-7-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carbonyl]-methanesulfonamide

N-[5-Diethylamino-1-[2-(3-fluoro-propoxy)-ethyl]-7-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carbonyl]-methanesulfonamide

N-[5-Diethylamino-1-[2-(2,2-difluoro-ethoxy)-ethyl]-7-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carbonyl]-methanesulfonamide

N-[1-[2-(2,2-Difluoro-ethoxy)-ethyl]-5-(ethyl-methyl-amino)-7-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carbonyl]-methanesulfonamide, and

N-[1-[2-(2,2-Difluoro-ethoxy)-ethyl]-5-(isopropyl-methyl-amino)-7-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidine-3-carbonyl]-methanesulfonamide,

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

56. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1 to 55, or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

57. A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1 to 55, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for use as a medicament.

58. A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1 to 55, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for use in accordance with claim 57 as a medicament for the treatment of a disease or condition where inhibition of PDE5 is known, or can be shown, to produce a beneficial effect.

59. A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1 to 55, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for use in accordance with claim 57 or 58 as a medicament for the treatment of a disease or condition selected from 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, nutcracker oesophagus, anal fissure and haemorrhoids.

60. A method of treatment of a disorder or condition where inhibition of PDE5 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 55, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

61. Use of a compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1 to 55, or a pharmaceutically acceptable salt, or solvate thereof, in the preparation of a medicament for the treatment of a disorder or condition where inhibition of PDE5 is known, or can be shown, to produce a beneficial effect.

62. Use according to claim 61, wherein the disorder or condition is selected from 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, nutcracker oesophagus, anal fissure and haemorrhoids.

63. Use according to claim 62 wherein the disorder or condition is hypertension.

64. Use according to claim 63 wherein the disorder or condition is selected from essential hypertension, pulmonary hypertension, secondary hypertension, isolated systolic hypertension, hypertension associated with diabetes, hypertension associated with atherosclerosis, and renovascular hypertension.

65. Use according to claim 62 wherein the disorder or condition is diabetes.

66. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1 to 55, or pharmaceutically acceptable salts or solvates 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, proporanolol, timolol, antenolol, carvedilol and metoprolol), CI1027, CCR5 receptor antagonists, imidazolines, sGCa's (soluble guanylate cyclase activators) antihypertensive agents, 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,

[(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, (1α,3α,5α)-(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid and (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid).

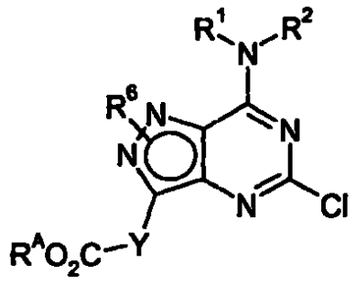
67. Use of a compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1 to 55, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in the preparation of a medicament combined with a second pharmaceutically active agent selected from aspirin, angiotensin II receptor antagonists (such as losartan, candesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan and eprosartan), calcium channel blockers (such as amlodipine), beta-blockers (i.e. beta-adrenergic receptor antagonists such as sotalol, proporanolol, timolol, antenolol, carvedilol and metoprolol), CI1027, CCR5 receptor antagonists, imidazolines, sGCa's (soluble guanylate cyclase activators) antihypertensive agents, 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, [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, (1α,3α,5α)-(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid and (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octanoic

acid), for the treatment of a disease or condition where inhibition of PDE5 is known, or can be shown, to produce a beneficial effect.

68. Use according to claim 67 of a compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1 to 55, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate 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, proporanolol, timolol, antenolol, carvedilol and metoprolol), CI1027, CCR5 receptor antagonists, imidazolines, sGCa's (soluble guanylate cyclase activators) antihypertensive agents, 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, [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, (1α,3α,5α)-(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid and (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid), for the treatment of a disease or condition is selected from 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, nutcracker oesophagus, anal fissure and haemorrhoids.

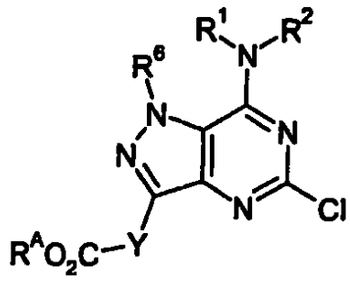
69. A compound of formula (III)



(III)

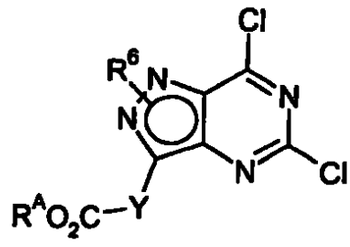
wherein R^1, R^2, R^6 and Y are are as defined in claim 1 and R^A is C_1-C_6 alkyl or benzyl.

70. A compound according to claim 65 of formula (III^D)



(III^D)

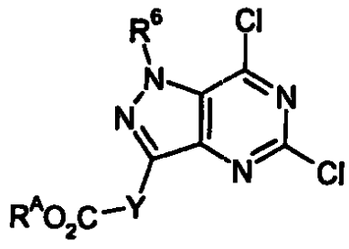
71. A compound of formula (V)



(V)

wherein R^6 and Y are as defined in claim 1and R^A is C_1-C_6 alkyl or benzyl.

72. A compound according to claim 71 of formula (V^B)



(V^B)

291

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter . al Application No
PCT/IB2004/003747

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D487/04 A61K31/505 A61P9/08

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 C07D A61K A61P

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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/00660 A (MERCK PATENT GMBH; JONAS, ROCHUS; SCHELLING, PIERRE; CHRISTADLER, MARI) 3 January 2002 (2002-01-03) cited in the application claim 1	1-72
A	WO 00/24745 A (PFIZER LIMITED; PFIZER INC; BUNNAGE, MARK, EDWARD; MAW, GRAHAM, NIGEL;) 4 May 2000 (2000-05-04) claim 1	1-72
P,X	WO 2004/096810 A (PFIZER LIMITED; BELL, ANDREW, SIMON; BROWN, DAVID, GRAHAM; FOX, DAVID,) 11 November 2004 (2004-11-11) claim 1 pages 203,227,228,248,250,251	1-72

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ 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
11 March 2005	21/03/2005

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	Steendijk, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter al Application No
PCT/IB2004/003747

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
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 A	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
			MX	PA02012263 A	25-04-2003
			NO	20026247 A	27-12-2002
			PL	358551 A1	09-08-2004
			SK	17632002 A3	02-05-2003
			US	2004029900 A1	12-02-2004
			ZA	200209728 A	12-03-2004
WO 0024745	A	04-05-2000	AT	250063 T	15-10-2003
			AU	5995699 A	15-05-2000
			BR	9915532 A	14-08-2001
			CA	2347950 A1	04-05-2000
			DE	69911448 D1	23-10-2003
			DE	69911448 T2	08-04-2004
			DK	1123296 T3	08-12-2003
			EP	1123296 A1	16-08-2001
			ES	2205945 T3	01-05-2004
			WO	0024745 A1	04-05-2000
			JP	2002528456 T	03-09-2002
			PT	1123296 T	31-12-2003
			US	6333330 B1	25-12-2001
			BR	9905877 A	12-09-2000
			CA	2287552 A1	23-04-2000
			EP	0995750 A1	26-04-2000
			JP	2000128883 A	09-05-2000
			US	6670366 B1	30-12-2003
WO 2004096810	A	11-11-2004	WO	2004096810 A1	11-11-2004
			NL	1026074 A1	01-11-2004
			US	2005043325 A1	24-02-2005

5,7-DIAMINOPIRAZOLO [4,3-D-]PIRIMIDINAS CON ACTIVIDAD INHIBIDORA DE LA PDE - 5

La presente invención se refiere a una serie de 5,7-diaminopirazolo[4,3-d]pirimidinas novedosas, que son inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 específicos de guanilato monofosfato cíclico (GMPc) (de aquí en adelante denominados inhibidores de la PDE - 5) que son útiles en el tratamiento de hipertensión y otros trastornos, a procedimientos para su preparación, intermedios usados en su preparación, a composiciones que los contienen y los usos de dichos compuestos y composiciones

i) Hipertensión

La presión sanguínea (BP) está definida por un número de parámetros hemodinámicos tomados o bien aisladoos o en combinación La presión sanguínea sistólica (SBP) es la presión arterial pico alcanzada cuando el corazón se contrae La presión sanguínea diastólica (DBP) es la presión arterial mínima alcanzada cuando el corazón se relaja La diferencia entre la SBP y DBP se define como la presión por pulsos (PP)

La hipertensión, o BP elevada, se ha definido como una SBP de al menos 140 mm de Hg y/o una DBP de al menos 90 mm de Hg. Mediante esta definición, la frecuencia de hipertensión en países desarrollados es aproximadamente el 20% de la población adulta, alcanzando hasta aproximadamente el 60 - 70% de los que tienen 60 años o más, aunque una fracción significativa de estos sujetos hipertensos tiene BP normal cuando ésta se mide en un escenario no clínico Sobre el 60% de esta población mayor hipertensa tiene hipertensión sistólica aislada (ISH), es

294

decir, tienen una SBP elevada y una DBP normal. La hipertensión está asociada a un aumento de riesgo de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, fibrilación atrial, fallo cardíaco, enfermedad vascular periférica y alteración renal (Fagard, R H, Am J Geriatric Cardiology 11 (1), 23 - 28, 2002, Brown, M J y Haycock, S, Drugs 59 (Suppl 2), 1 - 12, 2000)

La patofisiología de la hipertensión es el objeto de continuo debate Aunque está generalmente aceptado que la hipertensión es el resultado de un desequilibrio entre rendimiento cardíaco y resistencia vascular periférica, y que la mayoría de los sujetos hipertensos tienen rendimiento cardíaco anormal e incremento de la resistencia periférica hay incertidumbre sobre el parámetro que cambia primero (Beevers, G y col , BMJ 322, 912 - 916, 2001)

A pesar del gran número de fármacos disponible en diversas categorías farmacológicas, incluyendo diuréticos, antagonistas alfa - adrenérgicos, antagonistas beta - adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (ACE) y antagonistas de los receptores de la angiotensina, la necesidad de un tratamiento eficaz de la hipertensión todavía no está satisfecha.

ii) Inhibidores de la PDE5

Las células endoteliales vasculares secretan óxido nítrico (NO) Éste actúa sobre las células de músculo liso vascular y conduce a la activación de la guanilato ciclasa y la acumulación de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) La acumulación de GMPc provoca que los músculos se relajen y que

295

los vasos sanguíneos de dilaten Esta dilatación reduce la resistencia vascular y de esta manera conduce a una reducción de la presión sanguínea

El GMPc está inactivado por la hidrólisis a 5'-monofosfato de guanosina (GMP) mediante una fosfodiesterasa específica de GMPc Una fosfodiesterasa importante se ha identificado como fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5) Los inhibidores de la PDE5 disminuyen la velocidad de hidrólisis de GMPc y de esta manera potencian las acciones del óxido nítrico

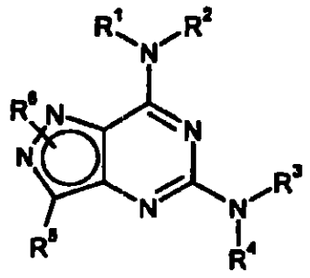
Los inhibidores de la PDE – 5 se han descrito en varias clases químicas, incluyendo pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-onas (por ejemplo, las solicitudes de patentes internacionales publicadas WO 93/06104, WO 98/49166, WO 99/54333, WO 00/24745, WO 01/27112 y WO 01/27113), pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-onas (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, sildenafil, tadalafil y vardenafil Permanece una demanda de nuevos inhibidores de la PDE - 5, particularmente con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas mejoradas Los compuestos proporcionados en esta memoria descriptiva son inhibidores potentes de la PDE5 que tienen selectividad mejorada *in vitro* y/o una semivida ampliada *in vivo*

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 se selecciona entre $-Y-CO_2R^{15}$ e $-Y-R^{16}$,

R^6 que puede estar unido a N^1 o N^2, 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, haloalcoxi C_1 - C_6, o un grupo cíclico seleccionado entre R^J, R^K, R^L y R^M, o R^6 es R^N, cicloalquilo C_3 - C_7 o halocicloalquilo C_3 - C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alcoxi C_1 - C_6 o haloalcoxi C_1 - C_6, o R^6 es hidrógeno.

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, 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_3 o haloalquilo C_1 - C_6, los dos últimos de los cuales están opcionalmente sustituidos con R^{11};

R^{11} es 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^{15} es hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre fenilo, halo, OH, alcoxi C_1 - C_6, NH_2, NH(alquilo C_1 - C_6) y N(alquilo C_1 - C_6)$_2$;

R^{16} es un isóstero de ácido carboxílico seleccionado entre tetrazol-5-ilo, 5-trifluorometil-1,2,4-triazol-3-ilo, 5-(metilsulfonil)-1,2,4-triazol-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, -SO_2NHR^{17} y -$CONHR^{18}$,

R^{17} se selecciona entre alquilo C_1 - C_6, fenilo, -CO-(alquilo C_1 - C_6) y -CO-fenilo,

R^{18} se selecciona entre -SO_2-(alquilo C_1 - C_6) y -SO_2-fenilo,

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 o bien monocíclico o, cuando hay un número apropiado de átomos en el anillo, policíclico y que puede estar condensado a o bien

(a) un anillo aromático monocíclico seleccionado entre un anillo de benceno y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o

(b) un anillo heteroalicíclico de 5, 6 ó 7 miembros 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 miembros conteniendo

294

hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o

(c) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros 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 de benceno y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros 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 miembros 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 miembros 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 miembros conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o

(d) un anillo de 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,

R^H es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, e

Y es un enlace covalente, $-CH_2-O-CH_2-$, alquilenilo C_1 - C_8 o cicloalquilenilo C_3 - C_7,

un tautómero del mismo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero.

Como se usa en esta memoria descriptiva, alquilenilo indica una unidad alquil-m,n-diilo donde m y n son iguales o diferentes, tales como metileno (-CH_2-), etileno (CH_2-CH_2-) y propano-1,2-diilo (-$CH(CH_3)$-CH_2-)

Como se usa en esta memoria descriptiva, cicloalquilenilo indica una unidad cicloalquil-m,n-diilo donde m y n son iguales o diferentes, tales como ciclopropano-1,1-diilo y ciclohexano-1,4-diilo

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-butoxi

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 puede 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 heteroalicíclilo contiene entre 3 y 10 átomos en el anillo hasta 4 de los cuales pueden ser heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede ser saturado o parcialmente insaturado. Los ejemplos de grupos heteroalicíclilo 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.

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 iguales o diferentes

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 o bien

(a) un anillo aromático monocíclico seleccionado entre un anillo de

303

benceno y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o

(b) un anillo heteroalicíclico de 5, 6 ó 7 miembros conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Preferiblemente, R^A es un grupo cicloalquilo C_3 - C_8 monocíclico

Más preferiblemente, R^A es un grupo cicloalquilo C_5 - C_7 monocíclico

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

304

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 miembros conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre

Más preferiblemente, R^D es un anillo heteroaromático de 5 miembros 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 miembros 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

Lo 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, OR^{12} o $CONR^{12}R^{13}$

Más preferiblemente, R^7 es halo, alquilo C_1 - C_3, alcoxi C_1 - C_3, hidroxi o CONH(alquilo C_1 -C_3)

Lo más preferiblemente, R^7 es fluoro, metilo, etilo, hidroxi, metoxi, propoxi 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

305

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

306

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.

Lo más preferiblemente, R^G es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo

En otra realización preferida, R^8 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 miembros 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

Lo 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

Lo 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[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, alquilo C_1 - C_6 o haloalquilo C_1 - C_6, los dos últimos de los cuales están opcionalmente sustituidos con R^{11}

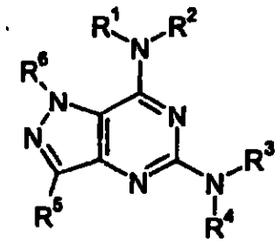
Más preferiblemente, R^{10} es halo, metilo, etilo, isopropilo, hidroxi, metoxi, NH_2, NHMe, NMe_2, $NHCO_2{}^tBu$, CO_2H, $CO_2{}^tBu$, oxo, bencilo, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHMe$, $-CH_2NMe_2$ o $-CH_2NMeCO_2{}^tBu$

En una realización preferida, R^5 es $-Y-CO_2R^{15}$. Preferiblemente R^{15} es hidrógeno o alquilo C_1 - C_3 Más preferiblemente R^{15} es hidrógeno. Preferiblemente Y es un enlace covalente o alquilenilo C_1 - C_6. Más

preferiblemente Y es un enlace covalente o metileno. Más preferiblemente Y es un enlace covalente.

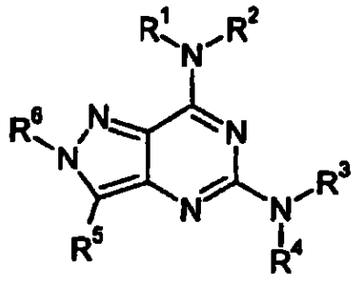
En otra realización preferida, R^5 es -Y-R^{16} Preferiblemente R^{16} es un isóstero de ácido carboxílico seleccionado entre -CONHR^{18}, tetrazol-5-ilo y 2,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo Preferiblemente Y es un enlace covalente o alquilenilo C_1 - C_6 Más preferiblemente Y es un enlace covalente o metileno.

Preferiblemente, R^6 está posicionado en N^1 para proporcionar los compuestos de fórmula (I^A).



(I^A)

En una realización alternativa de la presente invención, R^6 puede estar posicionado en N^2 para proporcionar los compuestos de fórmula (I^B)



(I^B)

Preferiblemente R^6 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, haloalcoxi C_1 - C_6 o

un grupo cíclico seleccionado entre R^J, R^L y R^M, o R^6 es R^N o hidrógeno,

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 miembros conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre

Más preferiblemente, R^6 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 o un grupo cíclico seleccionado entre R^J, R^L y R^M, o R^6 es R^N o hidrógeno,

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 miembros conteniendo un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre

Más preferiblemente, R^6 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 o un grupo cíclico seleccionado entre R^J, R^L y R^M, o R^6 es R^N o hidrógeno;

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 miembros conteniendo un átomo de nitrógeno

Más preferiblemente, R^6 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, ciclopropilo, ciclobutilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o piridinilo, o R^6 es hidrógeno o tetrahidropiranilo

Lo más preferiblemente, R^6 es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoxietilo, etoxipropilo, propoxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo, tetrahidrofuranilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, tetrahidropiranilo o piridinilmetilo

Las realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I) son las que incorporan dos o más de las preferencias anteriores

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_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 $-Y-CO_2R^{15}$ o $-Y-R^{16}$,

R^6 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 o un grupo cíclico seleccionado entre R^J, R^L y R^M, o R^6 es R^N o hidrógeno;

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, 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 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^{15} es hidrógeno o alquilo C_1 - C_3,

R^{16} es tetrazol-5-ilo, 5-trifluorometil-1,2,4-triazol-3-ilo o 2,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo;

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 miembros 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 miembros 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,

R^M es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros conteniendo un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, e

Y es un enlace covalente o alquilenilo C_1 - C_6;

Más preferiblemente, R^1 es un grupo cíclico seleccionado entre R^A, R^B, R^C y R^D, cada uno de los cuales esta 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_6,

o $-NR^3R^4$ forma R^F, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{10},

R^5 es $-Y-CO_2R^{15}$,

R^6 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 o un grupo cíclico seleccionado entre R^J, R^L y R^M, o R^6 es R^N o hidrógeno;

R^7 es halo, alquilo C_1 - C_8, haloalquilo C_1 - C_6, 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_8, 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 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^{15} es hidrógeno;

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 miembros 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 miembros 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,

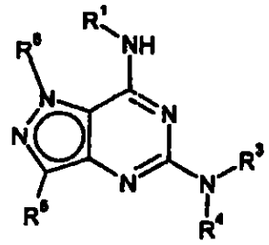
R^H es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros conteniendo hasta dos átomos de nitrógeno,

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,

R^M es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros conteniendo un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre; e

Y es un enlace covalente o metileno

En una realización alternativa de la presente invención, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I-AA)



(I-AA)

en la que

R^1 es un piridilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_1 - C_6;

R^3 y R^4 son cada uno de ellos independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_6,

R^5 es -$CONHR^{18}$;

R^6 es alquilo C_1 - C_6, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre -OH, cicloalcoxi C_3 - C_6, alcoxi C_1 - C_6 y haloalcoxi C_1 - C_6;

R^{18} se selecciona entre el grupo constituido por -SO_2-(alquilo C_1 - C_6) y -SO_2-fenilo, y los tautómeros de los mismos o las sales, o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o tautómeros

En otra realización de los compuestos de fórmula I-AA, R^1 es 2-piridinilo sustituido con uno o más metilo En otra realización de los compuestos de

fórmula I-AA, R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por metilo, etilo, propilo, e isopropilo. En otra realización de los compuestos de fórmula I-AA, R^{18} se selecciona entre el grupo constituido por -SO_2CH_3, y -$SO_2CH_2CH_3$ En otra realización de los compuestos de fórmula I-AA, R^6 es etilo, opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, fluorometoxi, fluoroetoxi, fluoropropoxi, difluorometoxi, difluoroetoxi, difluoropropoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluoropropoxi, y ciclobutiloxi

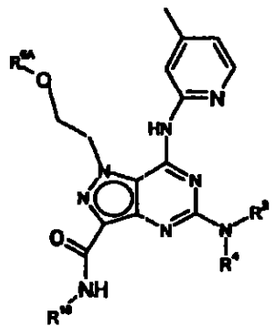
En otra realización de los compuestos de fórmula I-AA, R^1 es piridinilo sustituido con uno o más metilo.

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, propilo e isopropilo

R^6 es etilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por -OH, cicloalcoxi C_3 - C_6, alcoxi C_1 - C_6 y haloalcoxi C_1 - C_6; y

R^{18} se selecciona entre el grupo constituido por -SO_2CH_3, y -$SO_2CH_2CH_3$.

En otra realización alternativa de la presente invención, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I-BB)



(I-BB)

en la que

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno de ellos independientemente entre el grupo constituido por metilo, etilo e isopropilo

R^{6A} se selecciona entre el grupo constituido por metilo, etilo, propilo, fluorometilo, fluoroetilo, fluoropropilo, difluoroetilo, difluoropropilo, trifluoroetilo, y trifluoropropilo, y

R^{18} se selecciona entre el grupo constituido por $-SO_2CH_3$, y $-SO_2CH_2CH_3$.

Los compuestos más preferidos son

5-((1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2 2.1]hept-2-il)-1-(2-etoxietil)-7-(4-metil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo,

1-(2-etoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(6-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo,

1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo,

5-dimetilamino-1-(2-etoxietil)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo,

ácido 1-(2-etoxietil)-5-(N-metil-N-propilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,

ácido 5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1-(2-propoxietil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,

ácido 7-(4,6-dimetilpiridin-2-ilamino)-1-(2-etoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,

ácido 5-(N-ciclobutil-N-metilamino)-1-(2-etoxietil)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,

ácido 1-(2-etoxietil)-5-isopropilamino-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,

ácido 1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(2-metoxipirimidin-4-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,

3-[1-(2-etoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona,

3-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona,

ácido 1-(2-etoxietil)-7-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-5-(N-isopropil-N-metilamino)- 1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,

ácido 1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,

ácido 7-(3,4-dimetilfenilamino)-1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,

ácido 1-(2-(ciclopropilmetoxi)etil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,

ácido 1-(2-(ciclopropilmetoxi)etil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,

ácido 1-(2-etoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,

ácido 1-(2-isopropoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,

N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida, y

N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-

pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida

y los tautómeros de los mismos y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o tautómeros

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido y básicas de los mismos

Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato

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 "Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use" by Stahl y Wermuth, Wiley - VCH, Weinheim, Alemania (2002)).

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) se puede preparar fácilmente mezclando juntas soluciones del compuesto de fórmula (I) y el ácido o la base deseada, según sea apropiado La sal puede

precipitar en solución y se puede recoger mediante filtración o se puede recuperar mediante la evaporación del disolvente El grado de ionización en la sal puede variar desde completamente ionizada a casi no ionizada.

Los compuestos de la invención pueden existir tanto en forma no solvatada como solvatada El término 'solvato' se usa en esta memoria descriptiva para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol El término 'hidrato' se emplea cuando dicho disolvente es agua

Incluidos dentro del alcance de la invención están los complejos tales como 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 estequiométricas o no estequiométricas También incluidos están los complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados, o no ionizados. 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, solvatos y complejos de los mismos y a solvatos y complejos de las sales de los mismos

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (I) como se han definido en esta memoria descriptiva anteriormente, polimorfos, profármacos, e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos,

geométricos y tautómeros) como se definen en esta memoria descriptiva más adelante y los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I)

También dentro del alcance de la invención están los llamados "profármacos" de los compuestos de fórmula (I). Así, ciertos derivados de los compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por ellos mismos pueden, cuando se administran en el interior o sobre el cuerpo, convertirse en los compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica Dichos derivados se denominan "profármacos" Información adicional sobre el uso de profármacos se puede encontrar en 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed E B. Roche, American Pharmaceutical Association)

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden, por ejemplo, producirse reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (I) por 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)

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen

(i) donde el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad de ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo reemplazo del hidrógeno por alquilo (C_1 - C_8),

(ii) donde el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, reemplazo del hidrógeno por alcanoiloximetilo (C_1 - C_6), y

(iii) donde el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad amino primario o secundario (-NH_2 o -NHR donde R ≠ H), una amida del mismo, por ejemplo, reemplazo de uno o ambos hidrógenos por alcanoílo (C_1 - C_{10})

Los ejemplos adicionales de los grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos se pueden encontrar en las referencias anteriormente mencionadas

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 asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles los isómeros *cis/trans* geométricos (o Z/E). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, se puede producir isomería tautómera ('tautomería') De esto se deduce que un compuesto individual puede exhibir más de un tipo de isomería

Incluidos dentro del alcance de la presente invención están todos los estereoisómeros, 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. También incluidas están las sales de adición de ácido o básicas en las que el contraion es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato, o L-lisina, o racémicos, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros *cis/trans* se pueden separar mediante técnicas

convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada

Las técnicas convencionales para la preparación / aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral

Como alternativa, el racemato (o precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina La mezcla diastereómera resultante se puede separar mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereómeros pueden convertirse en el (los) enantiómero (s) correspondiente (s) mediante los medios bien conocidos por los expertos en la técnica

Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil constituida por un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene entre 0 y 50% de isopropanol, típicamente entre 2 y 20%, y entre 0 y 5% de una alquilamina, típicamente 0,1% de dietilamina La concentración del eluato produce la mezcla enriquecida

Los conglomerados estereoisómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica - véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" por E L Eliel (Wiley, Nueva

York; 1994)

La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) en la que uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico 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 ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, cloro, tal como ^{36}Cl, flúor, tal como ^{18}F, yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I, nitrógeno tal como ^{13}N y ^{15}N, oxígeno tales como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, fósforo tal como ^{32}P y azufre tal como ^{35}S

Ciertos compuestos isotópicamente marcados 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

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^{2}H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas que se producen por 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 puede preferir en algunas circunstancias

La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores de sustrato.

Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) generalmente

325

se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones que acompañan usando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar de los reactivos no marcados previamente empleados

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO

Los compuestos de la invención propuestos para uso farmacéutico se pueden administrar en forma de productos cristalinos o amorfos Se pueden obtener, por ejemplo, en forma de obturadores, polvos, o películas sólidas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, secado por congelación, secado por pulverización, o secado por evaporación Secado por microondas o radiofrecuencia se puede usar para este propósito.

Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de la PDE5 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 agente farmacéutico, y particularmente como un agente terapéutico para el tratamiento de una afección donde se conoce, o se puede demostrar que la inhibición de la PDE5, produce un efecto beneficioso.

El término "tratamiento" incluye tratamiento paliativo, curativo y profiláctico

Las afecciones adecuadas para el tratamiento con los compuestos de la invención 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, psoriasis, 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 tal afección

Los compuestos de la presente invención se pueden usar solos o en

327

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, proporanolol, timolol, antenolol, carvedilol y metoprolol), CI1027, antagonistas de los receptores CCR5, imidazolinas, sGCa (activadores solubles de la guanilatociclasa), agentes antihipertensivos, 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, 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)

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán en forma de una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables El término "excipiente" se usa en esta memoria descriptiva para describir cualquier ingrediente distinto del (de los) compuesto (s) de la invención La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la distribución de los compuestos de la presente invención y procedimientos para la preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica Tales composiciones y procedimientos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19º edición (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral Se puede emplear la administración oral que puede implicar ingestión, de manera

329

que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o administración bucal o sublingual mediante la que el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos, o polvos, grageas (incluyendo las cargadas de líquido), gomas de mascar, multi y nano partículas, geles, solución sólida, liposoma, películas (incluyendo muco - adhesivas), 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, polietilenglicol, 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, a partir de un sobre.

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 por Liang y Chen, (2001).

Para las formas de dosificación de comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede llegar hasta entre 1 y 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente entre 5% en peso y 60% en peso de la forma de dosificación Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un

330

disgregante Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato de sodio, carboximetil celulosa sódica, carboximetil celulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio En general, el disgregante comprenderá entre 1% en peso y 25% en peso, preferiblemente entre 5 y 20% en peso de la forma de dosificación

Se usan en general aglutinantes para impartir calidades cohesivas a una formulación de comprimidos Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidrato

Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco Cuando están presentes los agentes tensioactivos pueden comprender entre 0,2% en peso y 5% en peso del comprimido, y deslizantes pueden comprender entre 0,2% y 1% en peso del comprimido

Los comprimidos en general también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato de sodio, y las mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico Los

331

lubricantes en general comprenden entre 0,25% en peso y 10% en peso, preferiblemente entre 0,5% en peso y 3% en peso del comprimido

Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascaradores de sabor

Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente 80% de fármaco, entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 90% en peso de aglutinante, entre aproximadamente 0% en peso y aproximadamente 85% en peso de diluyente, entre aproximadamente 2% en peso y aproximadamente 10% en peso de disgregante, y entre aproximadamente 0,25% en peso y aproximadamente 10% en peso de lubricante

Las mezclas de comprimidos pueden estar comprimidas directamente o mediante un rodillo para formar comprimidos Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden granularse alternativamente en húmedo, seco, o en estado fundido, coagularse en estado fundido o extrudirse antes de la formación de comprimidos La formulación final puede comprender una o más capas y se puede revestir o no revestir, pueden incluso estar encapsuladas

La formulaciones de los comprimidos se describen en "Pharmaceutical Dosage Forms Tablets, Vol. 1", por H Lieberman y L Lachman, Marcel Dekker, N. Y , N Y , 1980 (ISBN 0-8247 - 6918 - X)

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, controlada, dirigida y programada

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los propósitos de la invención se describen en la patente de Estados Unidos Nº 6 106 864 Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas revestidas y osmóticas se encuentran en Verma *et al* , Pharmaceutical Technology On-line, 25 (2), 1 - 14 (2001). El uso de gomas de mascar para lograr liberación controlada se describe en la publicación WO 00/35298.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en la corriente sanguínea, en el músculo, o en 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 microoaguja, 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 estar más adecuadamente formuladas como una solución no acuosa estéril o como una forma seca a usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, se pueden llevar a cabo fácilmente usando técnicas convencionales farmacéuticas bien conocidas por los expertos en la técnica

La solubilidad de los compuestos de fórmula I usados en la preparación de soluciones parenterales se puede incrementar mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de solubilidad

Las formulaciones para la administración parenteral se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada De este modo los compuestos de la invención se pueden formular en forma de sólido, semisólido o líquido tixotrópico para la administración como depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen extensores revestidos de fármacos y microesferas de ácido poli (dl-láctico-coglicólico) (PGLA)

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía tópica a la piel o mucosa, en concreto, por vía dérmica o transdérmica Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, unguentos, polvos espolvoreables, vendajes, espumas, películas, parches cutáneos, 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, polietilenglicol y propilenglicol Se pueden incorporar potenciadores de penetración, véase, por ejemplo, Finnin y Morgan, J Pharm Sci, 88 (10), 955 - 958 (octubre 1999)

Otros medios de administración tópica incluyen distribución por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección por microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject ™, Bioject ™, etc)

Las formulaciones para administración tópica se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía intranasal o mediante inhalación, típicamente en la forma de un polvo seco (o bien solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componentes mezclados, por ejemplo, mezcla con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o como una pulverización en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una neblina fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosán o ciclodextrina

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, o nebulizador contiene una solución o suspensión del (de los) compuesto (s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuosao, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del ingrediente activo, un (unos) propulsor (es) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico

335

Antes de usar en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto fármaco se micronıza hasta un tamaño adecuado para distribuir mediante inhalación (típicamente menos de 5 micrones) Esto se puede lograr mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como molienda por inyección espiral, molienda por inyección en lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización de alta presión, o secado por pulverización

Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o HPMC), envases blister y cartuchos para uso en un inhalador o 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 del rendimiento tal como l-leucina, manitol, o estearato de magnesio La lactosa puede ser anhidra o en la forma del monohidrato, preferiblemente la última Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa

Una formulación en solución adecuada para uso en atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una neblina fina puede 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.

Se pueden añadir aromas adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina, o sacarina de sodio, a aquellas

formulaciones de la invención propuestas para administración inhalada/intranasal

Las formulaciones para la administración inhalada / intranasal se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, poli(ácido DL-láctico-coglicólico) (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen, liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada

En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que distribuye una cantidad medida Las unidades de acuerdo con la invención están dispuestas típicamente para administrar una dosis medida o "bocanada" que contiene entre 1 µg y 20 mg del compuesto de fórmula (I) La dosis diaria global típicamente estará en el intervalo entre 1 µg y 80 mg que se puede administrar en una sola dosis o, más usualmente, en forma de dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en la forma de un supositorio, pesario, o enema La manteca de cacao 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, 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 aural 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, poli (alcohol vinílico), 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/y aural se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida o programada.

Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento de sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para uso en cualquiera de los modos de administración anteriormente mencionados

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 los complejos, tanto los de inclusión como los de no inclusión Como una alternativa a la complejación directa con el fármaco,

se puede usar la ciclodextrina como un aditivo auxiliar, es decir como un vehículo, diluyente, o solubilizante Las más comúnmente usadas para estos propósitos son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, los ejemplos de las cuales se pueden encontrar en las solicitudes de patentes Internacionales números WO/ 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

En tanto en cuanto que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el propósito de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que se puedan combinar convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, en forma de kit adecuado para la coadministración de las composiciones

De este modo el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención, y medios para conservar por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida o envase de lámina de aluminio dividido Un ejemplo de tal kit es el envase tipo blister usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar distintas formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a distintos intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas entre sí Para mejorar la aceptación, el kit comprende típicamente instrucciones para la administración y puede proporcionarse con un llamado recordatorio

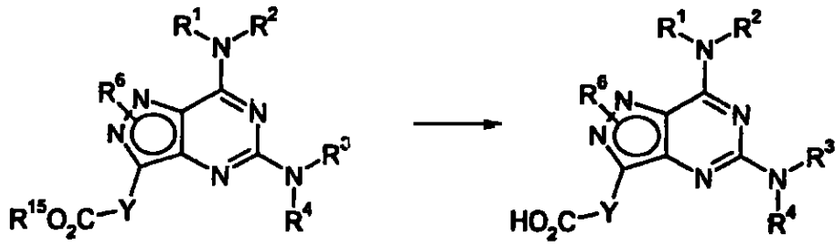
Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo entre 0,1 mg y 500 mg dependiendo, naturalmente, del modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de entre 0,1 mg y 500 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir solamente entre 0,01 mg y 50 mg La dosis diaria total se puede administrar en dosis individuales o separadas

Estas dosificaciones están basadas en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente dosis para sujetos cuyo peso caiga fuera de este intervalo, tal 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 aspectos adicionales de la invención

a) Los compuestos de fórmula (I^c), es decir compuestos de fórmula (I) en la que R^5 es -Y-CO_2R^{15} y R^{15} es H, se pueden preparar generalmente a partir de los ésteres correspondientes de fórmula (II) en la que R^A es un grupo alquilo (particularmente un grupo metilo, etilo, o *terc*-butilo) o un grupo bencilo, como se ilustra en el esquema 1

Esquema 1



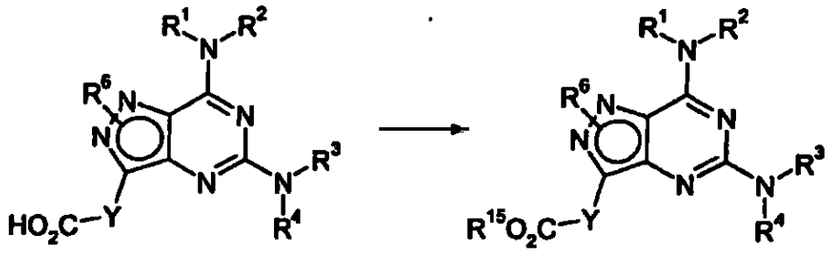
(II) (IC)

Cuando R^{15} es metilo o etilo la conversión se puede llevar a cabo convenientemente tratando el compuesto de fórmula (II) con un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, sodio o potasio en un disolvente adecuado a una temperatura de entre aproximadamente 10°C y el punto de ebullición del disolvente Los disolventes adecuados incluyen agua, metanol, etanol y las mezclas de agua con metanol, etanol, tetrahidrofurano y dioxano Cuando R^{15} es *terc*-butilo la conversión se puede llevar a cabo tratando el compuesto de fórmula (II) con un ácido tal como cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado a una temperatura de entre 0°C y temperatura ambiente. Los disolventes adecuados incluyen dioxano y diclorometano. Cuando R^{15} es bencilo la conversión se puede llevar a cabo convenientemente tratando el compuesto de fórmula (II) con un hidróxido de metal alcalino tal como se ha descrito anteriormente, o mediante hidrogenolisis usando hidrógeno molecular o un donante de hidrógeno adecuado tal como formiato amónico en presencia de catalizador de tipo metal de transición o sal de metal de transición tal como paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado tal como metanol

Cuando existe un grupo funcional en otra parte de la estructura de (I^C) que está protegido, tal como un grupo amino en R^1 o R^3, puede ser conveniente seleccionar R^{15} y el grupo protector de manera que se puedan eliminar ambos en una sola operación Por ejemplo, si existe un grupo amina protegido por un grupo BOC, entonces la selección de R^{15} para que sea *terc*-butilo permitirá que ambas operaciones de desenmascaramiento se lleven a cabo con un solo tratamiento ácido. De manera similar, si es benciloxicarbonilo el grupo protector de amina preferido, el uso del bencilo para R^{15} permite simultáneamente desenmascaramiento en una sola etapa de hidrogenolisis. Como alternativa, el grupo protector y R^{15} se pueden elegir de manera que sea 'ortogonales', es decir, cada uno es estable a las condiciones usadas para escindir el otro. El desenmascaramiento es entonces un proceso de dos fases, pero el intermedio se puede someter a una etapa de purificación

b) Los compuestos de fórmula (I^D), es decir los compuestos de fórmula (I) en la que R^5 es -Y-CO_2R^{15} y R^{15} no es hidrógeno se pueden preparar mediante esterificación del ácido correspondiente de fórmula (I^C), como se ilustra en el esquema 2, pero esta etapa es solamente necesaria si la naturaleza de R^{15} es tal que el grupo éster -CO_2R^{15} no es compatible con una o más de las etapas de síntesis usadas

Esquema 2

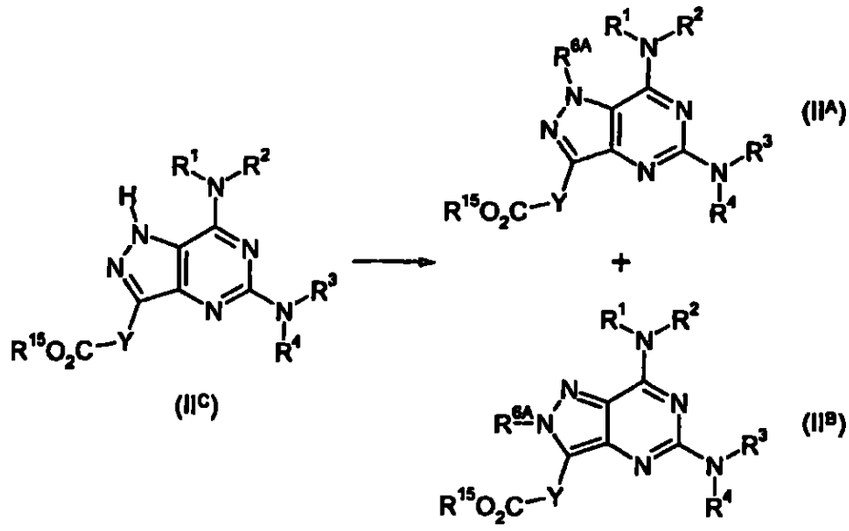


(I^C) (I^D; $R^{15} \neq$ hidrógeno)

La conversión se puede llevar a cabo de manera conveniente tratando una mezcla del ácido de la fórmula (I^C) y un alcohol R^{15}-OH en un disolvente adecuado con un agente de condensación tal como una carbodiimida, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida o N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, opcionalmente en presencia de 4-dimetilaminopiridina, a una temperatura de entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente Los disolventes adecuados incluyen diclorometano y dimetilformamida. Como alternativa, el ácido de la fórmula (I^C) se puede convertir en el correspondiente cloruro de ácido usando cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo y después se trata con el alcohol R^{15}-OH

c) Los compuestos de fórmula (II^A) y (II^B), en los que R^{6A} es como se ha definido para R^6 excepto que no puede ser hidrógeno, es decir los compuestos de fórmula (II) en la que R^6 es distinto de H, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (II^C), es decir compuestos de fórmula (II) en la que R^6 es H, como se ilustra en el esquema 3

Esquema 3



El compuesto de fórmula (II^C) se trata con una base tal como un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato de potasio o carbonato de cesio, o una amina terciaria, por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina o piridina, y el cloruro (R^{6A}-Cl), bromuro (R^{6A}-Br), yoduro (R^{6A}-I), mesilato (R^{6A}-OSO_2CH_3) o tosilato (R^{6A}-OSO_2Tol) apropiados en un disolvente adecuado a una temperatura de entre -70°C y 100°C. Los disolventes adecuados incluyen éteres tales como tetrahidrofurano y dioxano, dimetilformamida y acetonitrilo También se pueden usar bases fuertes tales como hidruro de sodio, *terc*-butóxido de potasio y hexametildisilazida de sodio o potasio Como alternativa, la transformación se puede lograr usando la reacción de Mitsunobu, en la que una solución del compuesto de fórmula (II^C) y el alcohol apropiado R^{6A}-OH en un disolvente adecuado se trata con

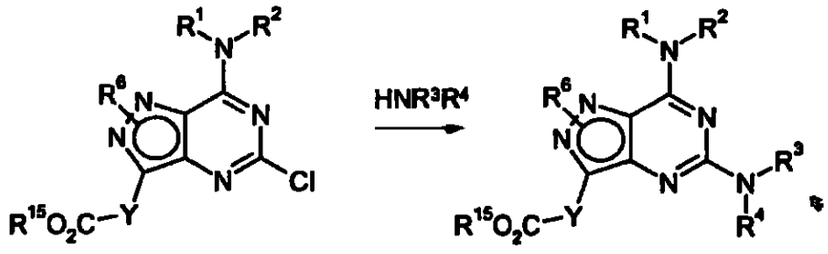
trifenilfosfina y un dialquilazodicarboxilato tal como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo Un disolvente preferido es tetrahidrofurano La reacción se realiza preferiblemente a una temperatura de entre -10°C y temperatura ambiente

Cuando la reacción proporciona una mezcla de los dos productos (II^A) y (II^B), éstos se pueden separar usando técnicas convencionales

La introducción de R^6 en esta fase de la secuencia de síntesis no es siempre necesaria A menudo es más conveniente introducir R^6 en una fase temprana y llevarlo hasta el producto final

d) Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar a partir de los monocloruros correspondientes de fórmula (III) mediante la reacción con HNR^3R^4 como se ilustra en el esquema 4

Esquema 4



(III) (II)

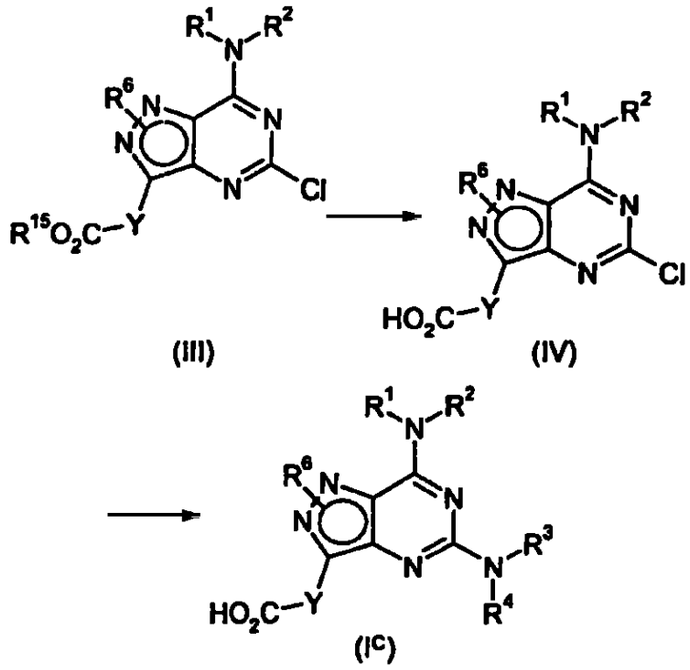
Una solución del monocloruro (III) y la amina HNR^3R^4 en un disolvente aprótico dipolar adecuado se agitan a temperatura elevada durante entre 1 y 24 horas Los disolventes adecuados incluyen dimetil sulfóxido, dimetilformamida y N-metilpirrolidinona Un exceso de una amina terciaria tal como N-

etildiisopropilamina, N-metilmorfolina o trietilamina y/o una fuente de fluoruro tal como fluoruro de cesio o fluoruro de tetraetilamonio se pueden incluir opcionalmente 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 Se apreciará que cualesquiera grupos funcionales en HNR^3R^4, y particularmente cualesquiera grupos amina primaria o secundaria, se pueden necesitar protección con el fin de permitir que esta reacción proceda con éxito

Preferiblemente, el monocloruro se trata con 3 - 5 equivalentes de la amina HNR^3R^4 y opcionalmente 2 - 5 equivalentes de N-etildiisopropilamina en dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidinona, opcionalmente en presencia de fluoruro de cesio o fluoruro de tetraetilamonio, a 80 - 125°C durante 12 - 18 horas, opcionalmente en un recipiente cerrado.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (III) se pueden hidrolizar como se describe en la parte a) anterior proporcionando el ácido carboxílico correspondiente de fórmula (IV) que posteriormente se trata con la amina HNR^3R^4 proporcionando compuestos de fórmula (I^c), como se ilustra en el esquema 4a

Esquema 4a



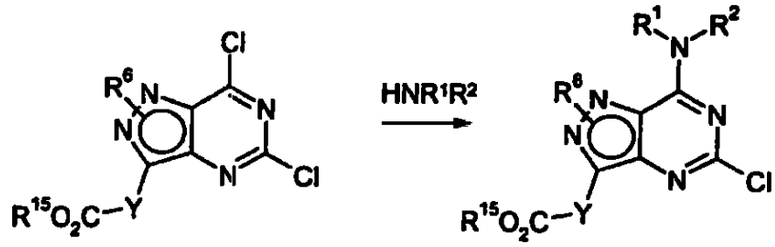
Preferiblemente, el monocloruro (IV) se trata con 3 - 5 equivalentes de la amina HNR^3R^4 y opcionalmente 2 - 5 equivalentes de N-etildiisopropilamina en dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidinona, opcionalmente en presencia de fluoruro de cesio o fluoruro de tetraetilamonio, a 80 - 125ºC durante 12 - 18 horas, opcionalmente en un recipiente cerrado

e) Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar a partir de los dicloruros correspondientes de fórmula (V) mediante reacción con HNR^1R^2 como se ilustra en el esquema 5

Preferiblemente, el monocloruro se trata con 3 - 5 equivalentes de la amina HNR^3R^4 y opcionalmente 2 - 5 equivalentes de N-etildiisopropilamina en

dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidinona, opcionalmente en presencia de fluoruro de cesio o fluoruro de tetraetilamonio, a 80 - 125°C durante 12 - 18 horas, opcionalmente en un recipiente cerrado

Esquema 5



(V) (III)

Una solución del dicloruro (V), la amina HNR^1R^2 y opcionalmente un exceso de una amina terciaria tal como N-etildiisopropilamina, N-metilmorfolina o trietilamina en un disolvente adecuado se agitan a temperatura ambiente o elevada durante entre 1 y 24 horas Los disolventes adecuados incluyen diclorometano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano y N-metilpirrolidinona Se apreciará que cualesquiera grupos funcionales en HNR^1R^2, y particularmente cualesquiera grupos amina primaria o secundaria, pueden necesitar estar protegidos con el fin de permitir que esta reacción proceda de manera exitosa Preferiblemente, el monocloruro se trata con 3 - 5 equivalentes de la amina HNR^1R^2 y opcionalmente 3 - 5 equivalentes de N-etildiisopropilamina en diclorometano, dimetilsulfóxido o una mezcla de dimetilsulfóxido y N-metilpirrolidinona a 25 - 90°C durante 1 - 18 horas.

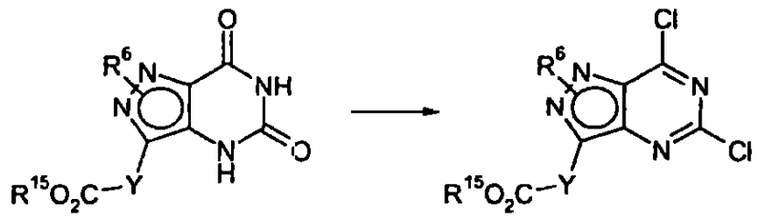
Como alternativa, una solución de la amina HNR^1R^2 en un disolvente

adecuado se trata con butil litio o hexametildisilazida de sodio a temperatura baja, y el dicloruro se añade a la solución resultante Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano. dioxano y N- metilpirrolidinona

En ciertos casos, particularmente cuando Y es un enlace covalente y la amina HNR^1R^2 es solo débilmente nucleófila, la transformación directa de los compuestos de fórmula (V) en los compuestos de fórmula (III) proporciona resultados insatisfactorios y se puede emplear una vía alternativa más indirecta Esta vía se describe en la parte w) más adelante

f) Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar a partir de las pirazolopirimidinadionas correspondientes de fórmula (VI) como se ilustra en el esquema 6.

Esquema 6



(VI) (V)

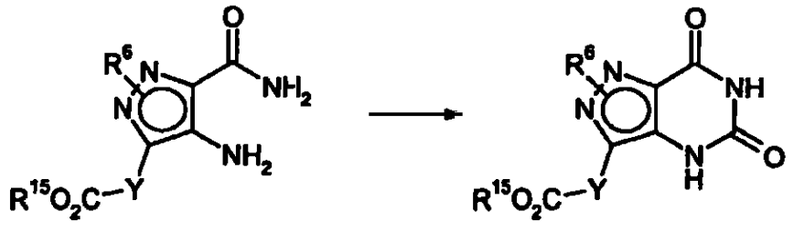
La diona se trata con un gran exceso de un reactivo clorante adecuado tal como oxicloruro de fósforo ($POCl_3$) o dicloruro de fenilfosfonilo ($PhP(O)Cl_2$) en presencia de una amina terciaria tal como N- etildiisopropilamina, N-metilmorfolina, trietilamina o N,N-dimetilanilina a temperaturas elevadas durante 8 - 48 horas Opcionalmente se puede añadir dimetilformamida como un catalizador Como alternativa, 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, y opcionalmente en presencia de una amina

344

terciaria tal como N-etildiisopropilamina a temperatura elevada Los disolventes adecuados incluyen acetonitrilo y propionitrilo. Preferiblemente, la diona se trata con 10 - 30 equivalenets de $POCl_3$ y 3 - 5 equivalentes de cloruro de tetraetilamonio en propionitrilo o acetonitrilo a reflujo durante 4 - 24 horas

g) Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar a partir de las aminoamidas correspondientes de fórmula (VII) como se ilustra en el esquema 7

Esquema 7

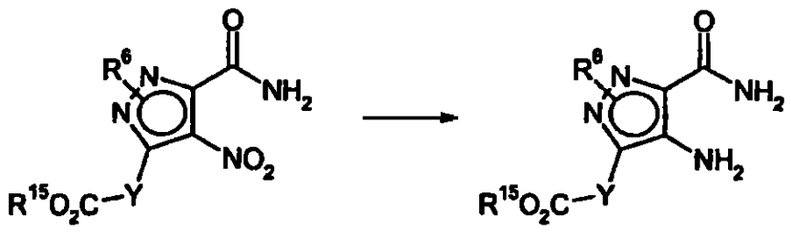


(VII) (VI)

Una solución de la pirazolocarboxamida (VII) 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 Los disolventes adecuados incluyen acetonitrilo, diclorometano y dimetilformamida. Preferiblemente, una solución de la amina de fórmula (VII) y 1 - 2,5 equivalentes de 1,1'-carbonildiimidazol en N,N-dimetilformamida, acetonitrilo o diclorometano se calienta a entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la reacción durante 1 - 18 horas.

h) Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar a partir de las nitroamidas correspondientes de fórmula (VIII) como se ilustra en el esquema 8.

Esquema 8



(VIII) (VII)

La reducción del grupo nitro se puede lograr mediante, por ejemplo, hidrogenación de transferencia o catalítica, o mediante una reducccción por disolución de metal

Para la hidrogenación de transferencia, el compuesto nitro se hace reaccionar con un dador 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 tipo metal de transición o sal de metal de transición, tal como paladio o hidróxido de paladio (II), opcionalmente a temperatura y presión elevadas

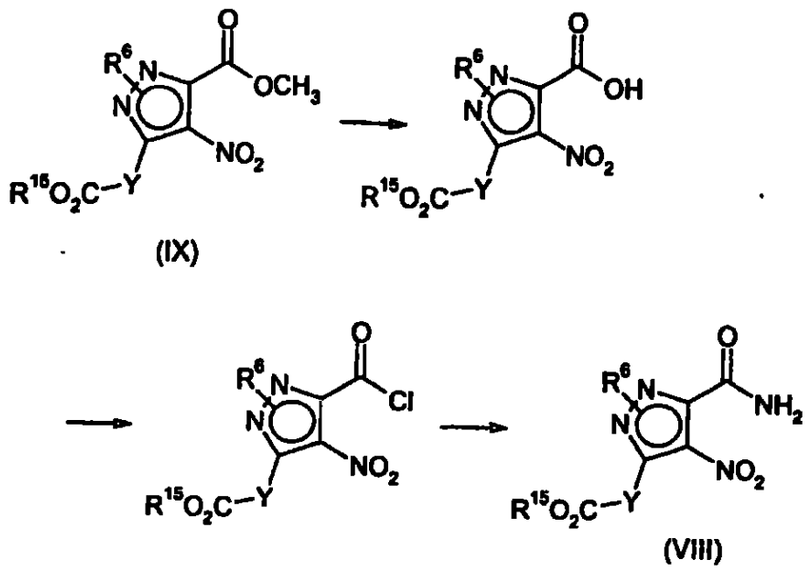
Para la hidrogenación catalítica, una solución del compuesto nitro en un disolvente polar, tal como tetrahidrofurano, metanol o etanol, se agita en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador tipo metal de transición o sal de metal de transición, tal como paladio o hidróxido de paladio (II), opcionalmente a temperatura y presión elevadas El catlizador puede estar en solución (catálisis homogénea) o en suspensión (catálisis heterogénea).

Para la reduccción por disolución de metal el compuesto nitro 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, tal como cloruro de estaño (II)

5

i) Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar a partir de los nitroésteres correspondientes de fórmula (IX) como se ilustra en el esquema 9

Esquema 9



(IX)

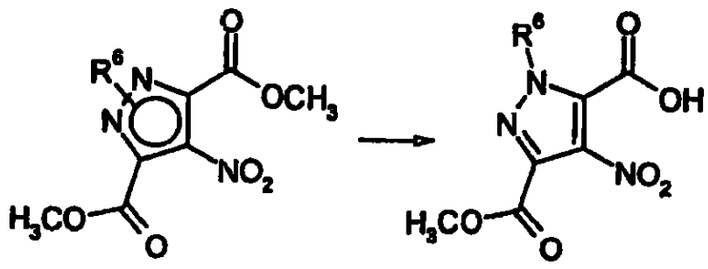
(VIII)

10 El metil éster de los compuestos de fórmula (IX) se puede hidrolizar como se ha descrito en la parte a) anterior. Después el ácido se convierte en el cloruro de ácido correspondiente mediante tratamiento con cloruro de oxalilo y dimetilformamida en un disolvente adecuado tal como diclorometano, o con cloruro de tionilo Finalmente, una solución del cloruro de ácido en un

disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano o dioxano se trata con amoníaco gaseoso o amoníaco acuoso a entre -78ºC y temperatura ambiente proporcionando la amida de fórmula (VIII).

En las realizaciones (IX^A) en la que Y es un enlace covalente y R^{15} es un grupo metilo, el uso de un equivalente de hidróxido metálico conduce a la hidrólisis quimioselectiva del grupo éster adyacente al sustituyente R^6 (Chambers, D. y col., J Org. Chem 50, 4736 - 4738, 1985), como se ilustra en el esquema 9A

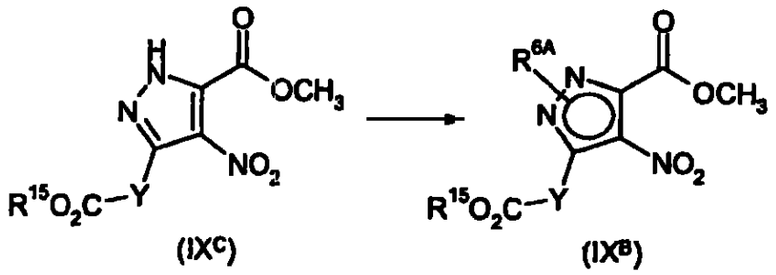
Esquema 9A



(IX^A)

j) Los compuestos de fórmula (IX^B), en la que R^{6A} es cualquier grupo de acuerdo con R^6 excepto hidrógeno, es decir, los compuestos de fórmula (IX) excepto aquellos en los que R^6 es hidrógeno, se pueden preparar a partir de los ésteres correspondientes de fórmula (IX^C) como se ilustra en el esquema 10

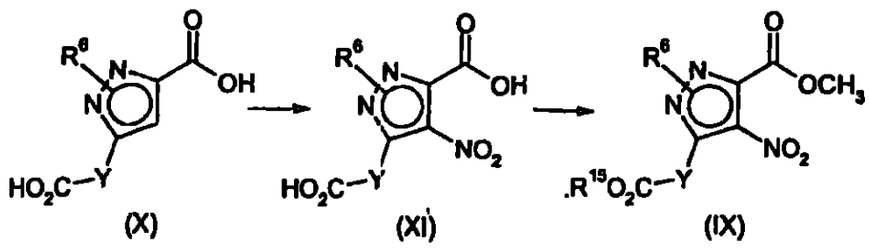
Esquema 10



Los compuestos de fórmula (IX^C) se tratan con una combinación de un agente alquilante y una base, o con un alcohol, trifenilfosfina y un azodicarboxilato de dialquilo, como se ha descrito en la parte c) anterior

k) El compuesto de fórmula (IX^C) en la que R^{15} es metilo e Y es un enlace covalente se describe en la solicitud de patente internacional publicada WO 00/24745 (véase la preparación 2, página 48). Otros compuestos de fórmula (IX), y particularmente los compuestos de fórmula (IX^C), se pueden preparar en dos etapas a partir de los diácidos de fórmula (X), como se ilustra en el esquema 11

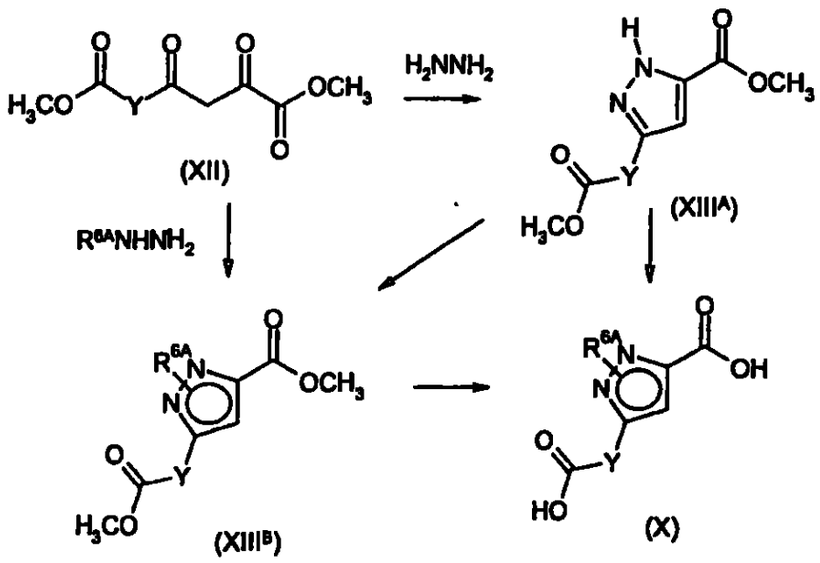
Esquema 11



En la primera etapa, los compuestos de fórmula (X) se tratan con un agente de nitración tal como ácido nítrico o una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico proporcionando los compuestos de fórmula (XI) En la segunda etapa, los dos grupos de ácido carboxílico se esterifican Cuando R^{15} es metilo, esto se logra convenientemente en una sola operación Cuando R^{15} es distinto de metilo, son necesarias dos subetapas, y el orden en el que los dos grupos se esterifican dependerá de la naturaleza de Y y R^6. Las condiciones adecuadas para formar ésteres se conocen bien en la técnica Cuando R^{15} es metilo, un procedimiento preferido es tratar el diácido con cloruro de tionilo de manera que se forme el bis-cloruro y después se hace reaccionar con metanol

l) Ciertos compuestos de fórmula (X) están comercialmente disponibles o se describen en la bibliografía, en particular aquellos en los que Y es un enlace covalente Los compuestos de fórmula (X) que no son artículos de comercio se pueden preparar como se ilustra en los esquemas 12, 13, y 14

Esquema 12

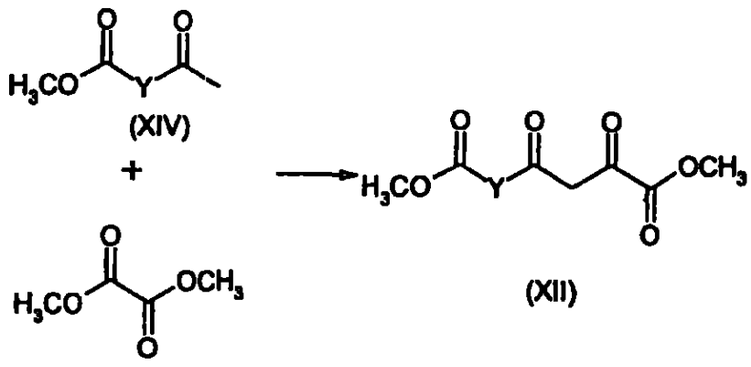


El procedimiento ilustrado en el esquema 12 es la síntesis de pirazol de Knorr. Una 1,3-dicetona de fórmula (XII) se hace reaccionar con hidrazina proporcionando un pirazol de fórmula (XIII^{A}), o con una hidracina sustituida R^{6A}-NHNH2, en la que R^{6A} es como se ha definido en la parte c) anterior, proporcionando un pirazol de fórmula (XIII^{B}).

Los pirazoles de fórmula (XIII^{B}) también se pueden obtener mediante la N-alquilación de los pirazoles correspondientes de fórmula (XIII^{A}) siguiendo el procedimiento descrito en la parte c) anterior. La hidrólisis de los grupos éster como se describe en la parte a) anterior proporciona entonces los compuestos de fórmula (X)

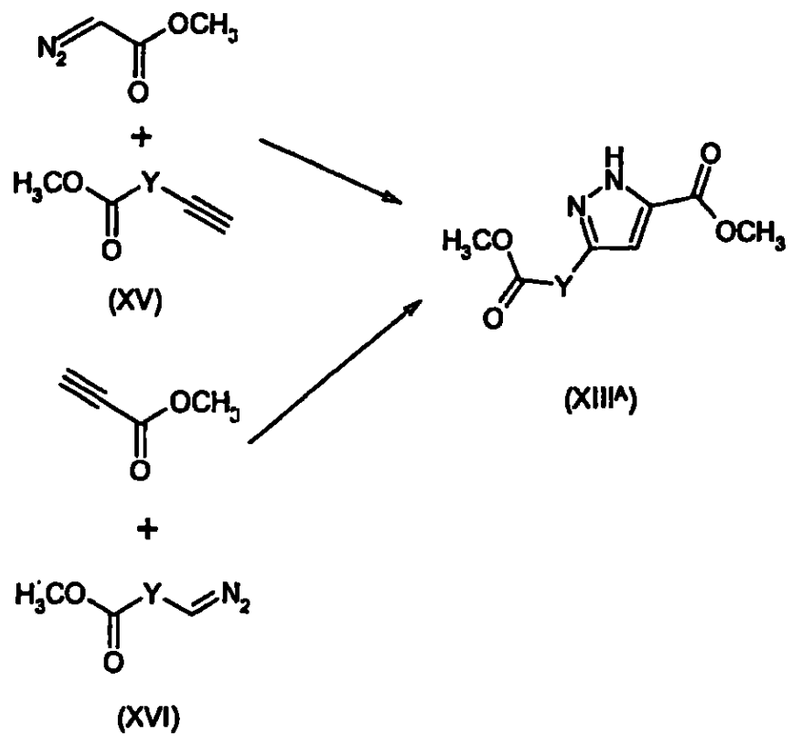
Los compuestos de fórmula (XII) se pueden preparar a partir de las metil cetonas correspondientes de fórmula (XIV) usando una condensación de Claisen cruzada como se ilustra en el esquema 13

Esquema 13



Una metil cetona de fórmula (XIV) se hace reaccionar con oxalato de dimetilo en un disolvente adecuado en presencia de una base adecuada Los disolventes adecuados incluyen éteres, tal como tetrahidrofurano. Las bases adecuadas incluyen hidruro sódico, *terc*-butóxido de potasio y diisopropilamiduro de litio Como alternativa, se puede usar metóxido de sodio como la base y metanol como el disolvente

Esquema 14



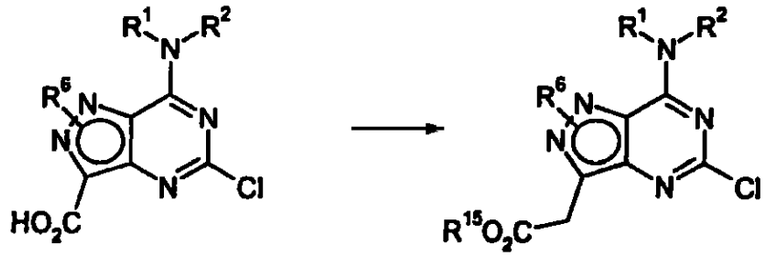
El procedimiento ilustrado en el esquema 14 es la síntesis de pirazol de Pechmann Un compuesto diazo y un acetileno se combinan produciendo un pirazol de fórmula (XIII^{A}) Cuando Y es distinto de un enlace covalente se pueden considerar dos variantes del procedimiento Un acetileno de fórmula (XV) se puede combinar con diazoacetato de metilo, o un compuesto diazo de fórmula (XVI) se puede combinar con propiolato de metilo. El producto de fórmula (XIII^{A}) se puede llevar hacia adelante como se ha descrito anteriormente

Además de los procedimientos descritos anteriormente, ciertos

compuestos de las fórmulas generales (III) y (IV) se pueden preparar mediante la modificación del sustituyente en la posición C-3 de la pirazolopirimidina, como se ilustra adicionalmente más adelante. Se apreciará que las transformaciones de síntesis descritas también se pueden usar en la elaboración de compuestos precursores tales como los pirazoles de fórmula (IX)

m) Los compuestos de fórmula (III^A), es decir los compuestos de fórmula (III) en la que Y es CH_2, se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (IV^A), es decir los compuestos de fórmula (IV) en la que Y es un enlace covalente, mediante un procedimiento de homologación de un carbono tal como la reacción de Arndt - Eistert ilustrada en el esquema 15

Esquema 15



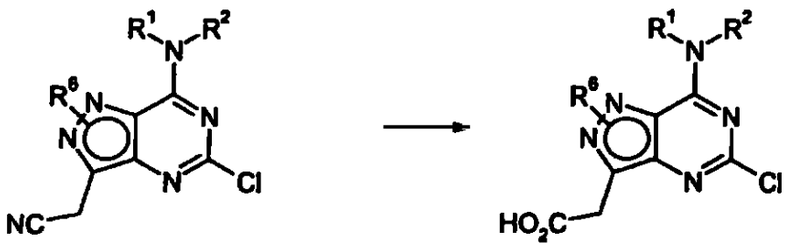
(IV^A) (III^A)

El ácido carboxílico se convierte en un intermedio reactivo tal como el cloruro de ácido (mediante reacción con cloruro de oxalilo) o un anhídrido mixto (mediante la reacción con cloroformiato de isobutilo) El intermedio se hace reaccionar con diazometano proporcionando una α-diazocetona. Ésta se trata

con óxido de plata en presencia de R^{15}-OH proporcionando el éster homologado de fórmula (III^A).

n) Los compuestos de fórmula (IV^B), es decir los compuestos de fórmula (IV) en la que Y es CH_2, se pueden preparar a partir de los nitrilos correspondientes de fórmula (XVII) mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 16

Esquema 16

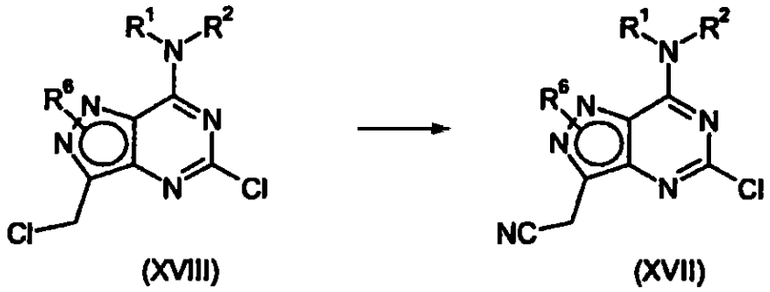


(XVII) (IV^B)

El nitrilo se puede hidrolizar. por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos minerales acuosos, tal como ácido clorhídrico

o) Los compuestos de fórmula (XVII) se pueden preparar a partir de los cloruros correspondientes de fórmula (XVIII) mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 17

Esquema 17

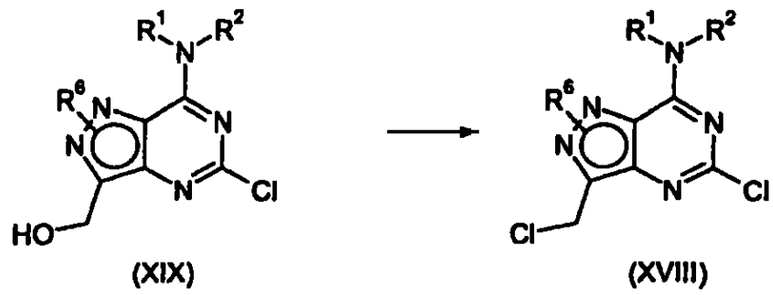


(XVIII) (XVII)

El cloruro se trata con un cianuro metálico, tal como cianuro de sodio o cianuro de potasio en un disolvente adecuado, tal como dimetilsulfóxido, dimetilformamida o etanol

p) los compuestos de fórmula (XVIII) se pueden preparar a partir de los alcoholes correspondientes de fórmula (XIX) mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 18.

Esquema 18

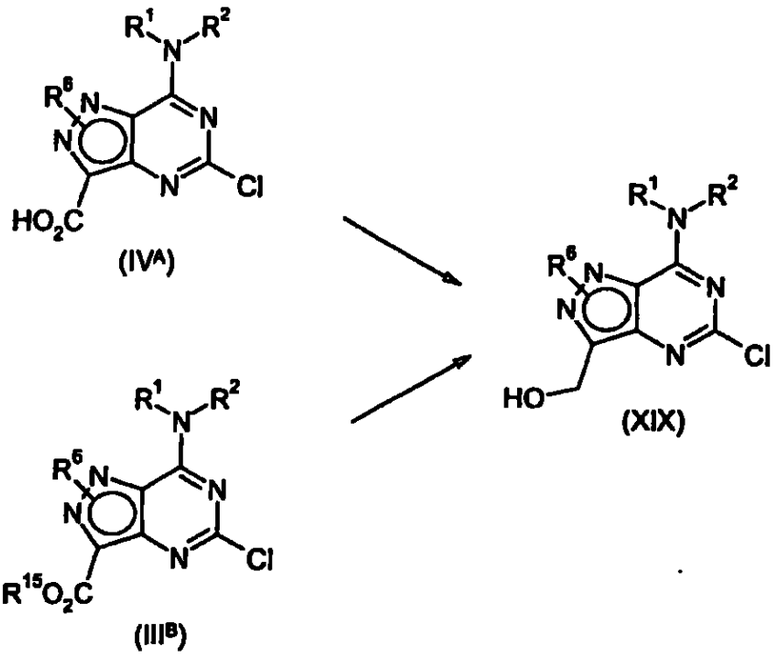


(XIX) (XVIII)

El alcohol se trata con una mezcla de trifenilfosfina y N-clorosuccinimida o tetraclorometano, o con cloruro de tionilo

q) Los compuestos de fórmula (XIX) se pueden preparar a partir de los ésteres correspondientes de fórmula (III^B), es decir los compuestos de acuerdo con la fórmula (III) en la que Y es un enlace covalente, o a partir de los ácidos correspondientes de fórmula (IV^A) mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 19.

Esquema 19

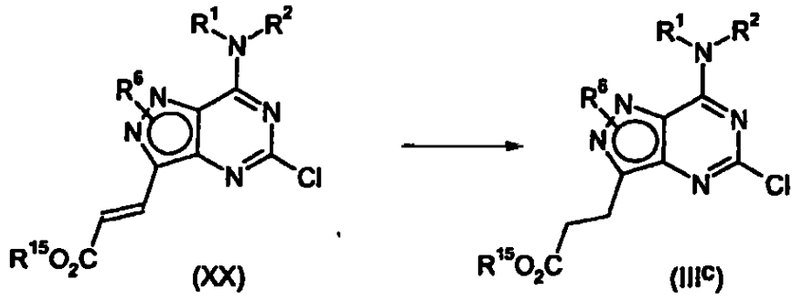


Los ácidos de fórmula (IV^A) y los ésteres de fórmula (III^B) se pueden reducir a los alcoholes de fórmula (XIX) mediante tratamiento con hidruro de litio y aluminio en un disolvente adecuado a una temperatura de entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente. Los disolventes adecuados incluyen éteres tal como tetrahidrofurano Los ácidos también se pueden reducir mediante

tratamiento con cloroformiato de isobutilo y una base tipo amina terciaria proporcionando un anhídrido mixto, seguido de la reacción con borohidruro de sodio Los ésteres también se pueden reducir mediante tratamiento con hidruro de diisobutilaluminio o borohidruro de litio.

r) Los compuestos de fórmula (III^c), es decir los compuestos de fórmula (III) en la que Y es CH_2CH_2 se pueden preparar a partir del éster acrilato correspondiente de fórmula (XX) mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 20.

Esquema 20



La reducción del doble enlace carbono - carbono de (XX) para proporcionar los compuestos de fórmula (III^c) se puede llevar a cabo mediante hidrogenación catalítica usando hidrógeno molecular en presencia de un catalizador tipo metal de transición tal como paladio, platino o níquel. Cuando R^{15} es bencilo las condiciones se pueden elegir de manera que solamente el doble enlace se reduce o la reducción se acompaña de escisión hidrogenolítica del éster proporcionando el ácido carboxílico

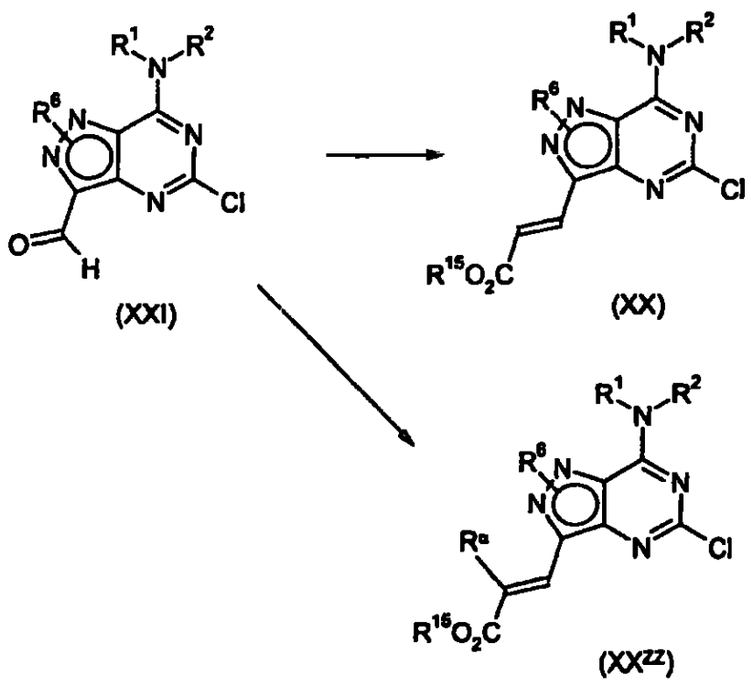
Los acrilatos de fórmula (XX) también se pueden tratar con reactivos de alquilcobre proporcionando análogos de los compuestos de fórmula (III^c) en los que un sustituyente alquilo se introduce sobre el átomo de carbono adyacente

363

al sistema de anillo de pirazolopirimidina, o con iluro de sulfonio o un equivalente de carbeno proporcionando un derivado 2-(pirazolopirimidinil)-ciclopropano-1-carboxilato.

s) Los compuestos de fórmula (XX) se pueden preparar a partir de los aldehídos correspondientes de fórmula (XXI) mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 21.

Esquema 21



El aldehído de fórmula (XXI) se puede convertir al éster acrilato de fórmula (XX) mediante reacción con un reactivo de fósforo siguiendo los protocolos de las reacciones de Wittig, Horner o Wadsworth - Horner - Emmons. El reactivo se prepara mediante tratamiento de una sal de

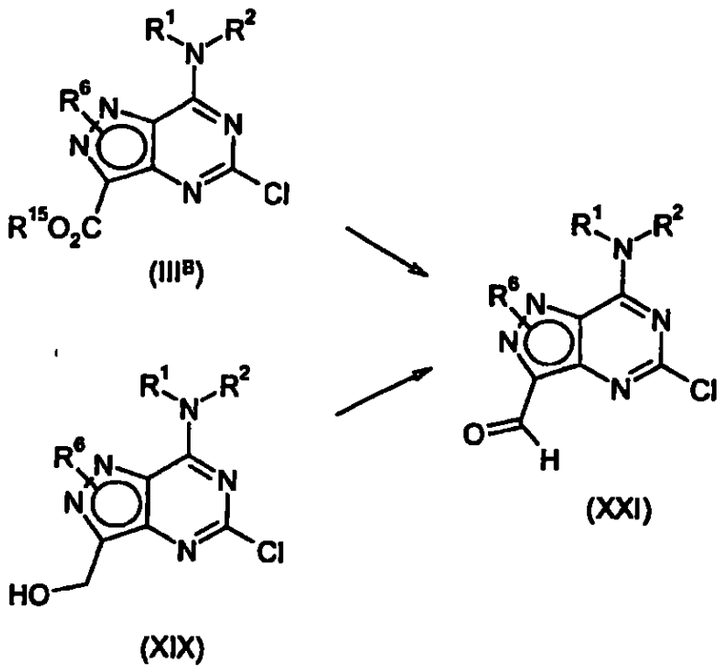
trifenilfosfonio $PH_3P^+CH_2CO_2R^{15}.X^-$ (Wittig), un óxido de fosfina $Ph_2P(O)CH_2CO_2R^{15}$ (Horner), o un fosfonato $(EtO)_2P(O)CH_2CO_2R^{15}$ (Wadsworth - Horner - Emmons), con una base tal como butillitio, o dialquilamiduro de litio o un alcóxido de metal alcalino, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, siendo X^- un anión adecuado tal como un haluro, por ejemplo, cloruro, bromuro o yoduro.

El procedimiento no se limita a la preparación de ésteres acrilato α-no sustituidos El uso de un reactivo de fósforo alquilo sustituido tal como $Ph_3P^+CH(R^q)CO_2R^{15}$ X^- o el óxido de fosfina o fosfonato equivalentes, en la que R^q es alquilo, y además en la que X^- es un anión adecuado tal como un haluro, por ejemplo cloruro, bromuro o yoduro, proporciona acceso al derivado α-alquil acrilato correspondiente (XX^{zz})

La conversión de los aldehídos correspondientes de fórmula (XXI) a ésteres acrilato de fórmula (XX) también se puede lograr mediante reacción con un derivado malonato siguiendo el procedimiento de la condensación de Knoevenagel

t) Los compuestos de fórmula (XXI) se pueden preparar a partir de los ésteres de fórmula (III^B) o más preferiblemente a partir de los alcoholes correspondientes de fórmula (XIX) mediante procedimientos ilustrados en el esquema 22.

Esquema 22



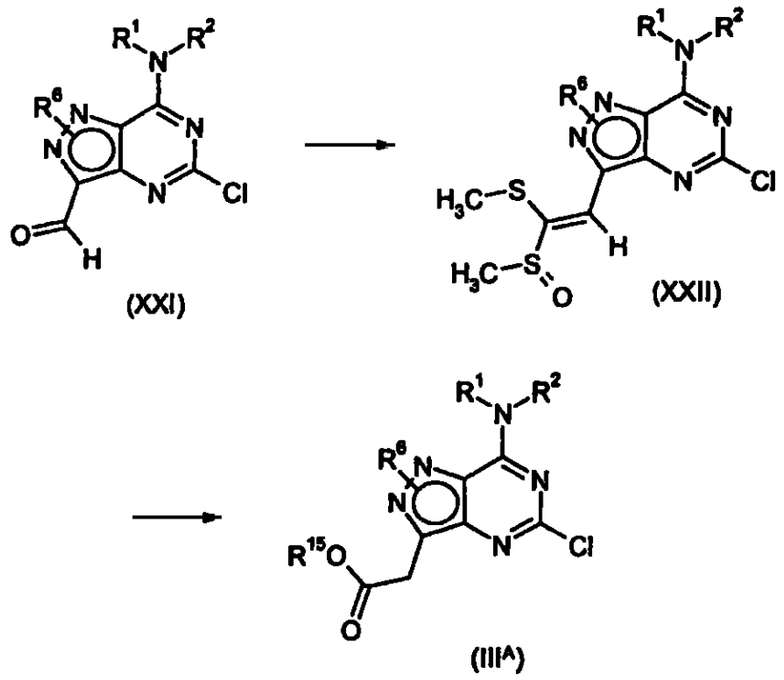
La reducción de los ésteres de fórmula (III^B) se puede lograr usando hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) en un disolvente adecuado a una temperatura de menos de 0°C, preferiblemente menos de -60°C. Los disolventes adecuados incluyen hidrocarburos tales como pentano, hexano, y tolueno, éteres tal como tetrahidrofurano, y las mezclas de los mismos

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 yodo hipervalente tal como el peryodinano de Dess - Martin, o una combinación de perrutenato de tetra-n-propilamonio y N-metilmorfolina-N- óxido en un disolvente adecuado a una temperatura de entre 0°C y temperatura ambiente

Los disolventes adecuados incluyen diclorometano

u) Los aldehídos de fórmula (XXI) se pueden convertir en ésteres de fórmula (III^A) como se ilustra en el esquema 23

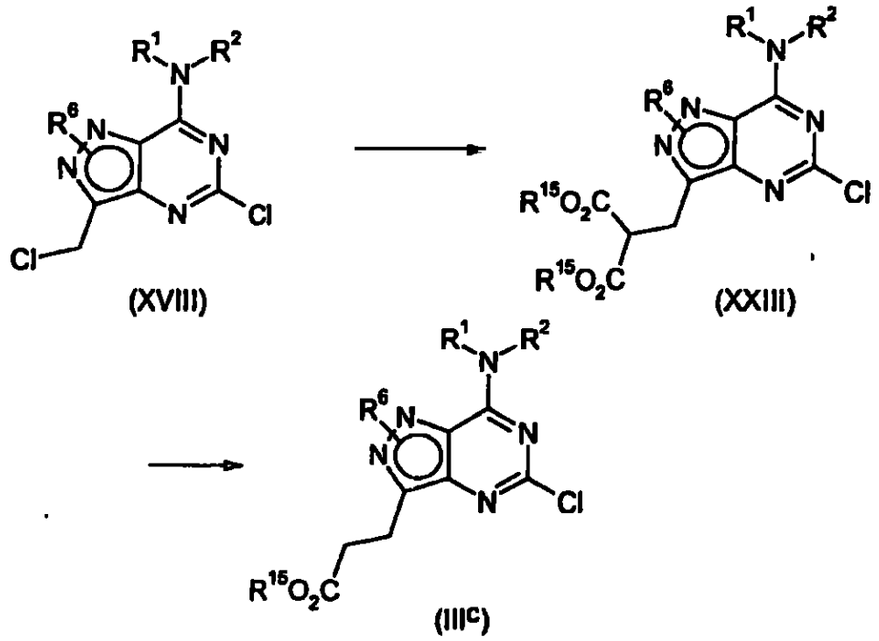
Esquema 23



El aldehído se trata con metilmercaptometil sulfóxido de metilo ($CH_3SCH_2S(O)CH_3$) y tritón B en tetrahidrofurano proporcionando el intermedio (XXII) que se trata con el alcohol apropiado $R^{15}OH$ y cloruro de acetilo proporcionando el éster de fórmula (III^A) Este procedimiento es particularmente útil cuando R^{15} es metilo

v) Los compuestos de fórmula (III^C) también se pueden preparar a partir de los cloruros correspondientes de fórmula (XVIII) mediante el procedimiento ilustrado en el esquema 24

Esquema 24



El cloruro de fórmula (XVIII) se hace reaccionar con un malonato de dialquilo $(R^{15}O_2C)_2CH_2$ y una base en un disolvente adecuado Típicamente, la base es un alcóxido de metal alcalino tal como etóxido de sodio o *terc*-butóxido de potasio, y el disolvente es un alcohol tal como 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 malonato y el intermedio (XXIII) Por ejemplo, cuando el reactivo es malonato de dietilo la base es preferiblemente etóxido de sodio y el disolvente es etanol El intermedio (XXIII)

después se descarboxila proporcionando el producto (III^C) Éste se puede lograr mediante hidrólisis selectiva usando un equivalente de un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio, seguido de acidificación, o mediante cualquier otro procedimiento conocido en la técnica.

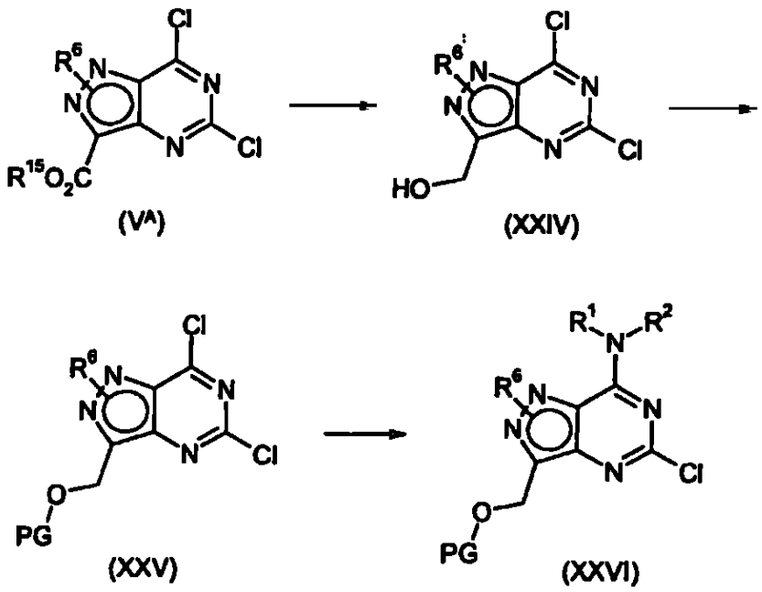
El procedimiento no se limita a malonatos simétricos. Por ejemplo, el uso de terc-butil metil malonato proporcionaría un intermedio (XXIII) en el que un R^{15} es metilo y el otro es *terc*-butilo Eligiendo las condiciones apropiadas, la descarboxilación se puede después controlar proporcionando un producto (III^C) en el que R^{15} era o bien *terc*-butilo o metilo

El procedimiento se puede extender a malonatos sustituidos $(R^{15}O_2C)_2CHR$, en la que R es un grupo alquilo Esto da acceso a compuestos análogos a (IIF) en los que el grupo R es un sustituyente sobre el átomo de carbono adyacente al grupo $R^{15}O_2C$. Estos compuestos también se pueden preparar alquilando el intermedio (XXIII) con R-Br o R-I en presencia de una base tipo alcóxido de metal alcalino

w) Como se ha mencionado en la parte e) anterior, la reacción de los compuestos de fórmula (V^A), es decir los compuestos de fórmula (V) en la que Y es un enlace covalente, con aminas débilmente nucleófilas NHR^1R^2 no es algunas veces de alto rendimiento. Una vía alternativa se ilustra en los esquemas 25 A y 25 B.

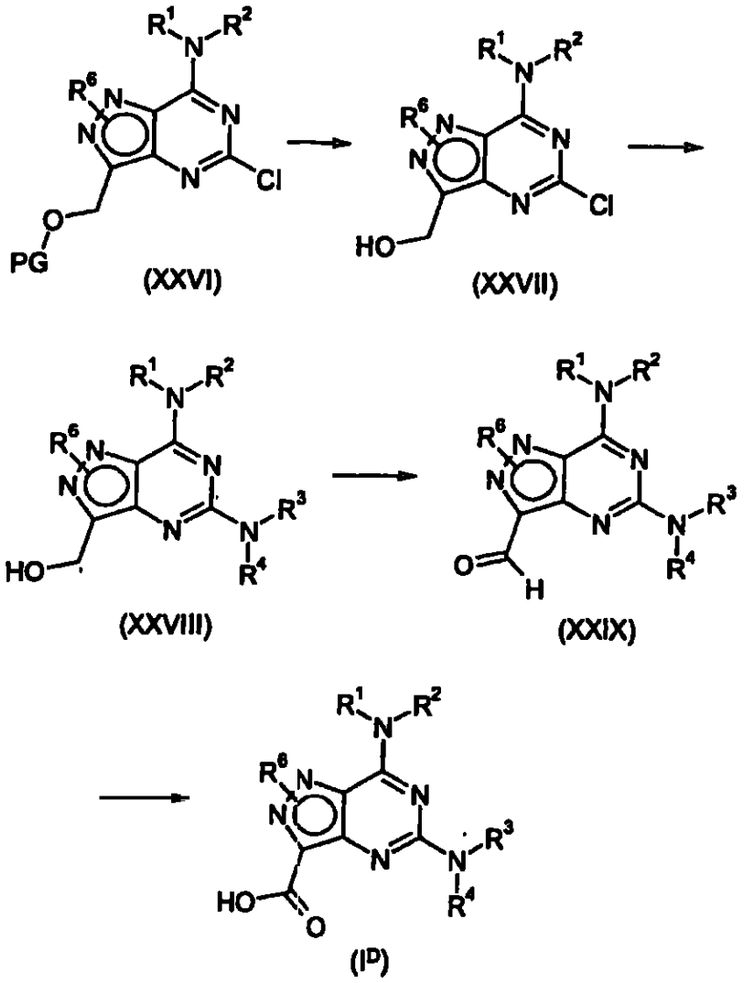
369

Esquema 25 A



Los ésteres de fórmula (V^A) se pueden reducir a los alcoholes de fórmula (XXIV) de acuerdo con los procedimientos descritos en la parte q) anterior. Un procedimiento preferido es la reducción con hidruro de diisobutilaluminio a una temperatura de entre -20°C y 0°C Después el alcohol primario se protege proporcionando compuestos de fórmula (XXV), en la que PG es un grupo protector de alcohol Un grupo protector preferido es un grupo trialquilsililo, particularmente un grupo *terc*-butildimetilsililo Los compuestos de fórmula (XXV) se hacen reaccionar después con una amina NHR^1R^2 de acuerdo con los procedimientos descritos en la parte e) anterior proporcionando los compuestos de fórmula (XXVI)

Esquema 25 B



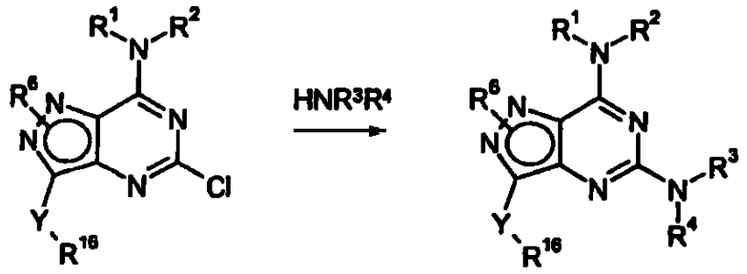
Los compuestos de fórmula (XXVI) se desprotegen proporcionando los alcoholes primarios de fórmula (XXVII) usando condiciones apropiadas. Cuando PG es un grupo trialquilsililo se puede eliminar mediante tratamiento con una sal fluoruro, tal como fluoruro de tetrabutilamonio, o con ácido

clorhídrico. El grupo -NR3R4 se introduce después de acuerdo con los procedimientos descritos en la parte d) anterior proporcionando los compuestos de fórmula (XXVIII) El alcohol primario se oxida como se ha descrito en la parte t) anterior proporcionando los aldehídos de la fórmula (XXIX). Un agente oxidante preferido es el peryodinano de Dess - Martin Finalmente los aldehídos de fórmula (XXIX) se oxidan proporcionando los ácidos de fórmula (I^D), es decir, los compuestos de fórmula (I^C) en la que Y es un enlace covalente Los agentes oxidantes adecuados incluyen permanganato de potasio, reactivo de Jones y clorito de sodio Un procedimiento preferido es tratar los aldehídos con clorito de sodio, fosfato diácido de sodio y 2-metil-2-buteno en *terc*-butanol a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora.

Como alternativa, se puede preferir realizar la oxidación del alcohol de fórmula (XXVII) al correspondiente ácido (mediante el aldehído correspondiente), usando los procedimientos descritos previamente, antes de la reacción con NHR^3R^4, proporcionando el compuesto de fórmula (I^D).

x) Los compuestos de fórmula (I^E), es decir los compuestos de fórmula (I) en la que R^5 es -Y-R^{16} se pueden preparar a partir de los monocloruros correspondiente de fórmula (XXX) como se ilustra en el esquema 26

Esquema 26



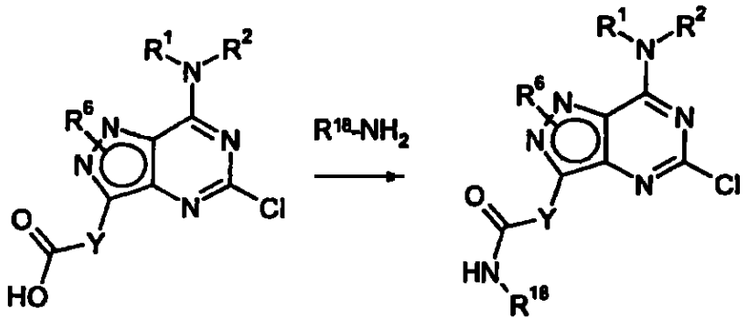
(XXX) (IE)

Los monocloruros de fórmula (XXX) se hacen reaccionar con las aminas NHR^3R^4 como se ha descrito en la parte d) anterior

Como alternativa, el grupo $-NR^3R^4$ se puede introducir en un precursor adecuado y el grupo $-Y-R^{16}$ elaborarse posteriormente

y) Los compuestos de fórmula (XXX^A), es decir los compuestos de fórmula (XXX) en la que R^{16} es $-CONHR^{18}$ se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (IV) como se ilustra en el esquema 27.

Esquema 27



(IV) (XXX^A)

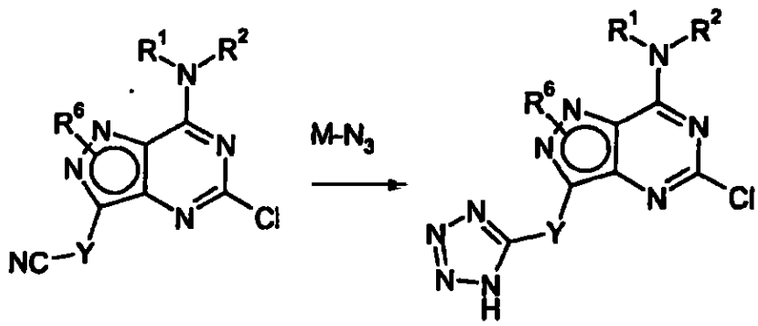
370
373

El ácido de fórmula (IV) se trata con la sulfonamida apropiada R^{18}-NH_2 y una carbodiimida en un disolvente adecuado en presencia de 4-(dimetilamino)piridina Un disolvente adecuado es dimetilformamida o diclorometano. Algunas veces se prefiere introducir el grupo R^{18}-NH_2 en la etapa final, es decir, después de la elaboración del grupo -NR^3R^4

Preferiblemente, el ácido se trata con 1,3 equivalentes de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 1,3 equivalentes de 4-dimetilaminopiridina y 1,2 - 1,3 equivalentes de la sulfonamida $R^{18}NH_2$, en diclorometano a aproximadamente temperatura ambiente durante hasta 18 horas.

z) Los compuestos de fórmula (XXX) en la que R^{16} es un isóstero carboxílico heterocíclico tal como tetrazol-5-ilo (compuestos de fórmula (XXX^B)), 5-trifluorometil-1,2,4-triazol-3-ilo (compuestos de fórmula (XXX^C)) y 2,5-dohidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo (compuestos de fórmula (XXX^D)) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XXXI) usando procedimientos convencionales tales como los ilustrados en el esquema 28 A, 28 B y 28 C

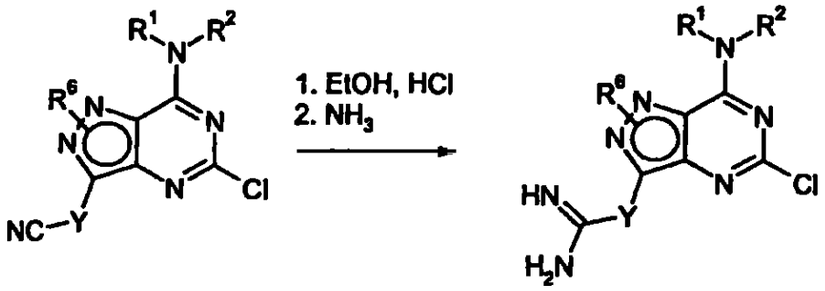
Esquema 28 A



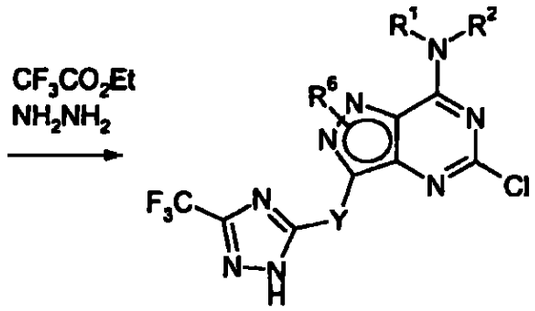
(XXXI) (XXX^B)

El nitrilo de fórmula (XXXI) se trata con una azida, tal como azida de metal alcalino (M = Na, K), una azida de trialquilsililo (M = alquil$_3$Si) o una azida de trialquilestaño (M = alquil$_3$Sn), en un disolvente adecuado a una temperatura ambiente de entre temperatura y el punto de ebullición del disolvente Una azida preferida es azida de tributilestaño Un disolvente preferido es dioxano.

Esquema 28 B



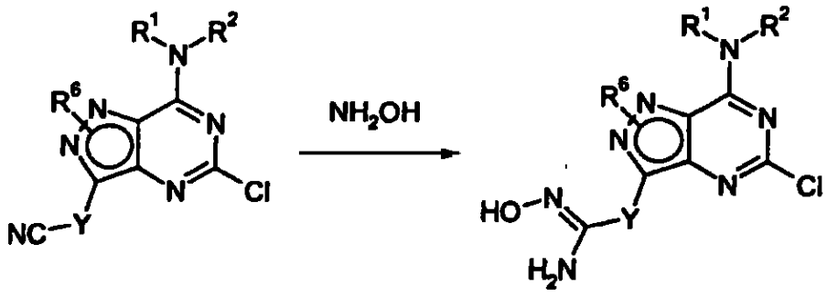
(XXXI)



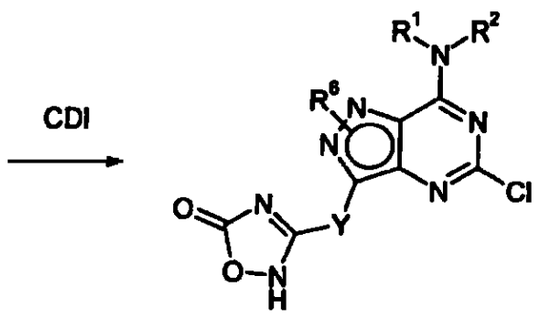
(XXX^C)

El nitrilo de fórmula (XXXI) se trata con etanol y cloruro de hidrógeno formando un imidato, que después se trata con amoníaco formando una amidina La amidina se trata con trifluoroacetato de etilo e hidracina proporcionando el triazol de fórmula (XXX^C) El triazol 5-(metilsulfonil)-sustituido se puede preparar de una manera análoga.

Esquema 28 C



(XXXI)

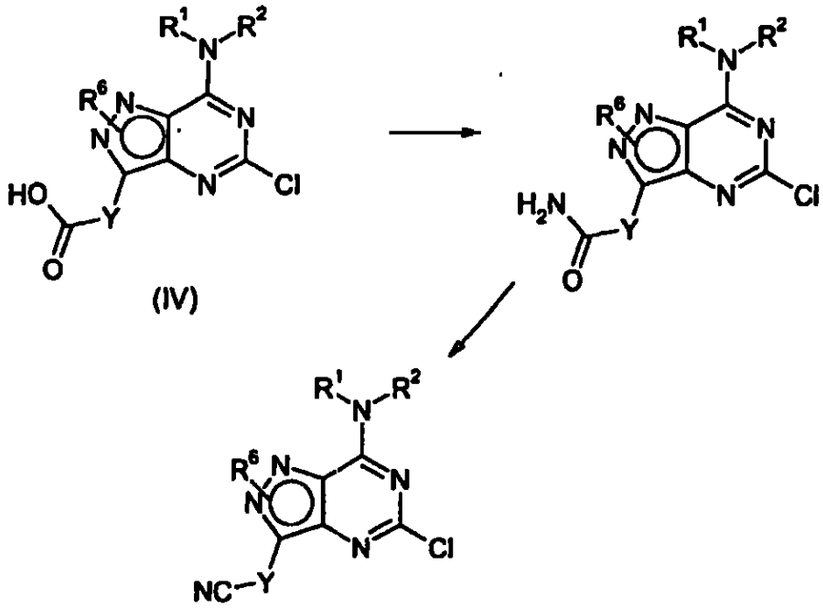


(XXX^D)

El nitrilo de fórmula (XXXI) se trata con hidroxilamina formando una N-hidroxiamidina, que se trata después con 1,1'-carbonildiimidazol proporcionando la oxadiazolona de fórmula (XXX^C).

aa) Los compuestos de fórmula (XXXI) se pueden preparar usando los procedimientos descritos en la parte o) anterior, o a partir de los compuestos de fórmula (IV) usando el procedimiento ilustrado en el esquema 29.

Esquema 29



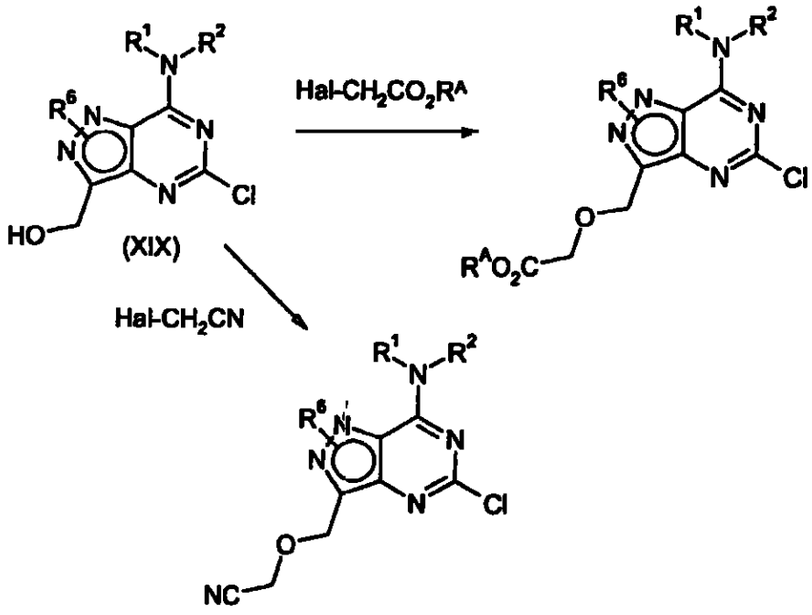
(IV)

(XXXI)

El ácido de fórmula (IV) se convierte en la amida primaria correspondiente siguiendo el procedimiento descrito en la parte i) anterior La amida se deshidrata después usando anhídrido trifluoroacético

bb) Los compuestos de fórmula (III) o (XXXI) en la que Y es $-CH_2-O-CH_2-$ se pueden preparar a partir de los alcoholes de fórmula (XIX) mediante alquilación con un derivado de α-haloacetato de alquilo o un α-haloacetonitrilo, como se ilustra en el esquema 29

Esquema 30



Hal es cloro, bromo o yodo, preferiblemente cloro o bromo El alcohol (XIX) y un agente alquilante se combinan en un disolvente adecuado en presencia de una base tal como carbonato de potasio o hidruro de sodio Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano y dimetilformamida

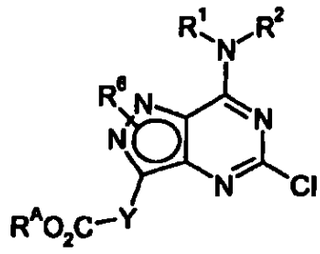
Se apreciará por los expertos en la técnica que ciertos compuestos de fórmula (I) pueden someterse a transformaciones químicas convencionales proporcionando compuestos alternativos de fórmula (I), por ejemplo, la preparación del ejemplo 184, mediante desalquilación de un alquil éter

Para alguna de las etapas del procedimiento descrito anteriormente en este documento de preparación de los compuestos de fórmula (I), puede ser necesario proteger las funciones reactivas potenciales que no se desea que reaccionen, y escindir dichos grupos protectores en consecuencia. En tal caso,

se puede usar cualquier radical protector compatible En particular los procedimientos de protección y desprotección tales como los descritos por T. W Green (Protective Groups in Organic synthesis, A Wiley - Interscience Publication, 1981) o por P J. Kocienski (Protecting groups, Georg Thieme Verlag, 1994), se pueden usar.

Los siguientes compuestos forman aspectos adicionales de la presente invención.

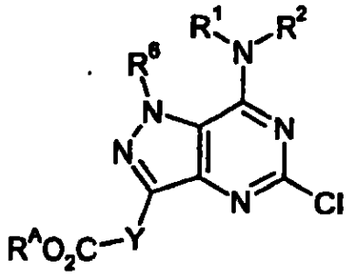
Un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que R^1, R^2, R^6, R^A e Y son como se han definido anteriormente

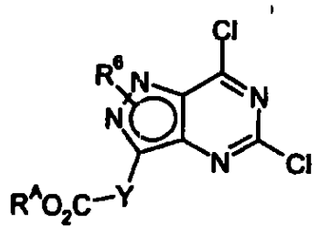
Se prefiere un compuesto de fórmula (III^D)



(III^D)

en la que R^1, R^2, R^6, R^A e Y son como se han definido anteriormente.

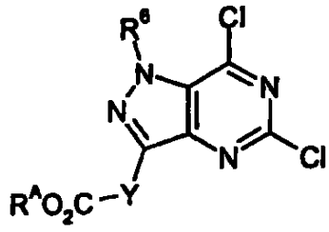
Un compuesto de fórmula (V)



(V)

en la que R^6, R^A e Y son como se han definido anteriormente.

Se prefiere un compuesto de fórmula (V^B)



(V^B)

en la que R^6, R^A e Y son como se han definido anteriormente

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de punto de fusión de Gallenkamp usando tubos de capilaridad 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. 'Amoníaco 0,88' se refiere a solución acuosa de amoníaco comercialmente disponible de aproximadamente 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 llevó 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 había prelavado con agua desionizada. Los espectros de RMN de protón 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 electropulverización. 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 fueron llevados a cabo por 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, definiciones y Glosario

AcOH	ácido acético
Amberlyst® 15	Resina de intercambio iónico, disponible de Aldrich Chemical Company
IQPA	ionización química a presión atmosférica

Arbocel ™	Agente de filtración, de J. Rettenmaier y Sohne, Alemania
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
CBz	benciloxicarbonilo
CDI	N,N'-carbonildiimidazol
d	doblete
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
dd	doblete de dobletes
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
Degusa ® 101	10% en peso de paladio sobre carbono activado, Degussa tipo E101 disponible de Aldrich Chemical Company
Peryodinano de Dess - Martin	1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona,

Columna de HPLC C_{30} Combi - RP Develosil	suministrado por Phenomenex – fabricado por Nomura Chemical Co compuesta por partículas de sílice esféricas (tamaño 3 µm o 5 µm) que tiene una superficie unida químicamente de cadenas C30 Estas partículas se empaqueta en columnas de acero inoxidable de dimensiones de 2 cm de diámetro interno y 25 cm de longitud
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
Dowex®	resina de intercambio iónico, de Aldrich Chemical Company
ee	exceso enantiómerico
Et_3N	trietilamina
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
HOAT	1-hidroxi-7-azabenzonitrilo
HOBT	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
EMAR	espectrometría de masas de alta resolución (barrido positivo de ionización por electropulverización)
Base de Hünig	N-etildiisopropilamina

Hyflo ™	Hyflo supercel®, de Aldrich Chemical Company
KHMDS	bis(trimetilsilil) amiduro de potasio
liq	líquido
EMBR	espectroscopía de masas de baja resolución (barrido positivo de ionización por electropulverización o termopulverización)
EMBR (EP$^-$)	espectroscopía 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
MeOH	metanol
reactivo de Mukaiyama	yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio
NaHHMDS	bis(trimetilsilil) amiduro de sodio
NMM	N-metilmorfolina
NMO	N-óxido de 4-metilmorfolina
NMP	1-metil-2-pirrolidinona
Columna de hplc de Luna C18 de Phenomenex	Suministrado por Phenomenex Compuesta de partículas esféricas de sílice (tamaño 5 µm o 10 µm) que tienen una superficie unida químicamente de cadenas C18. Estas partículas se empaquetan 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)

PyBOP ® hexafluorofosfato de benzotrazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio

PyBrOP ® hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio

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

TBDMS-Cl *terc*-butildimetilclorosilano

TFA ácido trifluoroacético

THF tetrahidrofurano

TLC Cromatografía en capa fina

TMS-Cl clorotrimetilsilano

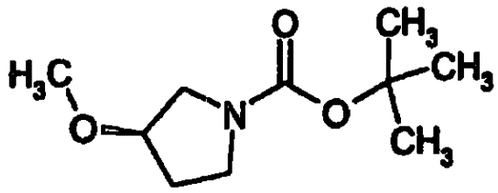
WSCDI significa clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;

δ desplazamiento químico

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la fórmula (I)

Preparación 1

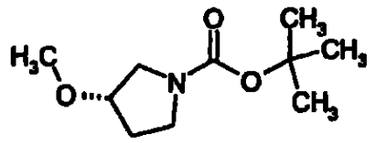
(3R)-3-metoxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



(3R)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (12,5 g, 66,70 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (334 ml) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0ºC en un baño de hielo. La mezcla de reacción se trató con hidruro de sodio al 80% en aceite mineral (2,20 g, 73,3 mmoles) y se agitó hasta que alcanzó de nuevo la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató después con yoduro de metilo (14,5 g, 100,0 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se concentró a vacío hasta que solo quedó el agua La solución acuosa se trató con acetato de etilo (750 ml), se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el producto del título en forma de un aceite de color marrón, 12,48 g ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,41 (s, 9H), 1,95 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,40 (m, 4H), 3,86 (m, 1H)

Preparación 2

(3S)-3-metoxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



El producto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 1 usando (3S)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de

terc-butilo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,41 (s, 9H), 1,95 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,40 (m, 4H), 3,86 (m, 1H)

Preparación 3

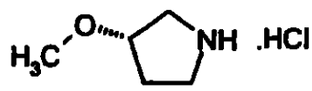
Clorhidrato de (3R)-3-metoxipirrolidina



Se burbujeó gas cloruro de hidrógeno a través de una solución enfriada por hielo del compuesto de la preparación 1 (6,02 g, 30,0 mmoles) en diclorometano (30 ml), y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas La solución se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con éter Los cristales resultantes se retiraron por filtración y se secaron a vacío produciendo el compuesto del título ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 2,06 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,26 - 3,42 (m, 7H), 4,17 (m, 1H)

Preparación 4

Clorhidrato de (3S)-3-metoxipirrolidina

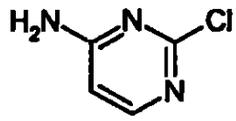


El producto del título se obtuvo a partir del compuesto de la preparación 2, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 3

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 2,14 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,24 - 3,44 (m, 7H), 4,18 (m, 1H).

Preparación 5

2-Cloropirimidin-4-ilamina

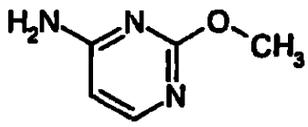


2,4-Dicloropirimidina (625 mg, 4,23 mmoles) se disolvió en n-butanol (3 ml) y la solución se trató con amoníaco (620 µl) La mezcla de reacción se calentó hasta 100ºC durante 20 minutos antes de dejar que se enfriara hasta temperatura ambiente. Se añadió metanol para ayudar a disolver el precipitado formado tras el enfriamiento y la solución se concentró a vacío El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano metanol 100 : 0 a 96 : 4

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 6,41 (d, 1H), 7,90 (d, 1H)

Preparación 6

2-Metoxipirimidin-4-ilamina



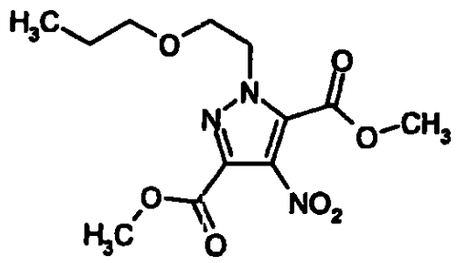
El compuesto cloro de la preparación 5 (1,52 g, 11,8 mmoles) se disolvió en metanol (17 ml) y la solución se trató con una solución 4,62 M de metóxido de sodio en metanol (2,8 ml, 12,9 mmoles) La mezcla de reacción se calentó a reflujo después en nitrógeno durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y se concentró a vacío hasta un volumen de 2 ml y se dejó que el sólido se cristalizara. El producto bruto se volvió a cristalizar en metanol y se secó en una estufa produciendo el producto del título, 390 mg

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 3,75 (s, 3H), 6,05 (d, 1H), 6,80 (m, 2H),

7,80 (d, 1H)

Preparación 7

4-nitro-1-(2-propoxietil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo

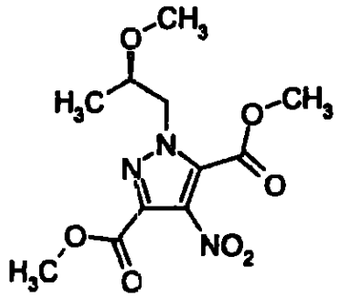


4-Nitro-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (documento WO 00/24745, página 48, preparación 2) (15 g, 60 mmoles), 2-propoxietanol (8,2 ml, 70 mmoles) y trifenilfosfina (18,9 g, 70 mmoles) se disolvieron en tetrahidrofurano (150 ml) y la solución se enfrió hasta 0°C La solución se trató con azodicarboxilato de diisopropilo (14,2 ml, 70 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas antes de que se dejara calentar hasta temperatura ambiente La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo pentano 15 85 y después se eluyó otra vez con diclorometano proporcionando el producto del título

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ· 0,82 (t, 3H), 1,47 (c, 2H), 3,34 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,91 (s, 6H), 4,76 (t, 2H) EM IQPA+ m/z 316 $[MH]^+$

Preparación 8

(2'R)-1-(2'-metoxipropil)-4-nitro-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo

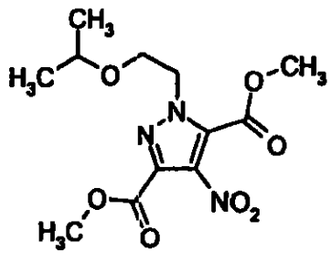


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 7 usando (2R)-2-metoxipropanol (Chem Eur J , 1997, 3 (12), 2063 - 2070) El producto del título se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano diclorometano 20 80

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,18 (d, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,42 (m, 1H), 4,74 (m, 1H). EM IQPA+ m/z 302 $[MH]^+$

Preparación 9

1-(2-isopropoxietil)-4-nitro-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo

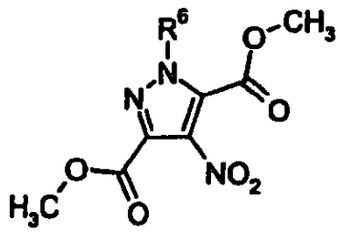


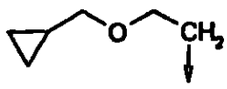
4-Nitro-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (11,4 g, 50 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (200 ml) y la solución se trató con trifenilfosfina (14,4 g, 55 mmoles) y 2-isopropoxietanol (6,36 ml, 55 mmoles). La mezcla se enfrió sobre un baño de hielo hasta 0°C y se añadió gota a gota

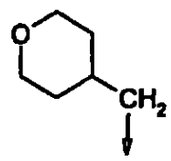
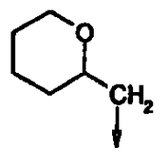
azodicarboxilato de diisopropilo (10,8 ml, 55 mmoles) durante 10 minutos, manteniendo la temperatura entre 20°C y 30°C Después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos La mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto, bruto se destiló azeotrópicamente con diclorometano produciendo el producto del título

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ. 1,02 (d, 6H), 3,45 (m, 1H), 3,72 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,74 (t, 2H). EM EP+ m/z 216 $[MH]^+$

Los siguientes compuestos de la fórmula general mostrada más adelante se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 9, usando el alcohol R^6OH apropiado



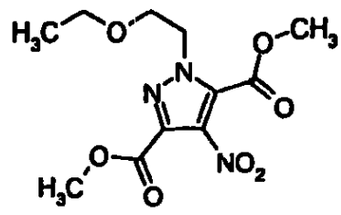
Nº	R^6	Datos
10	$-(CH_2)_2CH(CH_3)OCH_3$	^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ· 1,10 (d, 3H), 2,00 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,86 (m, 6H), 4,62 (m, 2H).
11		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ. 0,11 (m, 2H), 0,48 (m, 2H), 0,92 (m, 1H), 3,22 (d, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,97 (m, 6H), 4,81 (m,

		2H) EM EP+ m/z 350 $[MNa]^+$
12		^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,47 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,52 (d, 2H). EM EP+ m/z 328 $[MH]^+$
13		^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,50 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,60 - 3,90 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,45 (m, 1H), 4,73 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 328 $[MH]^+$

- La preparación 11 se preparó usando 2-(ciclopropilmetoxi)etanol (FR 2248255, pg. 2, ejemplo 1) como el alcohol R^6OH
- La preparación 12 se preparó usando tetrahidro-2H-piran-4-metanol (DE 4233431, pg 4, ejemplo 1) como el alcohol R^6OH

Preparación 14

1-(2-etoxietil)-4-nitro-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo



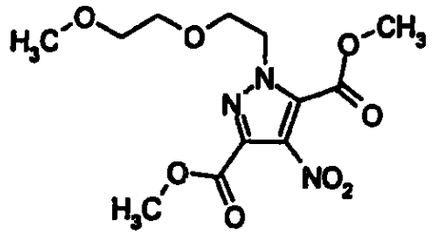
4-Nitro-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (2,0 g, 8,83 mmoles) se añadió a una solución de bromuro de 2-etoxietilo (1,18 ml, 10,45 mmoles) y

carbonato de potasio (1,32 g, 9,56 mmoles) 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 el residuo 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 sobre gel de sílice eluyendo con pentano acetato de etilo 100 0 a 70 30 produciendo el producto del título, 1,63 g

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,07 (s, 3H), 3,41 (c, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,76 (t, 2H) EM IQPA+ m/z 302, $[MH]^+$

Preparación 15

1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-4-nitro-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo



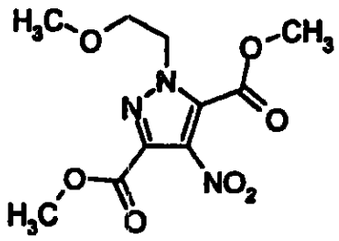
4-Nitro-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (9,53 g, 41,6 mmoles) y carbonato de potasio (3,44 g, 25 mmoles) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (140 ml) en nitrógeno Después la mezcla se trató con una solución de 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (9,90 g, 54 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 18 horas y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente Se añadieron 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (9,90 g, 54 mmoles) y carbonato de potasio (3,44 g, 25 mmoles) adicionales y la mezcla de reacción se dejó agitar a 30°c durante

4 horas La mezcla de reacción se concentró a vacío y se recogió el residuo en acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml9 La fase acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo (200 ml), se combinaron los extractos orgánicos y se lavaron con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el producto del título

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ· 3,25 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,77 (t, 2H) EM IQPA+ m/z 333 $[MH]^+$

Preparación 16

1-(2-metoxi)etil)-4-nitro-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo

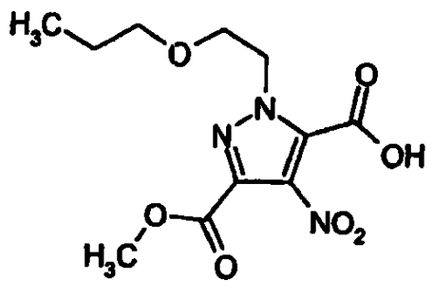


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 15 usando 1-bromo-2-metoxietano

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3,22 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,89 (m, 6H), 4,77 (m, 2H) EM EP+ m/z 288 $[MH]^+$

Preparación 17

éster 3-metílico del ácido 4-nitro-1-(2-propoxietil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico

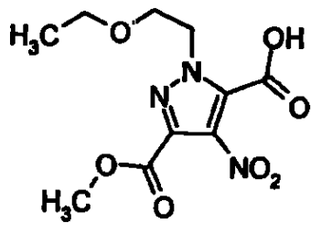


El éster de la preparación 7 (150 mg, 0,5 mmoles) e hidróxido de potasio (29 mg, 0,55 mmoles) se disolvieron en metanol (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentro a vacío y el residuo se recogió en agua. La fase acuosa se lavó con éter (x 2) y se extrajo con diclorometano Después la fase orgánica se lavó con ácido clorhídnco 2 M (x 2) y agua (x 2), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el producto del título

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 0,83 (t, 3H), 1,49 (c, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,78 (t, 2H). EM IQPA+ m/z 302 $[MH]^+$

Preparación 18

éster 3-metílico del ácido 4-nitro-1-(2-etoxietil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico



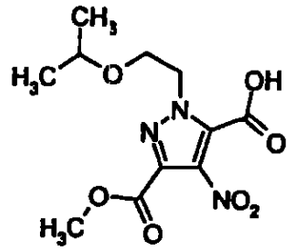
396

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 en diclorometano (3 x 100 ml) Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío proporcionando el producto del título.

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,07 (s, 3H), 3,47 (c, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,77 (t, 2H) EM IQPA+ m/z 288 $[MH]^+$

Preparación 19

éster 3-metílico del ácido 4-nitro-1-(2-isopropoxietil)-4-nitro-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico

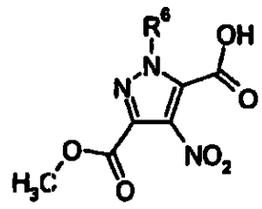


El éster de la preparación 9 (15,8 g, 50 mmoles) se disolvió en metanol (200 ml) y la solución se enfrió en un baño de hielo antes de tratarse con hidróxido de potasio (2,8 g, 50 mmoles) La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (500 ml) y agua (250 ml) La fase acuosa se separó, se acidificó con ácido clorhídrico y después se extrajo con diclorometano (2 x 500 ml) Los extractos de

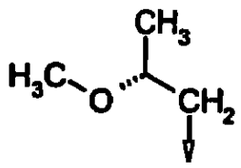
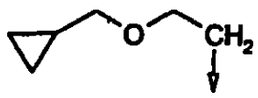
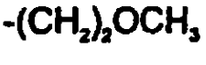
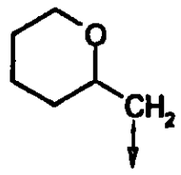
diclorometano combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío proporcionado el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 11,4 g

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ: 0,92 (d, 6H), 3,45 (m, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,66 (t, 2H) EM EP+ m/z 302 $[MH]^+$

Los siguientes compuestos, de la fórmula general mostrada más adelante, se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 19, usando el éster apropiado de las preparaciones 8, 10, 11, 13, 15 y 16

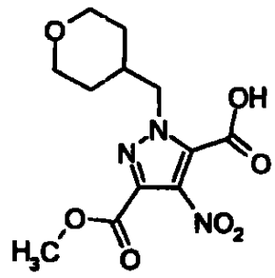


Nº	R^6	Datos
20	$-(CH_2)_2CH(CH_3)OCH_3$	^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,02 (d, 3H), 1,90 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,28 (m, 3H), 3,37 (m, 1H), 4,58 (m, 2H)
21	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$	^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3,30 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,90 (m, 5H), 4,80 (t, 2H) EM IQPA+ m/z 318 $[MH]^+$

22		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,05 (d, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,48 (m, 1H), 4,60 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 288 $[MH]^+$
23		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,12 (m, 2H), 0,48 (m, 2H), 0,95 (m, 1H), 3,32 (d, 2H), 3,91 (m, 5H), 4,83 (t, 2H) EM EP- m/z 312 $[M - H]^-$
24		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 3,22 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,77 (m, 2H), 9,95 (m, 1H) EM EP+ m/z 274 $[MH]^+$
25		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,19 (m, 1H), 1,36 (m, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,47 (m, 1H), 4,60 (m, 1H). EM IQPA+ m/z 314 $[MH]^+$

Preparación 26

éster 3-metílico del ácido 4-nitro-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico

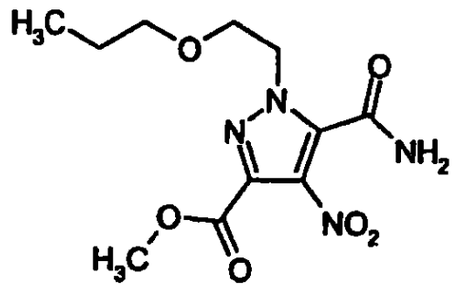


El éster de la preparación 12 (13,7 g, 42 mmoles) se añadió a una solución de hidróxido de potasio (2,59 g, 46,2 mmoles) en metanol (200 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (300 ml) y agua (200 ml) La fase de diclorometano se concentró al vacío y el residuo se repartió entre éter (200 ml) y agua (200 ml). Se añadió la fase acuosa al primer extracto acuoso, se lavó con éter (2 x 200 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico. La solución se extrajo con diclorometano (3 x 400 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío proporcionado el producto del título.

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,24 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,43 (d, 2H). EM IQPA+ m/z 314 $[MH]^+$

Preparación 27

5-Carbamoil-4-nitro-1-(2-propoxietil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

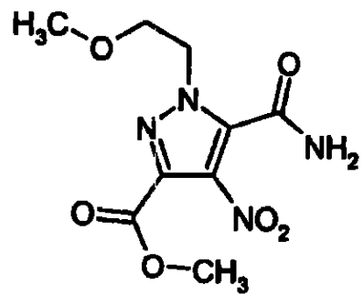


El ácido carboxílico de la preparación 17 (13,2 g, 44 mmoles) se disolvió en diclorometano (140 ml) y la solución se trató con N,N-dimetilformamida (150 µl). La mezcla se enfrió en un baño de hielo con acetona hasta -5°C y se añadió cloruro de oxalilo (11,48 ml, 132 mmoles) gota a gota durante 30 minutos La mezcla de reacción se agitó a -5°C durante 1 hora y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos adicionales. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano (x 2) El producto bruto se disolvió en tetrahidrofurano y se enfrió en un baño de hielo Se añadió amoníaco 0,88 (60 ml) a la mezcla de reacción durante 10 minutos, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora hasta que se alcanzó temperatura ambiente La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se recogió en agua El precipitado formado se retiró por filtración y se secó durante 18 horas en una estufa a 70°C produciendo el producto del título, 10,22 g

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ: 0,81 (t, 3H), 1,45 (c, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,40 (t, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,48 (s, 1H)

Preparación 28

5-Carbamoil-1-(2-metoxietil)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

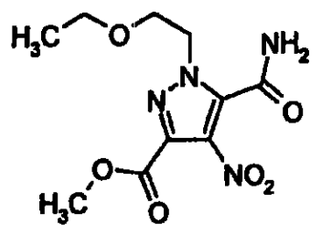


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 27 usando el ácido carboxílico de la preparación 24.

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 3,18 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 4,82 (s, 3H), 4,38 (m, 2H), 8,33 (m, 1H), 8,47 (m, 1H). EM EP+ m/z 273 $[MH]^+$

Preparación 29

5-Carbamoil-1-(2-etoxietil)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



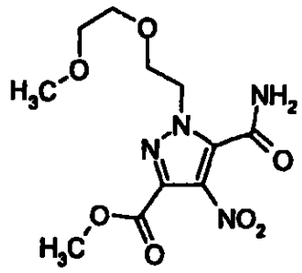
Se añadieron cloruro de oxalilo (1,2 ml, 13,76 mmoles) y N,N-dimetilformamida (39 µl) a una solución del ácido carboxílico de la preparación 18 (1,33 g, 4,63 mmoles) en diclorometano (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas La mezcla de reacción se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente en diclorometano (3 x 50 ml)

El producto se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml), se enfrió en un baño de hielo, se trató con solución de amoníaco 0,88 (10 ml) y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (200 ml) y agua (50 ml) La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el producto del título

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ. 1,06 (t, 3H), 2,48 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,38 (m, 2H), 8,35 (m. 1H), 8,46 (m, 1H). EM IQPA+ m/z 287 $[MH]^+$

Preparación 30

5-Carbamoil-1-[2-(2-metoxietoxi)-etil]-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



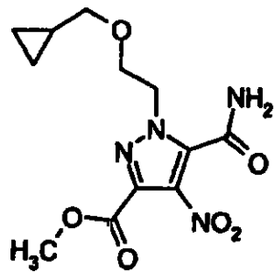
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 29 usando el ácido carboxílico de la preparación 21

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3,30 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,50 (t, 2H), 6,25 (m, 1H), 7,80 (m, 1H). EM IQPA+ m/z 317 $[MH]^+$

403

Preparación 31

5-Carbamoil-1-(2-ciclopropilmetoxi-etil)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

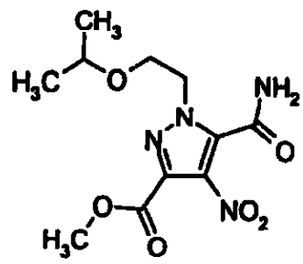


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 29 usando el ácido carboxílico de la preparación 23.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,12 (m, 2H), 0,52 (m, 2H), 0,95 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,61 (t, 2H), 6,09 (m, 1H), 7,72 (m, 1H). EM EP+ m/z 335 $[MNa]^+$

Preparación 32

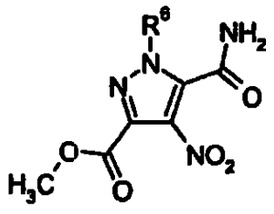
5-Carbamoil-1-(2-isopropoxietil)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

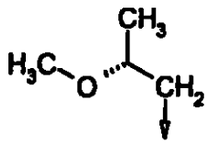


El ácido carboxílico de la preparación 19 (11,9, 37,8 mmoles) se disolvió en diclorometano (140 ml) y se trató la solución con cloruro de oxalilo (4,0 ml, 45,4 mmoles) y N,N-dimetilformamida (310 µl, 4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se concentró a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano (2 x 100 ml) El producto se disolvió en tetrahidrofurano (200 ml) y la solución se enfrió en un baño de hielo y después se trató con amoníaco 0,88 (50 ml) La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos antes de que se concentrara a vacío y se repartió entre diclorometano (1000 ml) y agua (500 ml) La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 300 ml), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío produciendo el producto del título, 10,4 g

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ· 0,95 (d, 6H), 3,44 (m, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,66 (t, 2H) EM IQPA+ m/z 301 $[MH]^+$

Los siguientes compuestos, de la fórmula general mostrada más adelante, se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 32, usando el ácido carboxílico apropiado de las preparaciones 20 y 22



Nº	R^6	Datos
33	$-(CH_2)_2CH(CH_3)OCH_3$	^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,16 (d, 3H), 2,08 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,59 (t, 2H), EM EP- m/z 299 $[M - H]^-$
34		^{1}H RMN (DMSO-D_6,400 MHz) δ 1,08 (d, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,25 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,48 (s, 1H) EM EP+ m/z 309 $[MNa]^+$

Preparación 35

5-Carbamoil-4-nitro1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



El ácido carboxílico de la preparación 26 (11,3 g, 36 mmoles) se disolvió en diclorometano (150 ml) y se trató la solución con cloruro de oxalilo (38 ml, 43,2 mmoles) y N,N-dimetilformamida (280 µl, 3,6 mmoles) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se

concentró a vacío El residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano (2 x 200 ml) y sólido resultante se disolvió en tetrahidrofurano y se enfrió hasta -30°C La solución se trató con amoníaco 0,88 (3,85 ml, 79,2 mmoles) y se agitó a -30°C durante 1 hora La mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml) Los extractos orgánicos combinados, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El residuo se trituró con metanol y éter y se secó a vacío produciendo el producto del título

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ· 1,20 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,19 (d, 2H), 8,37 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), EM IQPA+ m/z 313 $[MH]^+$

Preparación 36

5-Carbamoil-4-nitro-1-(tetrahidropiran-2-ilmetil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

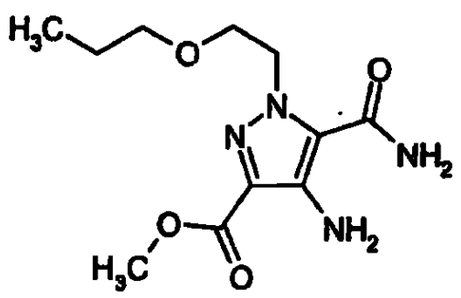


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 35 usando el ácido carboxílico de la preparación

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ· 1,18 (m, 1H), 1,40 (m, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,22 (m, 2H), 8,27 (m, 1H), 8,46 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 313 $[MH]^+$

Preparación 37

4-Amino-5-carbamoil-1-(2-propoxietil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

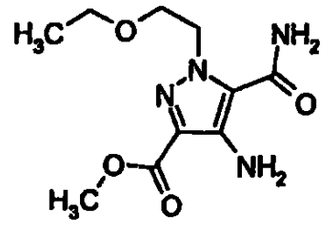


El compuesto nitro de la preparación 27 (10 g, 33 mmoles) se disolvió en etanol (180 ml) y se trató la solución con hidróxido de paladio (II) (933 mg, 6,7 mmoles) y se calentó hasta 75°C Se añadió formiato de amonio (21 g, 330mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel ® en nitrógeno lavando a través con etanol El filtrado se concentró al vacío produciendo el producto del título en forma de un sólido de color rosa claro, 9,1 g

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 0,84 (t, 3H), 1,51 (c, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,56 (t, 2H). EM IQPA+ m/z 271 $[MH]^+$

Preparación 38

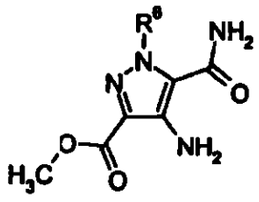
4-Amino-5-carbamoil-1-(2-etoxietil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



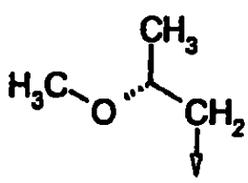
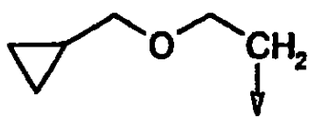
Se añadió hidróxido de paladio (II) (100 mg) a una solución del compuesto nitro de la preparación 29 (970 mg, 3,39 mmoles) en metanol (20 ml) y la mezcla se calentó hasta reflujo Se añadió formiato de amonio (1,07 g, 16,97 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas Se retiró el catalizador mediante filtración a través de Arbocel ® y la mezcla de reacción se concentró a vacío produciendo el producto del título.

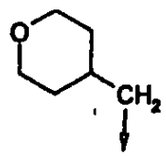
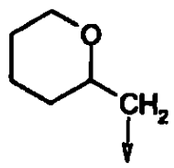
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,02 (t, 3H), 3,33 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 4,80 (s, 3H), 4,57 (m, 2H), 5,11 (m 2H), 7,49 (m, 2H), EM IQPA+ m/z 257 $[MH]^+$

Los siguientes compuestos, de la fórmula general mostrada más adelante, se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 38, usando los nitropirazoles apropiados de las preparaciones 30, 31, 32, 33, 34, 35 y 36.



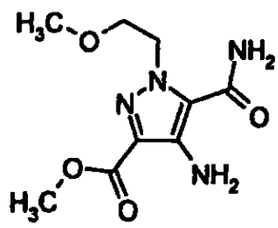
Nº	R^6	Datos

39	$-(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$	^1H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ: 0,98 (d, 6H), 3,48 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,45 (t, 2H), 5,14 (m, 2H), 7,50 (m, 2H). EM EP+ m/z 293 $[MNa]^+$.
40	$-(CH_2)_2CH(CH_3)OCH_3$	^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ. 1,10 (d, 3H), 1,90 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,50 (m, 2H), 4,92 (m, 2H), 6,50 (m, 2H) EM IQPA+ m/z 271 $[MH]^+$
41	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$	^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3,30 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,99 (T, 2H), 4,50 (t, 2H) EM IQPA+ m/z 309 $[MNa^+]$
42		^1H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,04 (d, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,30 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 7,48 (m, 2H) EM IQPA+ m/z 257 $[MH]^+$
43		^1H RMN ($CDCl_3$,400 MHz) δ 0,12 (m, 2H), 0,50 (m, 2H), 0,97 (m, 1H), 3,30 (d, 2H), 3,92 (m, 5H), 4,53 (t, 2H) EM EP+ m/z 305 $[MNa]^+$

44		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ. 1,19 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,76 (m, 5H), 4,28 (d, 2H), 5,10 (m, 2H), 7,44 (m, 2H). EM IQPA+ m/z 283 $[MH]^+$
45		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,27 (m, 1H), 1,52 (m, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,94 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,45 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 283 $[MH]^+$

Preparación 46

4-Amino-5-carbamoil-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



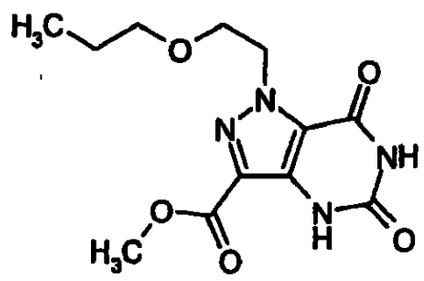
El compuesto nitro de la preparación 28 (1,00 g, 3,7 mmoles) se disolvió en acetato de etilo (15 ml) y se trató con Pd al 10%/C (100 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en 15 psi (103,42 kPa) de hidrógeno durante 18 horas La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel ®, lavando con acetato de etilo y el filtrado se concentró a vacío El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con

pentano . acetato de etilo 50 . 50 a 34 66 a 0 . 100 produciendo el producto del título

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 3,16 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,45 (m, 2H), 5,07 (m, 2H), 7,42 (m, 2H). EM EP+ m/z 244 $[MH]^+$

Preparación 47

5,7-dioxo-1-(2-propoxietil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo



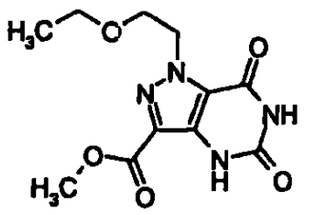
La amida de la preparación 37 (9 g, 33 mmoles) y N,N'-carbonildiimidazol (5,4 g, 33 mmoles) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (400 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después a 75ºC durante 18 horas Se añadió N,N'-carbonildiimidazol adicional (400 mg, 2,69 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos adicionales. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se recogió en agua y se agitó durante 30 minutos. El precipitado formado se retiró por filtración dando el producto del título en forma de un sólido de color rosa pálido, 6,05 g

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ: 0,72 (t, 3H), 1,37 (c, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,64 (t, 2H), 10,77 (s, 1H), 11,37 (s, 1H) EM IQPA-

m/z 295 $[M - H]^-$

Preparación 48

1-(2-etoxietil)-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo

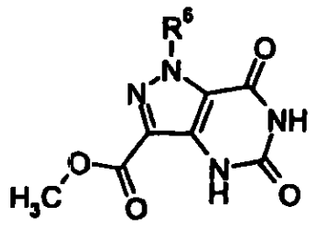


Una solución de la amida de la preparación 38 (570 mg, 3,38 mmoles) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se trató con N,N'-carbonildiimidazol (658 mg, 4,06 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después a 90°C durante 18 horas La mezcla de reacción se concentró a vacío y el producto bruto se suspendió en acetona y se sonicó durante 30 minutos. El producto sólido se retiró por filtración y se secó a vacío produciendo el producto del título

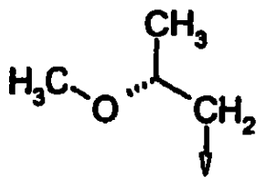
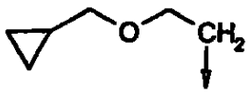
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,02 (t, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 4,83 (s, 3H), 4,63 (m, 2H), 10,75 (s, 1H), 11,40 (s, 1H) EM EP- m/z 281 $[M - H]^-$

Los siguientes compuestos, de la fórmula general mostrada más adelante, se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 48, usando la amida apropiada de las preparaciones 39, 40, 41,

42, 43 y 46

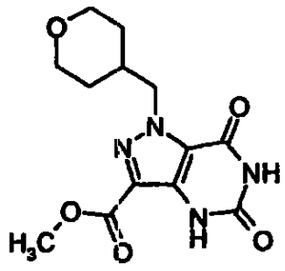


Nº	R^6	Datos
49	$-(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$	^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 0,95 (d, 6H), 3,47 (m, 1H), 3,73 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,58 (t, 2H), 10,78 (m, 1H), 11,47 (m, 1H) EM EP+ m/z 319 $[MNa]^+$.
50	$-(CH_2)_2CH(CH_3)OCH_3$	^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,02 (d, 3H), 1,90 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,50 (t, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,60 (m, 1H) EM IQPA- m/z 295 $[M - H]^-$
51	$-(CH_2)O(CH_2)_2OCH_3$	^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 3,15 (s, 3H), 3,30 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,80 (t, 5H), 4,60 (t, 2H) EM IQPA+ m/z 311 $[M - H]^-$

52		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,07 (d, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,40 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 10,76 (m, 1H), 11,37 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 283 $[MH]^+$
53		^{1}H RMN (DMSO-D_6,400 MHz) δ 0,06 (m, 2H), 0,35 (m, 2H), 0,83 (m, 1H), 3,16 (d, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,61 (t, 2H), 10,77 (m, 1H), 11,37 (m, 1H). EM EP+ m/z 331 $[MNa]^+$
54	$-(CH_2)_2OCH_3$	^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 3,17 (s, 3H), 3,69 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,61 (m, 2H), 10,74 (m, 1H), 11,37 (m, 1H) EM EP+ m/z 269 $[MH]^+$

Preparación 55

5,7-dioxo-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo

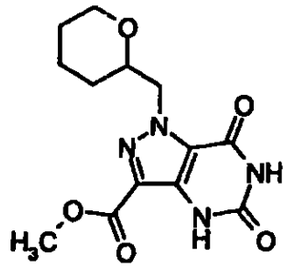


La amida de la preparación 44 (9,8 g, 34,9 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (100 ml) y la solución se trató con N,N'-carbonildiimidazol (6,8 g, 42 mmoles) La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas antes de que se dejara regresar hasta temperatura ambiente. El precipitado blanco formado se retiró mediante filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó a vacío produciendo el producto del título

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,24 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,40 (d, 2H), 10,78 (m, 1H), 11,37 (m, 1H) EM IQPA- m/z 307 $[M - H]^-$

Preparación 56

5,7-dioxo-1-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo

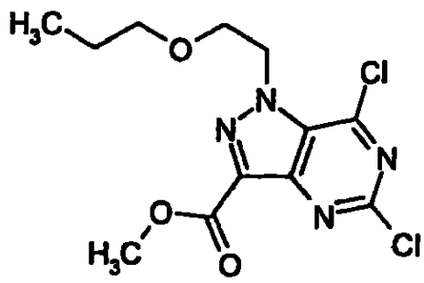


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 55 usando la amida de la preparación 45

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,20 (m, 1H), 1,40 (m, 3H), 1,52 (d, 1H), 1,75 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,40 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 10,75 (m, 1H), 11,35 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 309 $[MH]^+$

Preparación 57

5,7-dicloro-1-(2-propoxietil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo

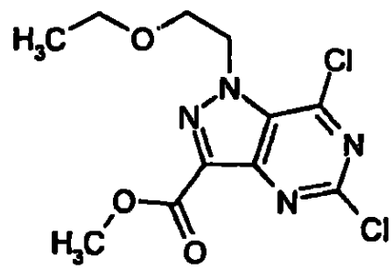


La diona de la preparación 47 (3 g, 10 mmoles), oxicloruro de fósforo (14,2 ml, 152 mmoles) y cloruro de tetraetilamonio (3,95 g, 30 mmoles) se disolvieron en propionitrilo (80 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 115ºC durante 18 horas La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en propionitrilo adicional (80 ml) y se trató con oxicloruro de fósforo adicional (15 ml, 145 mmoles) Después la mezcla de reacción se calentó hasta 115ºC durante 18 horas adicionales La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El producto bruto se recogió en acetato de etilo y se trató cuidadosamente con agua Se separaron las dos fases y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano acetato de etilo 75 25 produciendo el producto del título, 3,1 g

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 0,65 (t, 3H), 1,33 (c, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,94 (t, 2H). EM IQPA+ m/z 333 $[MH]^+$

Preparación 58

5,7-dicloro-1-(2-etoxietil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo

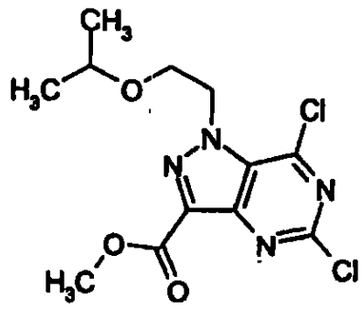


Se añadieron oxicloruro de fósforo (934 µl, 10,0 mmoles) y cloruro de tetraetilamonio (195 mg, 1,50 mmoles) a una solución de la diona de la preparación 48 (140 mg, 0,50 mmoles) en propionitrilo (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a 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 sobre gel de sílice eluyendo con pentano · acetato de etilo 100 . 0 a 75 25 produciendo el producto del título

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,05 (t, 3H), 3,41 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 5,00 (m, 2H) EM IQPA+ m/z 319 $[MH]^+$

Preparación 59

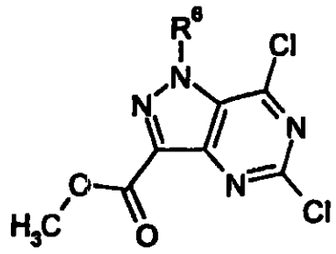
5,7-dicloro-1-(2-isopropoxietil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo

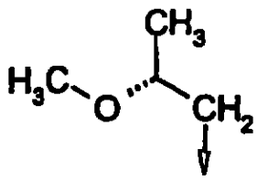


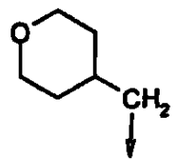
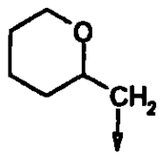
La diona de la preparación 49 (2,37 g, 8,00 mmoles) se suspendió en acetonitrilo (30 ml) y la solución se trató con oxicloruro de fósforo (15 ml, 160 mmoles) y cloruro de tetraetilamonio (3,97 g, 24 mmoles) La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se concentró a vacío antes de repartirse entre diclorometano (300 ml) y agua (200 ml) La fase de diclorometano se separó, 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 pentano . acetato de etilo 100 0 a 75 25 produciendo el producto del título en forma de un sólido de color blanco, 1,54 g

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,96 (d, 6H), 3,43 (m, 1H), 3,86 (t, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,96 (t, 2H) EM EP+ m/z 355 $[MNa]^+$

Los siguientes compuestos, de la fórmula general mostrada más adelante, se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 59, usando la diona apropiada de las preparaciones 50, 51, 52, 54, 55 y 56

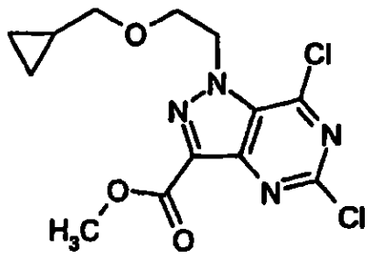


Nº	R^6	Datos
60	$-(CH_2)_2CH(CH_3)OCH_3$	^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,18 (d, 3H), 2,00 - 2,15 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,90 (t, 2H) EM IQPA+ m/z 333 $[MH]^+$.
61	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$	^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3,20 (s, 3H), 3,30 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,99 (t, 2H), 4,10 (s, 3H), 5,00 (t, 2H)
62		^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,24 (d, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,65 (m, 1H), 4,94 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 319 $[MH]^+$
63	$-(CH_2)_2OCH_3$	^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3,25 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,98 (m, 2H) EM IQPA + m/z 305 $[MH]^+$

64		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,45 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,73 (s, 2H) EM IQPA+ m/z 345 $[MH]^+$
65		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,34 - 1,60 (m, 4H), 1,66 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,67 (m, 1H), 4,96 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 345 $[MH]^+$

Preparación 66

5,7-dicloro-1-(2-(ciclopropilmetoxi)etil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo



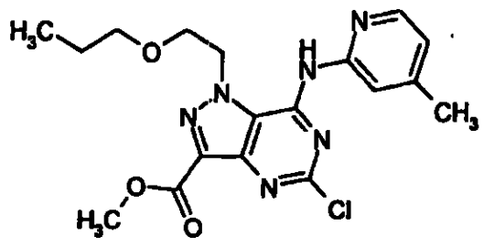
La diona de la preparación 53 (2,52 g, 8,17 mmoles) se suspendió en acetonitrilo (40 ml) y la suspensión se trató con oxicloruro de fósforo (15 ml, 163,4 mmoles) y cloruro de tetraetilamonio (4,08 g, 24,51 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se trituró con éter El filtrado se concentró a

vacío y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano . acetato de etilo 50 . 50 produciendo el producto del título en forma de un aceite incoloro, 907 mg.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,03 (m, 2H), 0,40 (m, 2H), 0,82 (m, 1H), 3,18 (d, 2H), 3,92 (t, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,99 (t, 2H). EM EP+ m/z 345 $[MH]^+$

Preparación 67

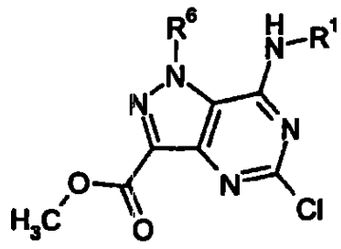
5-cloro-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1-(2-propoxietil)-1H-pirazolo[4.3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo



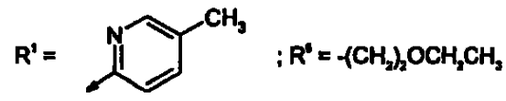
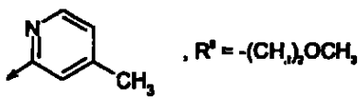
El compuesto dicloro de la preparación 57 (400 mg, 1,2 mmoles) y 2-amino-4-metilpiridina (649 mg, 6,0 mmoles) se disolvieron en dimetil sulfóxido (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 1 hora La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (x 2) Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (x 2), ácido cítrico acuoso y salmuera antes de que se secara sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío produciendo el producto del título en forma de un sólido de color amarillo, 800 mg

EM IQPA+ m/z 405 $[MH]^+$

Preparaciones 68 a 71



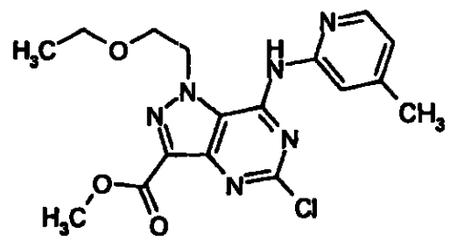
Los siguientes compuestos, de la fórmula general anterior, se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 67, usando el material de partida dicloro apropiado de las preparaciones 58 y 63, y la amina HNR^1R^2 apropiada

Nº	
68	 ^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ. 1,01 (t, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,88 (m, 5H), 4,96 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,20 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 391 $[MH]^+$
69	 ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,46 (s, 3H), 3,47 (m, 3H), 3,95 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 5,01 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 8,16 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 377 $[MH]^+$

70	R^1 =  ; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,16 (t, 3H), 1,85 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 3,58 (c, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,64 (m, 1H), 4,79 (t, 2H). EM IQPA+ m/z 354 $[MH]^+$
71	R^1 =  ; R^6 = -$(CH_2)_2OCH_2CH_3$ ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 0,73 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), 1,19 (t, 3H), 2,99 (m, 1H), 3,53 (c, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,74 (t, 2H) EM IQPA+ m/z 340 $[MH]^+$

Preparación 72

5-cloro-1-(2-etoxietil)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4.3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo



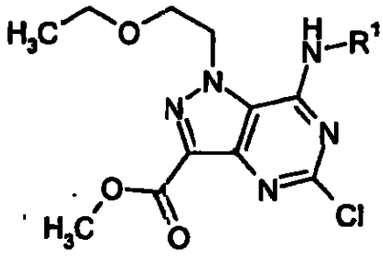
El compuesto dicloro de la preparación 58 (1,98 g, 6,20 mmoles) se disolvió en dimetil sulfóxido (10 ml) y la solución se trató con 2-amino-4-metilpiridina (1,34 g, 12,4 mmoles) La mezcla de reacción se agitó a

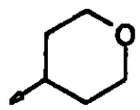
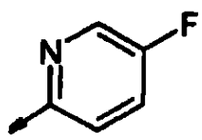
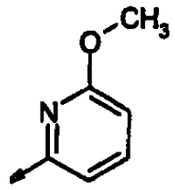
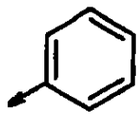
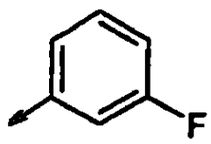
temperatura ambiente durante 18 horas La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (300 ml) y agua (500 ml) y la fase de diclorometano se separó. La fase orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano . metanol 100 . 0 a 98 2 El producto bruto se trituró con éter (50 ml), se filtró y se concentró a vacío produciendo el producto del título, 1,2 g

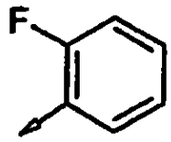
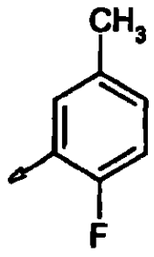
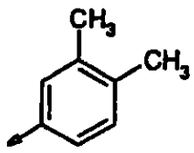
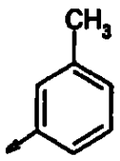
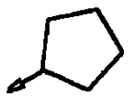
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,06 (t, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,06 (s, 3H), 5,05 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,50 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 391 $[MH]^+$

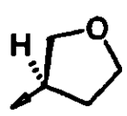
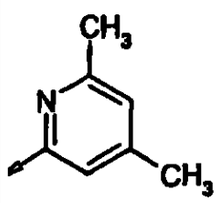
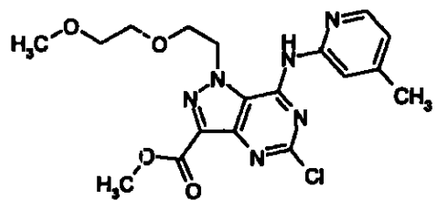
Preparaciones 73 a 85

Los siguientes compuestos, de la fórmula general mostrada más adelante, se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 72, usando la amina NHR^1R^2 apropiada y el compuesto dicloro apropiado de las preparaciones 58 y 61.



Nº	R^1	Datos
73		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,14 (t, 3H), 1,72 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,91 (t, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,02 (m, 2H), 4,40 (s, 3H), 4,79 (t, 2H).
74		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,21 (t, 3H), 3,68 (c, 2H), 4,03 (t, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,89 (t, 2H), 7,55 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,50 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 395 $[MH]^+$
75		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ. 1,24 (t, 3H), 3,71 (c, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,02 (t, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,90 (t, 2H), 6,54 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,95 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 407 $[MH]^+$
76		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,21 (t, 3H), 3,67 (c, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,86 (t, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,71 (d, 2H) EM IQPA+ m/z 376 $[MH]^+$
77		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,21 (t, 3H), 3,68 (c, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,87 (t, 2H), 6,86 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,66 (m, 1H). EM IQPA+ m/z 394 $[MH]^+$

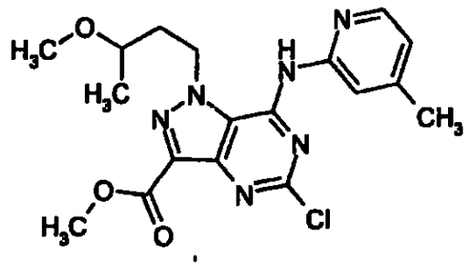
78		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ· 1,11 (t, 3H), 3,62 (c, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,88 (t, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 8,42 (t, 1H), 9,49 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 394 $[MH]^+$
79		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ. 1,09 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,60 (c, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,86 (t, 2H), 6,94 (m, 1H), 7,04 (t, 1H), 8,21 (d, 1H), 9,42 (m, 1H). EM IQPA+ m/z 408 $[MH]^+$
80		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,20 (t, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,66 (c, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,84 (t, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 9,31 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 404 $[MH]^+$
81		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,13 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,62 (c, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,02 (t, 2H), 4,93 (t, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,61 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 390 $[MH]^+$
82		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,20 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,71 (m, 4H), 2,21 (m, 2H), 3,56 (c, 2H), 3,93 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,47 (m, 1H), 4,67 (t, 2H), 7,35 (d, 1H) EM EP+ m/z 368 $[MH]^+$

83		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,13 (t, 3H), 2,04 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 3,56 (c, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,02 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,79 (m, 2H) EM EP+ m/z 356 $[MH]^+$
84		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,03 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,43 (m, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,87 (m, 5H), 4,96 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,65 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 405 $[MH]^+$
85	 ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,50 (m, 3H), 3,40 (m, 3H), 3,70 (m, 2H), 4,10 (m, 7H), 5,10 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 8,18 (m, 1H) EM IQPA- m/z 419 $[M - H]^-$	

- La preparación 73 usó tetrahidropiran-4-ilamina (documento WO 98/08855, Pg 17, ej 3) como la amina NHR^1R^2
- La preparación 75 usó 6-metoxipiridin-2-ilamina (documento US 01/0047013, Pg 3, ejemplo 2) como la amina NHR^1R^2
- La preparación 83 usó tosilato de (3R)-tetrahidrofuran-3-ilamina como la amina NHR^1R^2 con 1 eq de N-etildiisopropilamina

Preparación 86

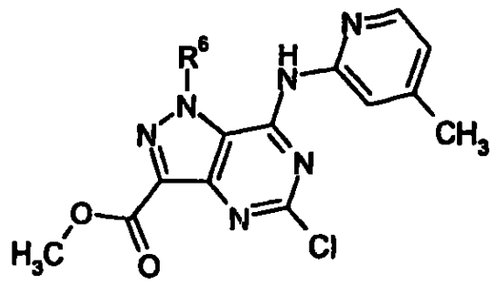
5-cloro-1-(3-metoxibutil)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3- carboxilato de metilo

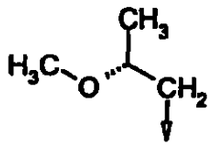


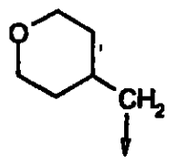
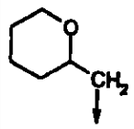
El compuesto dicloro de la preparación 60 (700 mg, 2,11 mmoles) y 4-metilpiridin-2-ilamina (1,14 g, 10,54 mmoles) se disolvieron en dimetil sulfóxido (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta 30°C en nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se recogió en diclorometano (100 ml) y agua (150 ml) Se separaron las fases y la fase acuosa se lavó con diclorometano (50 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con agua (100 ml) y solución de ácido cítrico (50 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 eluyendo con diclorometano : metanol 100 : 0 a 99 · 1 produciendo el producto del título en forma de un sólido de color amarillo, 330 mg.

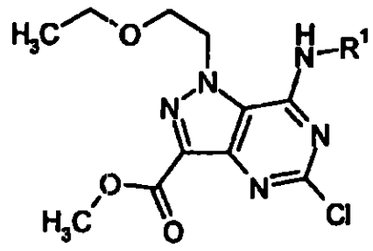
^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,20 (m, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 5,00 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 8,00 (m, 1H). EM EP+ m/z 405 $[MH]^+$

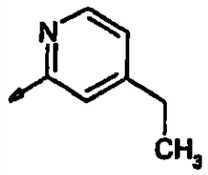
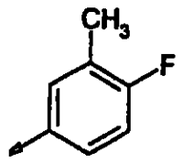
Los siguientes compuestos, de la fórmula general mostrada más adelante, se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 86 usando la amina NHR^1R^2 y compuesto dicloro apropiados de las preparaciones 58, 59, 62, 64 y 65.

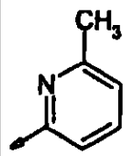
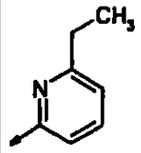
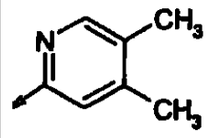
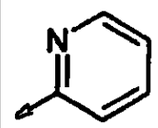
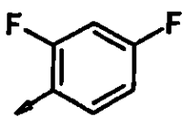
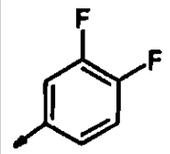


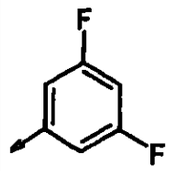
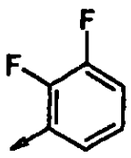
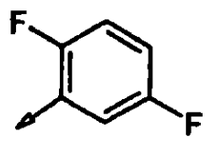
Nº	R^6	Datos
87	$-(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$	^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,94 (d, 6H), 2,62 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,95 (t, 2H), 4,07 (s, 3H), 5,24 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,84. (m, 1H) EM EP+ m/z 427 $[MNa]^+$
88		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,12 (d, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 4,82 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,25 (d, 1H). EM EP+ m/z 391 $[MH]^+$

89		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,36 (m, 4H), 2,14 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,79 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,20 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 417 $[MH]^+$
90		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,24 (m, 1H), 1,45 (m, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 4,83 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,25 (m, 1H). EM IQPA+ m/z 417 $[MH]^+$



Nº	R^1	Datos
91		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,10 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 2,81 (c, 2H), 3,50 (c, 2H), 3,90 (m, 5H), 4,98 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 13,50 (m, 1H) EM IQPA- m/z 403 $[M - H]^-$
92		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 0,94 (t, 3H), 2,06 (s, 3H), 3,42 (c, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,97 (t, 2H), 6,73 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,46 (m, 1H) EM IQPA- m/z 408 $[M - H]^-$

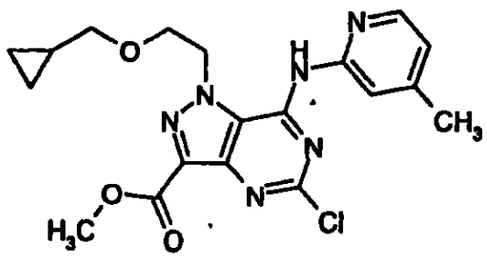
93		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,26 (t, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,67 (c, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,89 (t, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 8,20 (d, 1H), 10,19 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 391 $[MH]^+$
94		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,10 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 2,81 (c, 2H), 3,50 (c, 2H), 3,90 (m, 5H), 4,98 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 13,50 (m, 1H) EM IQPA- m/z 403 $[M - H]^-$
95		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ. 1,16 (t, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,62 (c, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,91 (t, 2H), 8,04 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 10,05 (m, 1H). EM IQPA+ m/z 405 $[MH]^+$
96		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,22 (t, 3H), 3,70 (c, 2H), 4,03 (t, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,90 (t, 2H), 7,08 (t, 1H), 7,79 (t, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 10,22 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 377 $[MH]^+$
97		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,10 (t, 3H), 3,61 (c, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,89 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 9,40 (m, 1H).
98		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,20 (t, 3H), 3,67 (c, 2H), 4,05 (m, 5H), 4,83 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 9,50 (s, 1H)

99		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ. 1,11 (t, 3H), 3,70 (c, 2H), 4,10 (m, 5H), 4,85 (m, 2H), 6,61 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 9,65 (s, 1H)
100		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ. 1,10 (t, 3H), 3,62 (c, 2H), 4,01 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,90 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 9,58 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 412 $[MH]^+$
101		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ. 1,10 (t, 3H), 3,61 (c, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,88 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 9,60 (s, 1H)

- La preparación 95 se preparó usando 2-amino-4,5-dimetilpiridina (J Het Chem 1981, 18 (8), 1613 - 1618, página 1616, como la amina NHR^1R^2

Preparación 102

5-cloro-1-(2-(ciclopropilmetoxi)etil)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4.3-d]pirimidina-3- carboxilato de metilo

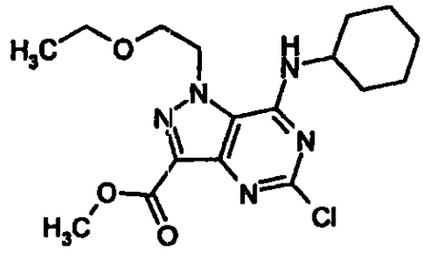


El compuesto dicloro de la preparación 66 (900 mg, 2,61 mmoles) se disolvió en dimetil sulfóxido (10 ml) y la solución se trató con 4-metilpiridin-2-ilamina (1,13 g, 10,46 mmoles). La mezcla de reacción se agitó después a 35°C en un baño de aceite durante 1 hora La mezcla de reacción se dejó enfriar y se trató con agua induciendo la preparación de un sólido. El producto bruto se retiró por filtración y se secó a vacío a 50°C durante 18 horas. Las aguas madre se extrajeron con diclorometano (2 x 50 ml) y después se concentró a vacío Los sólidos combinados se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con diclorometano . metanol 100 0 a 98 : 2. Después el producto bruto se volvió a purificar mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano acetato de etilo 70 30 produciendo el producto del título, 160 mg

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ· 0,05 (d, 2H), 0,27 (m, 2H), 0,92 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 3,38 (d, 2H), 4,02 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 5,08 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,18 (m, 1H) EM EP+ m/z 439 $[MNa]^+$

Preparación 103

5-cloro-7-(ciclohexil)amino-1-(2-etoxietil)-1H-pirazolo[4,3- d]pirimidina-3-carboxilato de metilo



El compuesto dicloro de la preparación 58 (2,50 g, 7,84 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y la solución se trató gota a gota con una solución de ciclohexilamina (4,48 ml, 39,20 mmoles) mientras se enfriaba sobre un baño de hielo La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. El sólido presente se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío La fase de acetato de etilo se separó y se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío El residuo se trituró con éter produciendo un sólido adicional Se recogió un total de 2,25 g del producto deseado

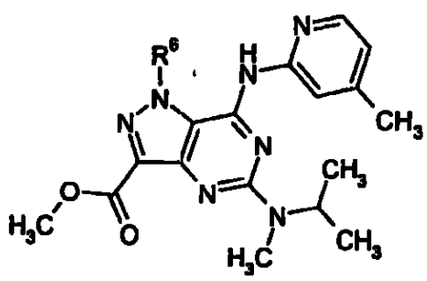
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,18 (t, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,53 - 1,75 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 3,76 (c, 2H), 3,92 (t, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,12 (m, 1H), 4,70 (t, 2H), 7,20 (d, 1H) EM EP+ m/z 382 $[MH]^+$

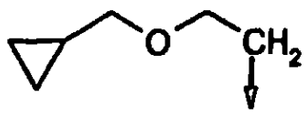
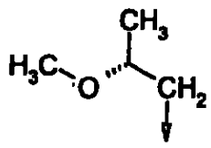
Preparaciones 104 a 117

El compuesto monocloro apropiado (1 eq), la amina apropiada HNR^3R^4 (3 - 5 equiv), N-etildiisopropilamina (5 equiv) y fluoruro de tetraetilamonio hidrato (1 equiv) se disolvieron en 1-metil-2-pirrolidinona (5,3 ml . $mmol^{-1}$) y el recipiente de reacción se selló y se calentó en un horno de microondas durante 45 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente antes de que se repartiera entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) La fase orgánica se lavó con agua (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío El residuo se purificó mediante cromatografía en columna

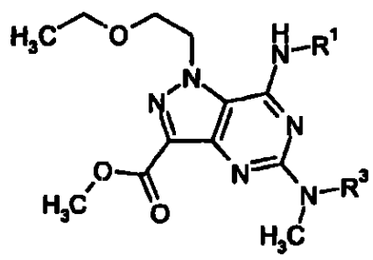
sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano acetato de etilo 50 . 50 produciendo el producto deseado.

Se usaron los compuestos monocloro de las preparaciones 73, 74, 75, 76, 77, 81, 86, 87, 88, 92, 97 y 102.

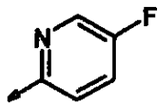
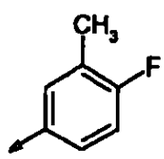
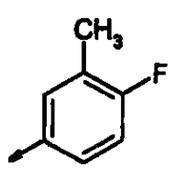
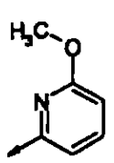
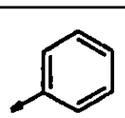


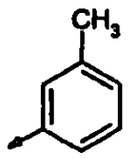
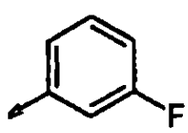
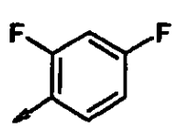
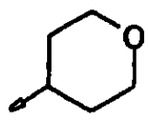
Nº	R^6	Datos
104		^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 0,03 (m, 2H), 0,24 (m, 2H), 0,96 (m, 1H), 1,25 (d, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,38 (d, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,98 (m, 2H), 4,81 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,31 (s, 1H) EM EP+ m/z 454 $[MH]^+$
105		^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,24 (m, 6H), 1,32 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,58 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 6,93 (d, 1H),

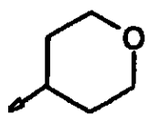
		8,17 (d, 1H), 8,22 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 428 $[MH]^+$
106	$-(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,07 (d, 6H), 1,25 (d, 6H), 2,37 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,66 (m 1H), 3,94 (s, 3H), 3,94 (m, 2H), 4,76 (t, 2H), 5,16 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,32 (s, 1H) EM EP+ m/z 442 $[MH]^+$
107	$-(CH_2)_2CH(CH_3)OCH_3$	^1H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,05 (m, 3H), 1,18 - 1,25 (m, 8H), 2,35 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,65 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 9,20 (m, 1H) EM EP+ m/z 442 $[MH]^+$



Nº	R^1	R^3	Datos

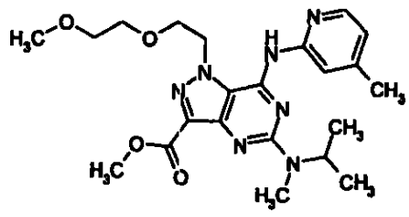
108		-CH(CH$_3$)$_2$	^{1}H RMN (CD$_3$OD, 400 MHz) δ· 1,20 (t, 3H), 1,23 (d, 6H), 3,07 (s, 3H), 3,66 (c, 2H), 3.96 (s, 3H), 4,00 (t, 2H), 4,80 (t, 2H), 5,10 (m, 1H), 7,64 (t, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,32 (d, 1H) EM IQPA- m/z 430 [M - H]$^-$
109		-CH(CH$_3$)$_2$	^{1}H RMN (CD$_3$OD, 400 MHz) δ: 1,14 (t, 3H), 1,22 (d, 6H), 2,30 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,63 (c, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,98 (t, 2H), 4,79 (l, 2H), 5,08 (m, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,68 (m, 1H). EM EP+ m/z 445 [MH]$^+$
110		-CH$_2$CH$_3$	^{1}H RMN (CD$_3$OD, 400 MHz) δ 1,15 (t, 3H), 1,20 (t, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,60 (c, 2H), 3,70 (c, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,98 (m, 2H), 4,80 (t, 2H), 7,01 (t, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,67 (m, 1H). EM IQPA+ m/z 431 [MH]$^+$
111		-CH(CH$_3$)$_2$	^{1}H RMN (CD$_3$OD, 400 MHz) δ· 1,15 (t, 3H), 1,23 (d, 6H), 3,05 (s, 3H), 3,65 (c, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,98 (c, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,78 (t, 2H), 5,01 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,82 (d, 1H). EM IQPA+ m/z 444 [MH]$^+$
112		-CH(CH$_3$)$_2$	^{1}H RMN (CD$_3$OD, 400 MHz) δ. 1,15 (t, 3H), 1,23 (d, 6H), 3,05 (s, 3H), 3,65 (c, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,00 (t, 2H), 4,79 (t, 2H), 5,11

			(m, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,71 (d, 2H) EM IQPA+ m/z 413 $[MH]^+$
113		$-CH(CH_3)_2$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ· 1,16 (t, 3H), 1,22 (d, 6H), 2,37 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,45 (c, 2H), 3,98 (t, 3H), 4,00 (t, 2H), 4,79 (t, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,65 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 427 $[MH]^+$
114		$-CH(CH_3)_2$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,15 (t, 3H), 1,25 (d, 6H), 3,07 (s, 3H), 3,64 (c, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,00 (t, 3H), 4,80 (t, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,78 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 431 $[MH]^+$
115		$-CH(CH_3)_2$	^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,10 (t, 3H), 1,18 (d, 6H), 3,05 (s, 3H), 3,60 (c, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,02 (3, 3H), 4,78 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 6,90 (m 2H), 8,18 (m, 1H), 8,90 (s, 1H). EM IQPA+ m/z 449 $[MH]^+$
116		$-CH(CH_3)_2$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,15 (t, 3H), 1,20 (d, 6H), 1,69 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,56 (m, 4H), 3,88 (m, 2H) 3,95 (s, 3H), 4,02 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,66 (t, 2H), 5,12 (m, 1H). EM EP+ m/z

			421 $[MH]^+$
117		$-CH_3$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,15 (t, 3H), 1,70 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 3,19 (s, 6H), 3.54 (m, 4H), 3,88 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,00 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,65 (t, 2H) EM EP+ m/z 393 $[MH]^+$

Preparación 118

5-(N-isopropil-N-metilamino)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]- 7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4.3- d]pirimidina-3- carboxilato de metilo



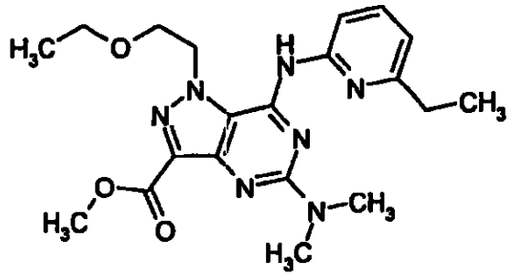
El compuesto monocloro de la preparación 85 (150 mg, 0,36 mmoles), N-etildiisopropilamina (186 µl, 1,07 mmoles) y N-metilisopropilamina (50 µl, 0,43 mmoles) se disolvieron en dimetilsulfóxido (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 120ºC durante 18 horas Se añadió más N-metilisopropilamina (62 µl, 0,36 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 120ºC durante 4 horas adicionales La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se recogió en una mezcla de diclorometano (50 ml) y agua (100 ml) Se separaron las dos fases y la fase acuosa se lavó con diclorometano (50 ml). Los extractos

orgánicos se combinaron y se lavaron con agua (2 x 50 ml) antes de que se dejara secar 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 95 5 produciendo el producto del título en forma de un aceite de color amarillo, 65 mg.

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,25 (d, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,93 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,00 (t, 2H), 4,78 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,25 (m, 1H). EM IQPA+ m/z 458 $[MH]^+$

Preparación 119

5-(dimetilamino)-1-(2-etoxietil)-7-(6-etilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4.3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo

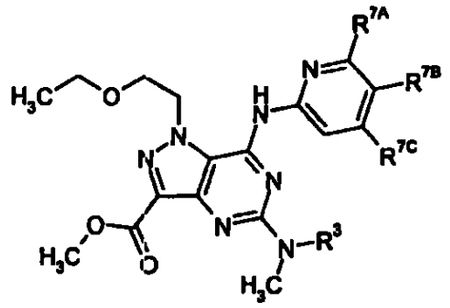


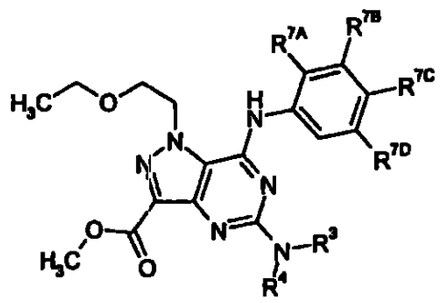
Una solución del compuesto monocloro de la preparación 94 (200 mg, 0,50 mmoles) y N-etildiisopropilamina (172 µl, 0,99 mmoles) en dimetilsulfóxido (2 ml) se trató con una solución 5,6 M de dimetilamina en etanol (180 µl, 1,0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se recogió en éter (100 ml) y se lavó con agua (50 ml) La fase acuosa se extrajo con éter (25 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml) y salmuera

(50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano metanol 100 0 a 95 5 El producto bruto se recristalizó en etanol produciendo el producto del título.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,30 (m, 6H), 2,76 (c, 2H), 3,30 (s, 6H), 3,70 (c, 2H), 4,01 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,80 (t, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 8,10 (d, 1H), 9,80 (s, 1H) EM IQPA- m/z 412 $[M - H]^-$

Los siguientes compuestos, de la fórmula general mostrada más adelante, se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 119 usando la amina HNR^3R^4 apropiada y el compuesto monocloro de las preparaciones 72, 78, 79, 80, 92, 94, 96, 97, 98, 99, 100 y 101

Nº	
120	R^3 = -CH_2CH_3; R^{7A} = H, R^{7C} = -CH_3, R^{7B} = H ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,10 (t, 3H), 1,22 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,61 (c, 2H), 3,79 (c, 2H), 3,96 (m, 5H), 4,79 (t, 2H), 6,98 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,37 (s, 1H). EM IQPA+ m/z 414 $[MH]^+$
121	R^3 = -$CH(CH_3)_2$; R^{7A} = H, R^{7B} = H; R^{7C} = -CH_3

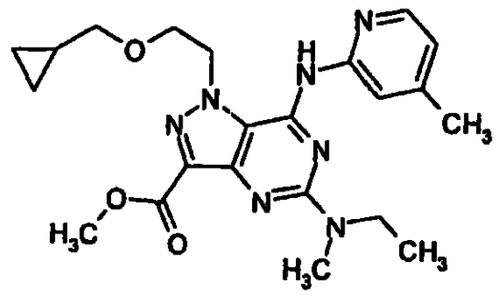
	^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ. 1,16 (t, 3H), 1,24 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,60 (c, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,77 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 8,18 (c, 1H), 8,24 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 426 $[MH]^+$
122	R^3 = $-CH_2CH_3$, R^{7A} = $-CH_2CH_3$; R^{7B} = H, R^{7C} = $-CH_3$ ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,20 (m, 6H), 1,30 (t, 3H), 2,78 (c, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,65 (c, 2H), 3,78 (c, 2H), 3,97 (m, 5H), 4,81 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 8,20 (d, 1H) EM IQPA- m/z 426 $[M - H]^-$
123	R^3 = $-CH(CH_3)_2$, R^{7A} = H, R^{7B} = H, R^{7C} = H ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,20 (t, 3H), 1,25 (d, 6H), 3,12 (s, 3H), 3,64 (c, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,79 (t, 2H), 5,15 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,68 (t, 1H), 8,33 (t, 2H), 9,81 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 414 $[MH]^+$
	
124	R^3 = $-CH(CH_3)_2$; R^4 = $-CH_3$; R^{7A} = H, R^{7B} = F, R^{7C} = F; R^{7D} = H ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,20 (t, 3H), 1,22 (d, 6H), 3,10 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 4,00 (m, 5H), 4,78 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 9,10 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 449 $[MH]^+$

125	R^3 = -$CH(CH_3)_2$, R^4 = -CH_3, R^{7A} = H, R^{7B} = F; R^{7C} = H, R^{7D} = F ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,20 (t, 3H), 1,22 (d, 6H), 3,10 (s, 3H), 3,61 (c, 2H), 4,00 (m, 5H), 4,78 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,50 (t, 1H), 7,30 (m, 2H), 9,30 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 449 $[MH]^+$
126	R^3 = -$CH(CH_3)_2$, R^4 = -CH_3; R^{7A} = F, R^{7B} = H; R^{7C} = H; R^{7D} = F ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,10 (t, 3H), 1,20 (d, 6H), 3,12 (s, 3H), 3,58 (c, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,78 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 9,20 (m, 1H) EM IQPA- m/z 447 $[M - H]^-$
127	R^3 = -$CH(CH_3)_2$; R^4 = -CH_3, R^{7A} = F, R^{7B} = F; R^{7C} = H; R^{7D} = H ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,10 (t, 3H), 1,18 (d, 6H), 3,07 (s, 3H), 3,61 (c, 2H), 3,92 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,78 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 8,00 (m, 1H) EM IQPA- m/z 447 $[M - H]^-$
128	R^3 = -CH_2CH_3; R^4 = - CH_2CH_3; R^{7A} = H, R^{7B} = -CH_3; R^{7C} = F, R^{7D} = H ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,20 (m, 9H), 2,30 (s, 3H), 3,65 (c, 2H), 3,70 (m, 4H), 4,00 (m, 5H), 4,75 (t, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,60 (m, 1H) EM IQPA- m/z 443 $[M - H]^-$
129	R^3 = -CH_3, R^4 = -CH_3, R^{7A} = F, R^{7B} = H, R^{7C} = H, R^{7D} = -CH_3 ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,10 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,26 (s, 6H), 3,59 (c, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,77 (t, 2H), 6,84 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 9,00 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 417 $[MH]^+$
130	R^3 = -CH_2CH_3, R^4 = -CH_3, R^{7A} = F; R^{7B} = H; R^{7C} = H, R^{7D} = -CH_3

	^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,10 (t, 3H), 1,22 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,59 (c, 2H), 3,63 (c, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,76 (t, 2H), 6,82 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,98 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 431 $[MH]^+$
131	R^3 = $-CH_3$, R^4 = $-CH_3$, R^{7A} = H, R^{7B} = $-CH_3$; R^{7C} = $-CH_3$, R^{7D} = H ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,19 (t, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,26 (S, 6H), 3,62 (c, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,74 (t, 2H), 7,10 (D, 1H), 7,40 (D, 1H), 7,52 (S, 1H), 8,90 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 413 $[MH]^+$
132	R^3 = $-CH_2CH_3$; R^4 = $-CH_3$, R^{7A} = H; R^{7B} = $-CH_3$, R^{7C} = $-CH_3$; R^{7D} = H ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,17 (t, 3H), 1,23 (t, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,62 (c, 2H), 3,74 (c, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,74 (t, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,89 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 427 $[MH]^+$
133	R^3 = $-CH(CH_3)_2$, R^4 = $-CH_3$, R^{7A} = F, R^{7B} = H, R^{7C} = H, R^{7D} = H ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,10 (t, 3H), 1,21 (d, 6H), 3,08 (s, 3H), 3,61 (c, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,78 (t, 2H), 5,01 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 8,29 (t, 1H), 9,01 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 431 $[MH]^+$

Preparación 134

1-(2-(ciclopropilmetoxi)etil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3- d]pirimidina-3-carboxilato de metilo

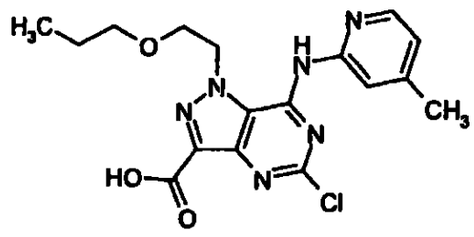


Una solución del compuesto cloro de la preparación 102 (40 mg, 0,096 mmoles) y N-etildiisopropilamina (83 µl, 0,48 mmoles) en dimetilsulfóxido (2 ml) se trató con N-metiletilamina (41 µl, 0,48 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 18 horas La mezcla de reacción se dejó enfriar y se repartió entre agua (25 ml) y acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo produciendo el producto del título

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 0,02 (m, 2H), 0,23 (m, 2H), 0,95 (m, 1H), 1,24 (t, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,35 (d, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,98 (t, 2H), 4,79 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,32 (s, 1H). EM EP+ m/z 462 $[MNa]^+$

Preparación 135

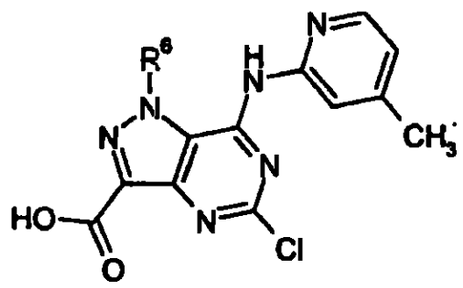
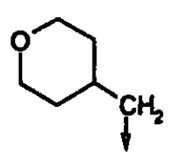
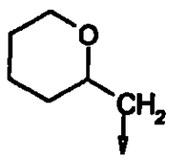
Ácido 5-cloro-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1-(2-propoxietil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico

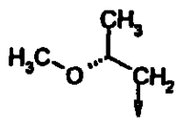


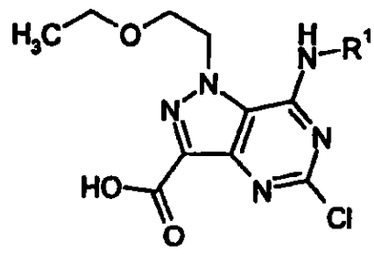
El éster de la preparación 67 (500 mg, 1,24 mmoles) se disolvió en dioxano (5 ml) y la solución se trató con solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (6,20 ml, 6,2 mmoles) La mezcla de reacción después se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con solución de ácido cítrico 1 M (10 ml) y se formó un precipitado de color amarillo La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de que se filtrara y el producto sólido se secó a vacío produciendo el producto del título, 360 mg

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,73 (t, 3H), 1,52 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 3,51 (t, 2H), 4,01 (t, 2H), 5,05 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 8,14 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 391 $[MH]^+$

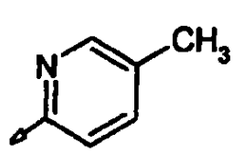
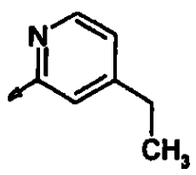
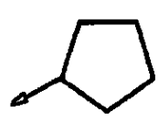
Los siguientes compuestos se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 135 usando el éster apropiado de las preparaciones 68, 69, 70, 71, 72, 80, 82, 83, 84, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93 y 103

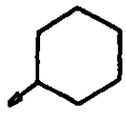
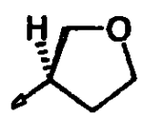
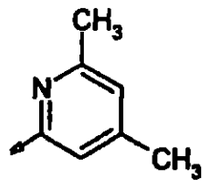
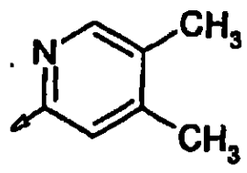
		
Nº	R^6	Datos
137	$-(CH_2)_2OCH_2CH_3$	^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ· 1,00 (t, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 4,84 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,16 (m, 1H) EM EP- m/z 375 $[M-H]^-$
138		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,32 (m, 4H), 2,12 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 4,76 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,30 (s, 1H). EM IQPA+ m/z 403 $[MH]^+$
139		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ. 1,22 (m, 1H), 1,42 (m, 3H), 1,70 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 3,20 - 3,40 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,78 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,20 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 403 $[MH]^+$

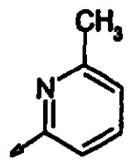
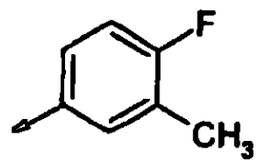
149	$-(CH_2)_2OCH_3$	^1H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ: 2,21 (s, 3H), 3,25 (m, 3H), 3,82 (m, 2H), 4,96 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,17 (m, 1H) EM EP- m/z 361 $[M - H]^-$
150	$-(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$	^1H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ: 0,93 (d, 6H), 2,38 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 4,89 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,23 (m, 1H) EM EP^- m/z 389 $[M - H]^-$
151		^1H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ. 1,13 (d, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 4,80 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,27 (d, 1H) EM EP+ m/z 377 $[MH]^+$



Nº	R^1	Datos

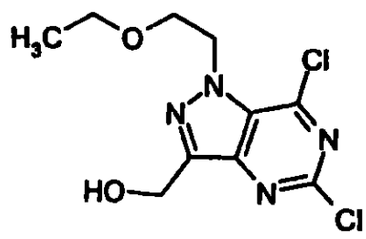
136		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,03 (t, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 4,88 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,17 (m, 1H) EM EP- m/z 375 [M - H]$^-$
140		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ: 1,02 (t, 3H), 1,22 (t, 3H), 2,66 (c, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,92 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,20 (m, 1H) EM EP - m/z 389 [M - H]$^-$
141		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 0,63 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 0,97 (t, 3H), 2,94 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 4,77 (m, 2H), 7,80 (m, 1H). EM EP - m/z 324 [M - H]$^-$
142		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 0,99 (t, 3H), 1,77 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,81 (m, 2H), 6,72 (m, 1H) EM EP - m/z 338 [M - H]$^-$
143		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ. 1,00 (t, 3H), 1,58 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,79 (m, 2H), 7,44 (m, 1H). EM ES-

		m/z 352 $[M - H]^-$
144		^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ. 1,00 (t, 3H), 1,18 (m, 1H), 1,38 (m, 4H), 1,62 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,72 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 4,73 (m, 2H), 7,26 (d, 1H) EM EP- m/z 366 $[M - H]^-$
145		^1H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ: 1,20 (t, 3H), 1,96 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 3,61 (c, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,04 (m, 2H), 4,75 (t, 2H), 4,85 (m, 1H), 7,70 (m, 1H).
146		^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,11 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 5,01 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,94 (m, 1H) EM EP- m/z 389 $[M - H]^-$
147		^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,08 (t, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,65 (c, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,99 (t, 2H), 7,95 (m, 1H), 8,00 (s, 1H). EM IQPA+ m/z 391 $[MH]^+$

148		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,08 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,52 (c, 2H), 3,85 (t, 2H), 4,92 (t, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,94 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 377 $[MH]^+$
152		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ· 0,95 (t, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,45 (c, 2H), 3,82 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,51 (m, 2H), 9,35 (s, 1H) EM IQPA- m/z 392 $[MNa]^+$

Preparación 153

[5,7-Dicloro-1-(2-etoxietil)-1H-pirazolo[4,3- d]pirimidin-3-il]metanol



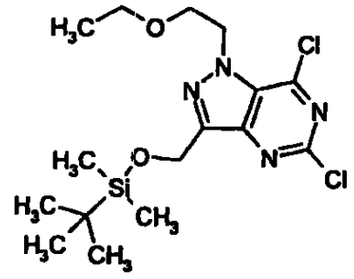
El compuesto dicloro de la preparación 58 (2,4 g, 7,52 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (60 ml) y la solución se enfrió hasta -78ºC Se añade gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (37,6 ml, 37,6 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) durante 10 minutos y la mezcla de reacción se agitó a -

78°C durante 10 minutos y después a -10°C durante 1 hora La mezcla de reacción se enfrió a -78°C, se inactivó con solución de cloruro de amonio (25 ml) y se dejó que regresara a temperatura ambiente La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml) y agua (100 ml) y la solución se filtró a través de Arbocel ®, lavando a través con diclorometano (3 x 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 sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano metanol 99 1 produciendo el producto del título, 1,67 g

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,08 (t, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,90 (m, 2H), 5,10 (s, 2H) EM IQPA+ m/z 291 $[MH]^+$

Preparación 154

3-(terc-butildimetilsililoximetil)-5,7-dicloro-1-(2-etoxietil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina



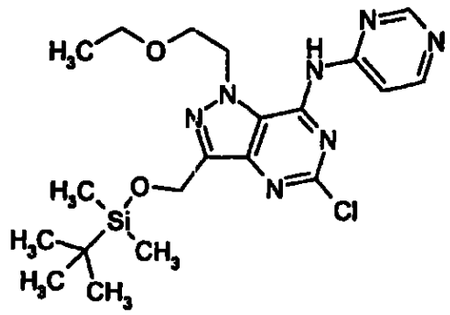
El alcohol de la preparación 153 (1,32 g, 4,53 mmoles) se disolvió en diclorometano (25 ml) y la solución se trató con imidazol (339 mg, 4,98 mmoles) y después con cloruro de terc-butildimetilsililo (750 mg, 4,98 mmoles) Después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18

horas La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml) y se lavó con solución al 10% de carbonato potásico (100 ml) La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano metanol 99 1 produciendo el producto del título, 1,56 g.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,00 (s, 6H), 0,78 (s, 9H), 0,93 (t, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,71 (t, 2H), 4,72 (m, 2H), 4,94 (s, 2H) EM IQPA+ m/z 405 $[MH]^+$

Preparación 155

N-[3-(terc-butildimetilsililoximetil)-5-cloro-1-(2-etoxietil)-1H-pirazolo[4.3-d]pirimidin- 7- il]pirimidin-4-ilamina



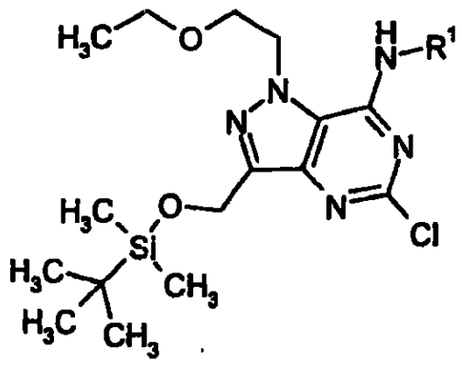
Se disolvió pirimidin-4-ilamina (1,10 g, 11,55 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) y la solución se trató con hexametildisilazida de sodio (2,12 g, 11,55 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después la solución se trató con una solución del compuesto dicloro de la preparación 154 (1,56 g, 3,85 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio (100 ml) y se extrajo

454

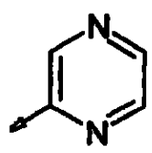
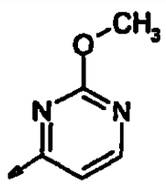
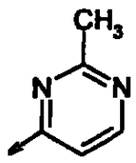
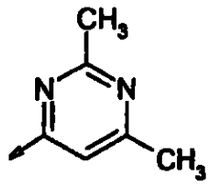
con diclorometano (200 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano · metanol 97 3 produciendo el producto del título, 830 mg.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,00 (s, 6H), 0,77 (s, 9H), 1,08 (t, 3H), 3,54 (m, 4H), 4,63 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 8,33 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,77 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 464 $[MH]^+$

Los siguientes compuestos, de la fórmula general mostrada más adelante, se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 155 usando la amina apropiada HNR^1R^2.



Nº	R^1	Datos

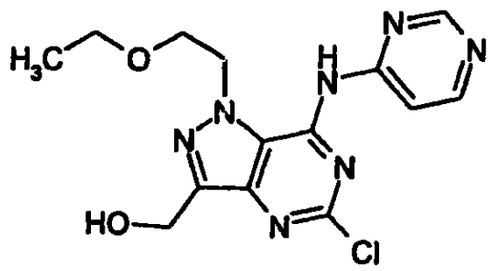
156		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,18 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 1,21 (t, 3H), 3,65 (c, 2H), 3,97 (m, 2H), 4,80 (m, 2H), 5,06 (m, 2H), 8,30 (m, 2H), 9,77 (m, 1H), 10,17 (m, 1H).
157		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,20 (s, 6H), 0,95 (s, 9H), 1,25 (c, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,78 (t, 2H), 5,05 (s, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 10,30 (s, 1H). EM IQPA+ m/z 494 $[MH]^+$
158		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 0,00 (s, 6H), 0,77 (s, 9H), 1,13 (t, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,53 (c, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,62 (t, 2H), 4,89 (s, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 10,12 (s, 1H). EM EP+ m/z 478 $[MH]^+$
159		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ. 0,10 (s, 6H), 0,95 (s, 9H), 1,38 (t, 3H), 2,42 (s, 6H), 3,65 (c, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,79 (t, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 10,18 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 492 $[MH]^+$

- La preparación 157 usó la amina de la preparación 6 como la amina HNR^1R^2.
- La preparación 158 usó 2-metilpirimidin-4-ilamina (J. Het Chem, 1987, 24, 1377 - 1380) como la amina HNR^1R^2

456

Preparación 160

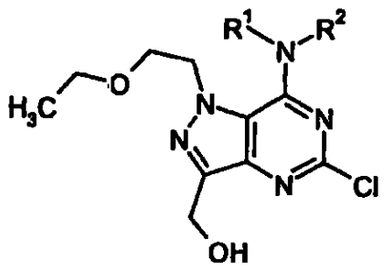
[5-cloro-1-(2-etoxietil)-7-(pirimidin-4-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il]metanol

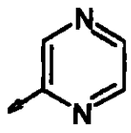
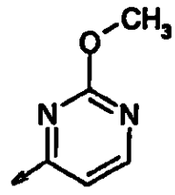


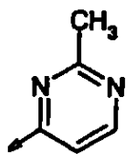
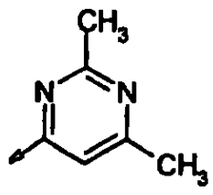
El alcohol protegido de la preparación 155 (815 mg, 1,76 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml) y la solución se trató con una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (8,63 ml, 8,63 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente y después se trató con solución de fluoruro de tetrabutilamonio adicional (4,32 ml) y se agitó durante otra hora La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano . metanol 99. 1 a 95 : 5 produciendo el producto del título, 1,25 g

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,26 (t, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 4,76 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 8,51 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,99 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 350 $[MH]^+$

Los siguientes compuestos, de la fórmula general mostrada más adelante, se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 160 usando el alcohol protegido apropiado de las preparaciones 156, 157, 158 y 159

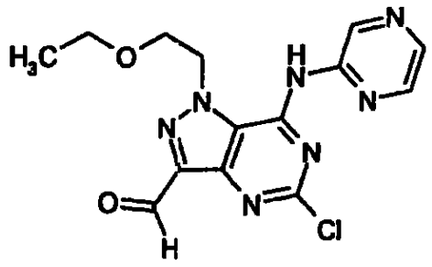


Nº	R^6	Datos
161		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,22 (t, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,80 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 8,34 (m, 2H), 9,80 (m, 1H), 10,22 (m, 1H)
162		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ. 1,10 (t, 3H), 3,58 (c, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,65 (t, 2H), 4,78 (t, 2H), 5,48 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 10,42 (s, 1H) EM IQPA- m/z 378 $[M - H]^-$

163		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,11 (t, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,56 (c, 2H), 3,85, 4,69 (d, 2H), 4,79 (t, 2H), 5,33 (t, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,60 (d, 1H) EM EP+ m/z 364 $[MH]^+$
164		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,10 (m, 3H), 2,38 (s, 6H), 3,43 (c, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,70 (t, 2H), 5,35 (t, 1H), 6,98 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), EM IQPA+ m/z 378 $[MH]^+$

Preparación 165

5-cloro-1-(2-etoxietil)-7-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbaldehído

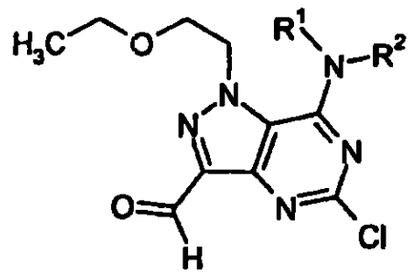


El alcohol de la preparación 161 (251 mg, 0,72 mmoles) se disolvió en diclorometano (12 ml) y la solución se enfrió hasta 0ºC en un baño de hielo 1,1,1-Triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3 (1H)-ona (Peryodinano de Dess - Martin, 456 mg, 1,08 mmoles) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas La mezcla de reacción se trató con una

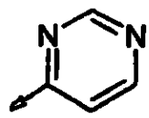
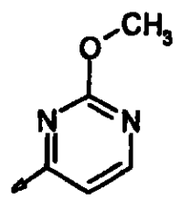
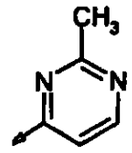
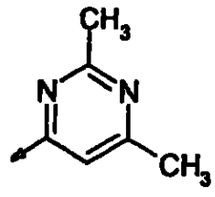
solución saturada de tiosulfato sódico en agua (7,8 ml) y después con solución saturada de carbonato ácido de sodio (7,8 ml) y éter (7,8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, la fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo con diclorometano (x 3) Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano metanol 99 1 produciendo el producto del título, 200 mg

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,22 (t, 3H), 3,69 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 4,92 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 9,77 (m, 1H), 10,35 (m, 1H)

Los siguientes compuestos, de la fórmula general mostrada más adelante, se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 165 usando el alcohol apropiado de las preparaciones 160, 162, 163, 164.

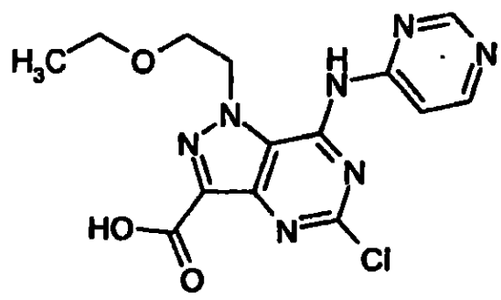


Nº	R^1	Datos

166		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,23 (t, 3H), 3,72 (c, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,93 (m, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,37 (s, 1H).
167		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,25 (t, 3H), 3,70 (c, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,90 (t, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,48 (m, 2H) EM IQPA- m/z 376 $[M - H]^-$
168		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 0,98 (t, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,43 (c, 2H), 3,85 (t, 2H), 4,93 (t, 2H), 7,86 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 10,08 (s, 1H). EM EP- m/z 360 $[M - H]^-$
169		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ. 1,30 (m, 3H), 2,60 (s, 6H), 3,70 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,90 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 10,30 (s, 1H), 10,35 (s, 1H) EM IQPA- m/z 374 $[M - H]^-$

Preparación 170

Ácido 5-cloro-1-(2-etoxietil)-7-(pirimidin-4-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3- carboxílico

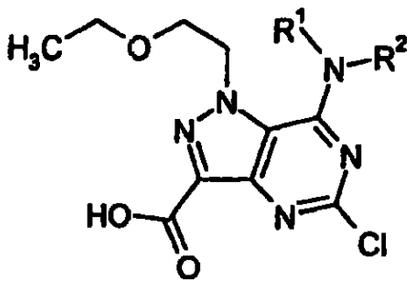


El aldehído de la preparación 166 (220 mg, 0,63 mmoles) se disolvió en *terc*-butanol (40 ml) y la solución se trató con una solución de 2-metilbut-2-eno en tetrahidrofurano (44 ml) La solución se agitó a temperatura ambiente y después se trató gota a gota con una solución de clorito sódico (683 mg, 7,59 mmoles) y ortofosfato diácido de sodio (6,99 mg, 5,82 mmoles) en agua (8 ml) durante 5 minutos La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron agua (40 ml) y diclorometano (40 ml) a la mezcla de reacción y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 40 ml) y la acuosa se acidificó después hasta pH 3 y se extrajo una vez más con diclorometano (2 x 40 ml) Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano metanol 97 · 3 y después diclorometano metanol : ácido acético 85 15 : 1 produciendo el producto del título, 194 mg

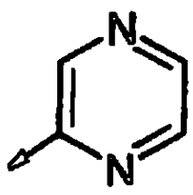
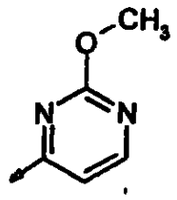
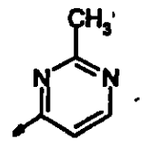
^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,20 (t, 3H), 3,68 (m, 2H), 4,01 (t, 2H), 4,92 (t, 2H), 8,42 (m, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,87 (m, 1H). EM IQPA+ m/z 364 $[MH]^+$

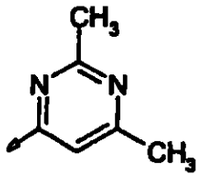
Los siguientes compuestos, de la fórmula general mostrada más

adelante, se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 170 usando el aldehído apropiado de las preparaciones 165, 167, 168, 169.



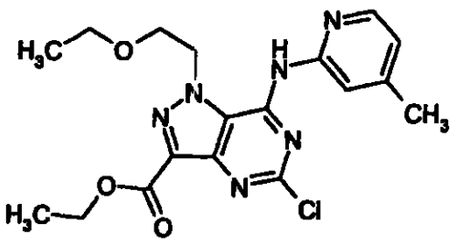
5

Nº	NR^1R^2	Datos
171		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,20 (m, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 4,96 (m, 2H), 8,36 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 9,60 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 364 $[MH]^+$
172		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ. 1,10 (m, 3H), 3,58 (c, 2H), 3,90 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,90 (t, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 10,52 (m, 1H) EM IQPA- m/z 392 $[M - H]^-$
173		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,01 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,46 (c, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,84 (t, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,50 (d,

		1H) EM EP- m/z 376 [M - H]⁻
174		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ· 1,01 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,46 (c, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,75 (t, 2H), 7,00 (d, 1H). EM EP- m/z 390 [M - H]⁻

Preparación 175

5-cloro-1-(2-etoxietil)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo



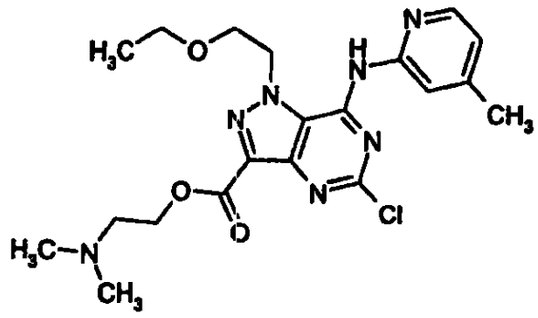
El ácido carboxílico de la preparación 137 (565 mg, 1,5 mmoles) se suspendió en 1-metil-2-pirrolidinona (5 ml) y la solución se trató con N-etildiisopropilamina (313 µl, 1,8 mmoles) y N,N'-carbonildiimidazol (364 mg, 2,25 mmoles) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se trató con etóxido de sodio (408 mg, 6,0 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con solución de ácido cítrico (5 ml) y se concentró a vacío El residuo se repartió entre diclorometano (100 ml) y agua

(50 ml) y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo (10 ml) y se secó a vacío produciendo el producto del título

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 0,96 (t, 3H), 1,32 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,44 (c, 2H), 3,86 (t, 2H), 4,36 (c, 2H), 4,93 (t, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), EM IQPA+ m/z 405 $[MH]^+$

Preparación 176

5-cloro-1-(2-etoxietil)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4.3-d]pirimidina-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo



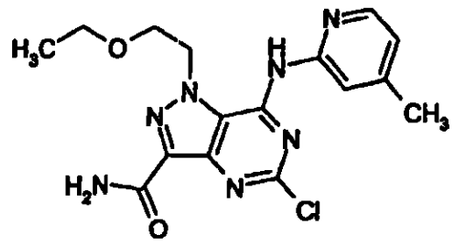
El ácido carboxílico de la preparación 137 (282 mg, 0,75 mmoles) se suspendió en 1-metil-2-pirrolidinona (2,5 ml) y la solución se trató con N-etildiisopropilamina (157 µl, 0,9 mmoles) y N,N'-carbonildiimidazol (182 mg, 1,13 mmoles) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente La solución se trató con 2-(dimetilamino)etanol (309 µl, 3,0 mmoles) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (12 mg, 0,1 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 18 horas La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice

eluyendo con diclorometano . metanol . amoníaco 0,88 100 0 0 a 90 10 . 1 produciendo el producto del título, 170 mg.

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,08 (t, 3H), 2,40 (s, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,84 (t, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 5,01 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 8,12 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 448 $[MH]^+$

Preparación 177

5-cloro-1-(2-etoxietil)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxamida



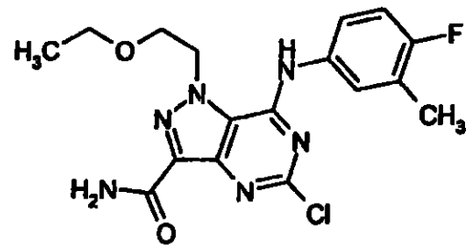
El ácido carboxílico de la preparación 137 (376 mg, 1,0 mmoles) se añadió a una solución de N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-1-ilmetileno]-N-metilmetanaminio (HATU, 380 mg, 1,0 mmoles) y N-etildiisopropilamina (1 ml, 5,6 mmoles) en N,N-dimetilformamida (15 ml) Después la mezcla se trató con una solución saturada de amoníaco en tetrahidrofurano (600 µl) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y diclorometano (50 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de magnesio y se

concentraron a vacío El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano . metanol 100 0 a 95 5 produciendo el producto del título

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,17 (t, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 4,01 (t, 2H), 4,92 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,22 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 376 $[MH]^+$

Preparación 178

5-cloro-1-(2-etoxietil)-7-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3- carboxamida



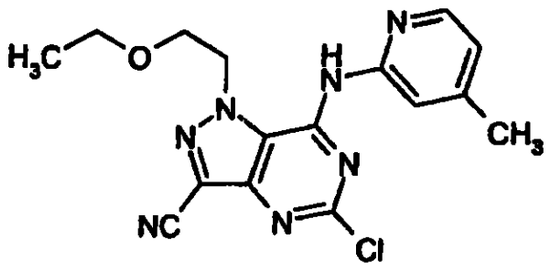
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 177 usando el ácido carboxílico de la preparación 152

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 0,96 (t, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,45 (c, 2H), 3,82 (m, 2H), 4,93 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 9,37 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 393 $[MH]^+$

Preparación 179

5-cloro-1-(2-etoxietil)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-

carbonitrilo

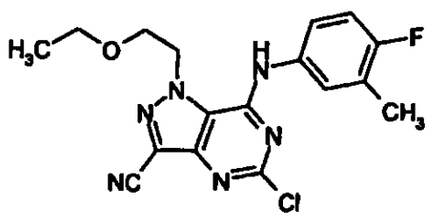


La amida de la preparación 177 (140 mg, 0,37 mmoles) se disolvió en una solución de anhídrido trifluoroacético (53 µl, 0,37 mmoles) y piridina (59 mg, 0,75 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambeinte durante 18 horas La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano produciendo el producto del título

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,09 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 5,00 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,08 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 358 $[MH]^+$

Preparación 180

5-cloro-1-(2-etoxietil)-7-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-cabonitrilo

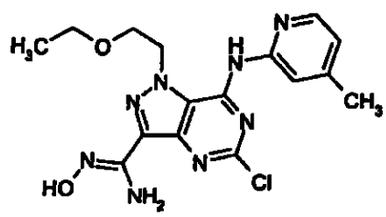


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 179 usando la amida de la preparación 178.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,19 (t, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,68 (c, 2H), 4,04 (m, 2H), 4,80 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,56 (m, 2H), 9,37 (s, 1H). EM EP+ m/z 397 $[MNa]^+$

Preparación 181

5-cloro-1-(2-etoxietil)-N-hidroxi-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxamidina



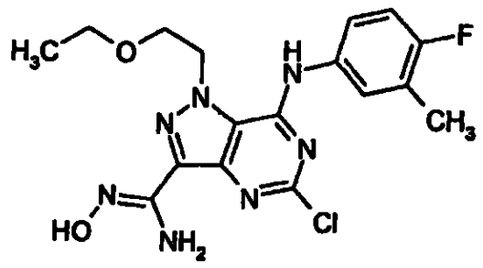
El nitrilo de la preparación 179 (100 mg, 0,28 mmoles) se disolvió en una solución de hidroxilamina (23 mg, 0,34 mmoles) en etanol (2 ml) y la solución se trató con una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (68 µl, 0,34 mmoles) La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas y después se concentró a vacío produciendo el producto del título.

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,02 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,84 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,20 (m, 1H) EM

EP+ m/z 358 $[MH]^+$

Preparación 182

5-cloro-1-(2-etoxietil)-7-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-N-hidroxi-1H-pirazolo[4.3-d]pirimidina- 3-carboxamidina

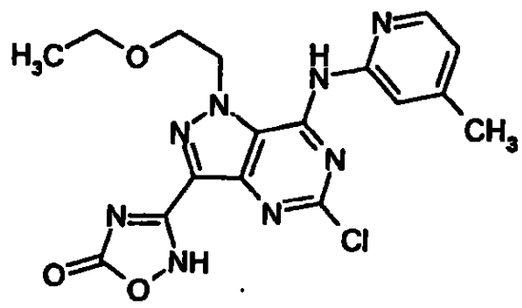


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 181 usando el nitrilo de la preparación 180

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,44 (d, 2H), 3,79 (m, 2H), 4,88 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,50 (m, 2H), 9,30 (m, 1H), 9,95 (s, 1H). EM EP- m/z 406 $[M- H]^-$

Preparación 183

3-[5-cloro-1-(2-etoxietil)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-3-il]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

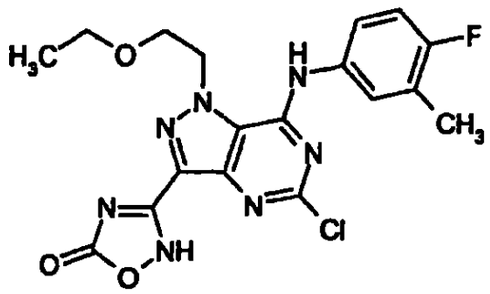


El producto de la preparación 181 (109 mg, 0,28 mmoles) se disolvió en una solución de N,N'-carbonildiimidazol (49 mg, 0,3 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se trituró con acetona (3 ml), se filtró y se recristalizó en acetonitrilo produciendo el producto del título

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ. 1,00 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,95 (t, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,17 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 417 $[MH]^+$

Preparación 184

3-[5-cloro-1-(2-etoxietil)-7-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

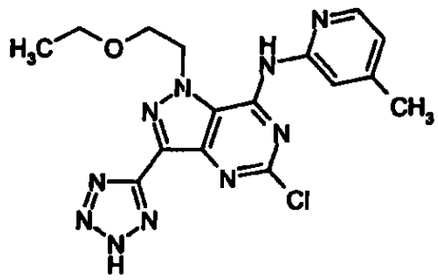


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para la preparación 183 usando el producto de la preparación 182

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 0,96 (t, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 4,97 (m, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,50 (m, 2H), 9,40 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 434 $[MH]^+$

Preparación 185

N-[5-cloro-1-(2-etoxietil)-3-(2H-tetrazol-5-il)-1H-pirazolo[4.3-d]pirimidin-7-il]-(4-metilpiridin-2-il)amina



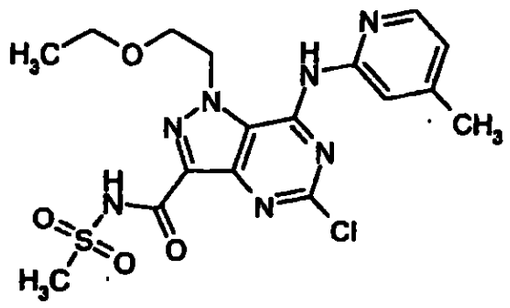
El nitrilo de la preparación 179 (100 mg, 0,28 mmoles) se añadió a una solución de azidotributilestaño (104 mg, 0,32 mmoles) en dioxano (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se trató con más azidotributilestaño (104 mg, 0,32 mmoles) y la

mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con una solución 2 M de ácido clorhídrico en éter (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se adsorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano metanol ácido acético 100 0 0 a 90 . 10 · 1 produciendo el producto del título.

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,11 (t, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,64 (c, 2H), 4,05 (t, 2H), 5,09 (t, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,35 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 401 $[MH]^+$

Preparación 186

N-[5-cloro-1-(2-etoxietil)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4.3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida



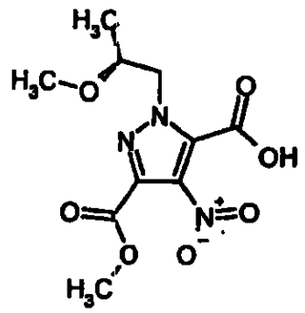
El ácido carboxílico de la preparación 137 (1,0 g, 2,70 mmoles), metanosulfonamida (330 mg, 3,5 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (660 mg, 3,5 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (390 mg, 3,5 mmoles) se disolvieron en N,N-

dimetilformamida (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Se añadieron metanosulfonamida (165 mg, 1,7 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (330 mg, 1,7 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (195 mg, 1,7 mmoles) adicionales y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas adicionales. Se añadieron metanosulfonamida (165 mg, 1,7 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (330 mg, 1,7 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (195 mg, 1,7 mmoles) adicionales y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas adicionales La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (25 ml) y agua (25 ml) La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano metanol : ácido acético 100 0 0 a 96 · 3,5 · 0,5 El producto bruto se trituró en acetato de etilo caliente (10 ml) produciendo el producto del título, 290 mg.

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,45 (d, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,95 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,25 (d, 1H). EM EP+ m/z 452 $[M - H]^-$

Preparación 187

Ácido 3-(Metoxicarbonil)-1-[(2S)-2-metoxipropil]4-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico



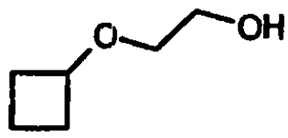
Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (14,9 ml, 76 mmoles) a una solución de 4-nitropirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (15,73 g, 69 mmoles), (S)-(+)-2-metoxipropanol (6,81 g, 76 mmoles) y trifenilfosfina (19,9 g, 76 mmoles) en tetrahidrofurano (220 ml) con agitación en nitrógeno, manteniendo la temperatura de reacción entre 0°C y 10°C mediante enfriamiento en un baño de hielo Una vez la adición se ha completado la reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el aceite residual se volvió a disolver en metanol (200 ml) Se añadió hidróxido de potasio (3,88 g, 69 mmoles) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en agua (50 ml), y se lavó con diclorometano (2 x 100 ml) La solución acuosa se acidificó hasta pH 1 usando ácido clorhídrico concentrado, y después se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml) Los extractos orgánicos combinados de la extracción de la solución ácida se evaporaron hasta sequedad, después se recogieron en solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) La solución acuosa se lavó secuencialmente con diclorometano (100 ml), y acetato de etilo (2 x 100 ml), después se acidificó hasta pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos

orgánicos combinados de la extracción de la solución ácida se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,05 (d, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,85 (d, 3H), 4,45 - 4,70 (m, 2H) EM IQPA+ m/z 288 $[MH]^+$

Preparación 188

2-(Ciclobutiloxi)etanol



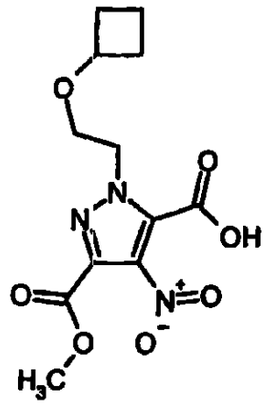
Se añadió gota a gota butil litio (2,5 M en hexanos, 61 ml, 0,152 moles) a una solución enfriada por hielo de ciclobutanol (10 g, 0,139 moles) en tetrahidrofurano (250 ml) de manera que se mantenga la temperatura de reacción por debajo de 10°C Después la mezcla se agita durante 2 horas adicionales a 5 - 10°C, se añade gota a gota una solución de 2,2-dióxido de 1,3,2-dioxatiolano (18,90 g, 0,152 moles) en tetrahidrofurano (50 ml) de manera que se mantenga la temperatura de reacción por debajo de 15°C Una vez que se completó la adición, la reacción se agitó durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente, después se añadió agua (3 ml) seguido de ácido sulfúrico concentrado (7,5 ml) y la reacción se agitó durante 18 horas adicionales. La reacción se neutralizó cuidadosamente mediante la adición de carbonato sódico sólido y bicarbonato sódico, y la mezcla se concentró a presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se diluyó con agua, se

saturó con cloruro sódico añadido hasta que se logró la saturación y la solución después se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml) Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida a temperatura ambiente. El aceite de color naranja residual se purificó mediante destilación de Kugelrohr produciendo el compuesto del título, 7,7 g, p de e 70 - 80°C a 10 mm de Hg (1,3332 kPa).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,38 - 1,57 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,80 - 1,98 (m, 2H), 2,06 - 2,15 (m, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,95 (m, 1H)

Preparación 189

Ácido 1-[2-(Ciclobutiloxi)etil]-3-(metoxicarbonil)-4-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico



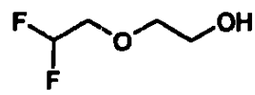
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir del alcohol de la preparación 188 y 4-nitropirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 187.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,38 - 1,50 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,70 - 1,81 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,90 (m, 4H), 4,78 (t, 2H), 9,68 (s a,

1H) EM EP+ m/z 331 $[MNH_4]^+$

Preparación 190

2-(2,2-difluoroetoxi)etanol

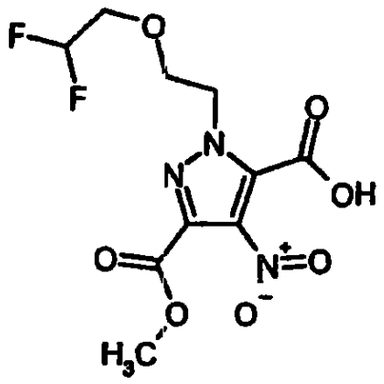


Se añadió por partes bromuro de tetrabutilamonio (1,96 g, 6,08 mmoles) a una solución de 2,2-difluoroetanol (25 g, 304,9 mmoles) en trietilamina (45 ml, 322,9 mmoles) y la mezcla se agitó durante 5 minutos Se añadió carbonato de etileno (29,53 g, 335,3 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 18 horas La mezcla enfriada se destiló después a presión reducida, y el destilado que contiene el producto deseado se volvió destilar a presión atmosférica proporcionando el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo, 4,95 g, (p de e 127 - 128°C).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ· 2,04 (s a, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,72 (m, 4H), 5,70 - 6,02 (m, 1H).

Preparación 191

Ácido 1-[2-(2,2-difluoroetoxi)etil]-3-(metoxicarbonil)-4-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico

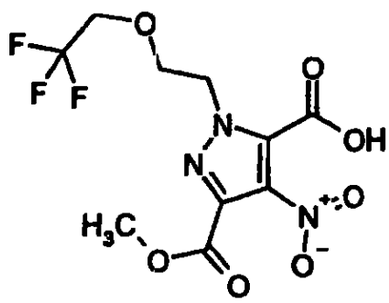


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, a partir del alcohol de la preparación 190 y 4-nitropirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo usando un procedimiento similar al descrito en la preparación 187

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3,61 (m, 2H), 3,92 (m, 5H), 4,80 (t, 2H), 5,60 - 5,88 (m, 1H). EM EP+ m/z 324 $[MH]^+$

Preparación 192

Ácido 3-(metoxicarbonil)-4-nitro-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1H-pirazol-5-carboxílico

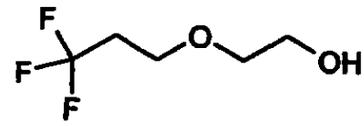


Una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (71,9 ml, 366 mmoles) en tetrahidrofurano (80 ml) se añadió gota a gota a una solución de 4-nitropirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (60 g, 260 mmoles), 2,2,2-trifluoroetoxietanol (Journal of Fluorine Chemistry (1992), 59 (3), 387 - 96), (45,2 g, 314 mmoles) y trifenilfosfina (96,15 g, 366 mmoles) en tetrahidrofurano (650 ml) con agitación en nitrógeno, manteniendo la temperatura de reacción entre 0°C y 10°C mediante enfriamiento en un baño de hielo Después de que se completó la adición, la mezcla se calentó 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 hasta 0°C Se añadió una solución de hidróxido de potasio (16,16 g, 288 mmoles) en metanol (200 ml) a 0°C y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El disolvente se retiró a presión reducida 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 hasta pH 1 La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 400 ml), los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida produciendo un sólido incoloro (52,86 g, 59%). El producto era una mezcla de ácido 3-metoxicarbonil-4-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilpirazol-5-carboxílico (principal) y ácido 5-metoxicarbonil-4-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilpirazol-3-carboxílico (secundario) y se usó directamente para la siguiente etapa

^{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 193

2-(3,3,3-trifluoropropoxi)etanol



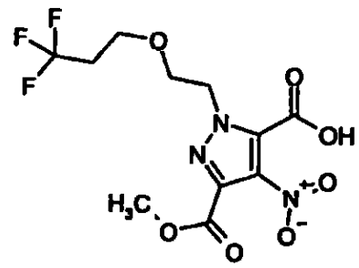
Se añadió gota a gota n-butil-litio (39 ml, 2,5 M en hexanos, 97,5 mmoles) a una solución enfriada por hielo de 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (10 g, 87,7 mmoles) en tetrahidrofurano (130 ml), de manera que se mantenga la temperatura por debajo de 5°C, y una vez que la adición se completó la reacción se agitó durante una hora adicional a 0°C Una solución de 2,2-dióxido de 1,3,2-dioxatiolano (11,97 g, 96,5 mmoles) en tetrahidrofurano (35 ml) se añadió después gota a gota de manera que se mantenga la temperatura interna por debajo de 5°C, y una vez que la adición se completó la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron agua (2 ml) seguido de ácido sulfúrico concentrado (5 ml) y la reacción se agitó durante 6 horas adicionales a temperatura ambiente La mezcla se neutralizó mediante la adición de carbonato de sodio, después se diluyó con agua (20 ml) y el sólido resultante se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en salmuera y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. La goma residual se destiló a alto vacío produciendo el compuesto del título en forma de un líquido incoloro, 6,75 g (p de e 57 - 80°C)

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ. 2,38 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 3,69 (m, 4H)

481

Preparación 194

Ácido 3-(metoxicarbonil)-4-nitro-1-[2-(3,3,3-trifluoropropoxi)etil]-1H-pirazol-5-carboxílico

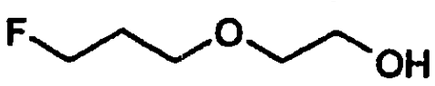


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, a partir del alcohol de la preparación 193 y 4-nitropirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 187

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,39 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,69 (t, 2H) EM EP+ m/z 356 $[MH]^+$

Preparación 195

2-(3-fluoropropoxi)etanol

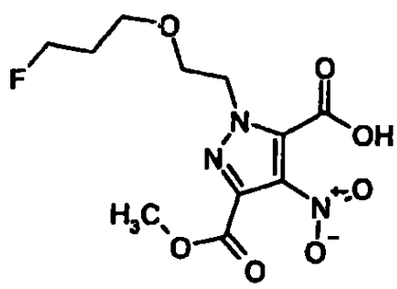


El compuesto del título se obtuvo con un 71% de rendimiento, a partir de 3-fluoropropan-1-ol y 2,2-dióxido de 1,3,2-dioxatiolano, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 193

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,96 (m, 2H), 2,10 (s a, 1H), 3,58 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 4,50 (dd, 1H), 4,62 (dd, 1H)

Preparación 196

Ácido 1-[2-(3-fluoropropoxi)etil]-3-(metoxicarbonil)-4-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico



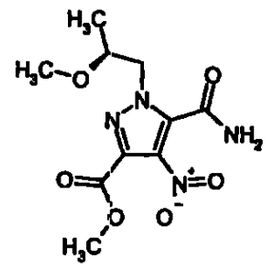
El compuesto del título se obtuvo con un 92% de rendimiento, a partir de 4-nitropirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo y el alcohol de la preparación 195 siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 187.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,81 - 1,95 (m, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,38 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,82 (m, 2H) EM EP+ m/z 320 $[MH]^+$

Preparación 197

5-(Aminocarbonil)-1-[(2S)-2-metoxipropil]-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

483

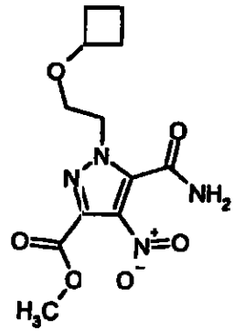


Se añadió cloruro de oxalilo (6,83 ml, 78,3 mmoles) a una solución del ácido de la preparación 187 (15 g, 52,2 mmoles) en diclorometano (250 ml) a 0°C Se añadió N,N-dimetilformamida (0,15 ml) y la mezcla se dejó en agitación durante 18 horas a temperatura ambiente El análisis de TLC (diclorometano . metanol · amoníaco 0,88, 95 . 5 . 1) mostró que quedaba material de partida, de manera que se añadió gota a gota cloruro de oxalilo adicional (0,91 ml, 10 mmoles) y la reacción se agitó durante 18 horas adicionales a temperatura ambiente La solución se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (250 ml) La solución se enfrió hasta 0°C, se añadió gota a gota amoníaco 0,88 (20 ml), y una vez que se completó la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (200 ml) y agua (50 ml) y se separaron las fases La solución acuosa se extrajo con diclorometano adicional (200 ml), se combinaron las soluciones orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,25 (d, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,40 - 4,50 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 7,50 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 287 $[MH]^+$

Preparación 198

5-(Aminocarbonil)-1-[2-(ciclobutiloxi)etil]-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



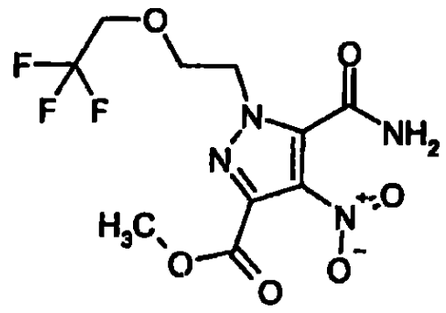
Se añadió lentamente una solución de cloruro de oxalilo (6,71 ml, 76,7 mmoles) en diclorometano (30 ml) a una solución del ácido de la preparación 189 (20 g, 63,9 mmoles) y N,N-dimetilformamida (0,28 ml) en diclorometano (140 ml) con agitación y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano (4 x 200 ml) proporcionando un aceite de color naranja que se secó a vacío El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (170 ml), la solución se enfrió hasta -78°C y se añadió gota a gota amoníaco acuoso concentrado (23,2 ml, 0,42 moles) Una vez que se completó la adición la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas adicionales a -78°C La reacción se inactivó mediante la adición de exceso de ácido clorhídrico 6 N (17 ml) a -78°C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y el tetrahidrofurano se retiró a presión reducida La suspensión acuosa resultante

se filtró, y el sólido resultante se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 50 ml) El sólido se lavó después con agua hasta que el filtrado era neutro, después se secó a vacío. El sólido se agitó durante 1 hora en una solución de éter : metanol (10 . 1 en volumen, a 5 ml/g de sólido), después se filtró y se secó Después el sólido se agitó en una solución de éter . metanol (5 · 1 en volumen, a 5 ml/g de sólido), después se filtró y se secó a vacío produciendo el compuesto del título, 10,34 g.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,41 - 1,82 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,60 (t, 2H), 6,06 (s a, 1H), 7,54 (s a, 1H) EM EP+ m/z 330 $[MNH_4]^+$

Preparación 199

5-(Aminocarbonil)- 4-nitro-1-[2-(2.2.2-trifluoroetoxi)etil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



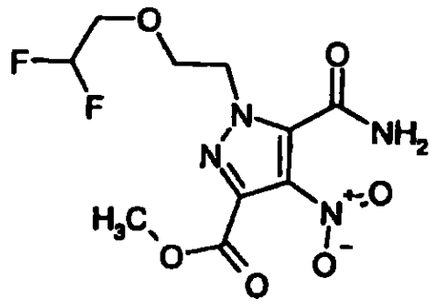
El ácido carboxílico de la preparación 192 (70,0 g, 204 mmoles) se disolvió en una mezcla de diclorometano (1000 ml) y N, N-dimetilformamida (1 ml) en nitrógeno a 20°C Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (25 ml, 366

mmoles) con agitación. La mezcla se agitó durante 16 horas después se concentró a presión reducida Se añadieron tres partes de diclorometano (200 ml) y se evaporaron secuencialmente para retirar el exceso de cloruro de oxalilo El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (1000 ml) y se enfrió a -78°C Se añadió gota a gota amoníaco 0,88 acuoso concentrado (70 ml) manteniendo la mezcla a -78°C. Después de que se completó la adición la mezcla se agitó durante 1 hora, y después se añadió un exceso de ácido clorhídrico a -78°C (proporcionando un pH de 1) La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida El sólido de color crema resultante se recogió por filtración y se lavó con agua (3 x 100 ml) proporcionando un sólido incoloro (47,01 g) La trituración del sólido con una mezcla de dietil éter y metanol (20 1, 20 ml/g) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (40,0 g, 61%)

^{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 200

5-(Aminocarbonil)-1-[2-(2,2-difluoroetoxi)etil]- 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

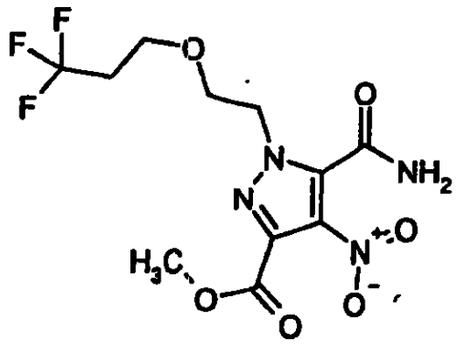


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir del compuesto de la preparación 191, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 199.

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 3,63 (m, 2H), 3,85 (m, 5H), 4,39 (t, 2H), 5,84 - 6,19 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,45 (s, 1H). EM EP+ m/z 323 $[MH]^+$

Preparación 201

5-(Aminocarbonil)-4-nitro-1-[2-(3,3,3-trifluoropropoxi)etil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

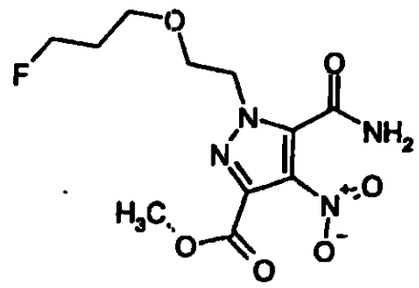


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir del ácido de la preparación 194, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 199

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 2,43 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,28 (m, 2H), 8,38 (m, 2H). EM EP- m/z 353 [M - H]$^-$

Preparación 202

5-(Aminocarbonil)-1-[2-(3-fluoropropoxi)etil]- 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



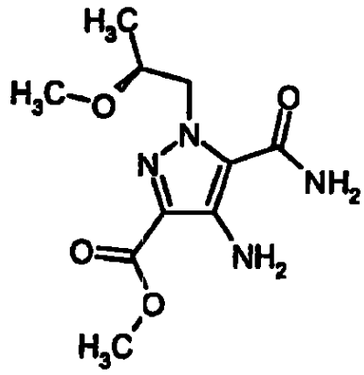
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir del ácido de la preparación 196, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 199.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,83 - 1,99 (m, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,40 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,70 (t, 2H) EM IQPA+ m/z 319 [M H]$^+$

Preparación 203

4-amino-5-(aminocarbonil)-1-[(2S)-2-metoxipropil]-1H-pirazol-3-carboxilato de

metilo

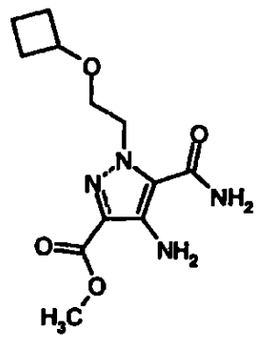


Una solución del compuesto de la preparación 197 (7,1 g, 25 mmoles) e hidróxido de paladio (500 mg) en metanol (200 ml) se calentó a reflujo suave, y después se añadió por partes formiato de amonio (5,95 g, 94 mmoles) (cuidado con la exotermia) Una vez que se completó la adición la reacción se agitó a reflujo durante 18 horas en nitrógeno. La mezcla enfriada se filtró a través de Arbocel ® húmedo, y el filtrado se evaporó a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo, 5,4 g

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,25 (d, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,90 (m, 4H), 4,21 - 4,50 (m, 2H) EM IQPA+ m/z 279 $[MNa]^+$

Preparación 204

4-amino-5-(aminocarbonil)-1-[2-(ciclobutiloxi)etil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

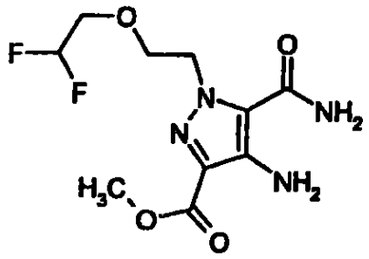


Una solución del compuesto de la preparación 198 (10,34 g, 33 mmoles) en metanol (400 ml) se hidrogenó sobre paladio al 10% sobre carbón (tipo Degussa 101, 2,1 g) a 50 psi (344,74 kPa) de H_2 y 50°C durante 5 horas. La solución se filtró a través de adyuvante de filtración Arbocel ® El filtrado se concentró a presión reducida, produciendo el compuesto del título en forma de un líquido incoloro, 9,32 g.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,39 - 1,52 (m, 1H), 1,60 - 1,80 (m, 3H), 2,12 (m, 2H), 3,80(t, 2H), 3,90 (m, 4H), 4,32 - 4,70 (m, 2H) EM EP+ m/z 305 $[MNa]^+$

Preparación 205

4-amino-5-(aminocarbonil)-1-[2-(2,2-difluoroetoxi)etil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

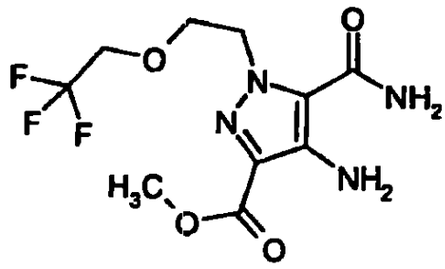


Una mezcla del compuesto de la preparación 200 (4,83 g, 15 mmoles) y paladio al 10% sobre carbón (1,2 g) en metanol (250 ml) se hidrogenó a 3 bares (300 kPa) de hidrógeno y temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se calentó hasta 50ºC, se filtró a través de Arbocel ®, lavando a través con metanol caliente (500 ml). El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se destiló azeotrópicamente con acetonitrilo produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 3,8 g

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3,68 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,03 (t, 2H), 4,61 (t, 2H), 5,61 - 5,96 (m, 1H), 6,20 - 6,39 (s a, 2H) EM EP+ m/z 293 $[MH]^+$

Preparación 206

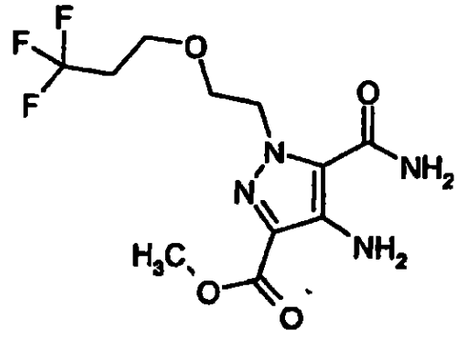
4-amino-5-(aminocarbonil)-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



Una solución del compuesto de la preparación 199 (40,0 g, 118 mmoles) én metanol (640 ml) se hidrogenó sobre paladio al 10% sobre carbón (10,0 g) a 3 bares (300 kPa) de H_2 y 50°C durante 3 horas La solución caliente se filtró a través de adyuvante de filtración Arbocel ® y la torta del filtro se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se mantuvo en vacío durante toda una noche a temperatura ambiente proporcionando el producto del título en forma de un sólido blanquecino (34,2 gramos, 94%) ^{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 207

4-amino-5-(aminocarbonil)-1-[2-(3,3,3-trifluoropropoxi)etil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



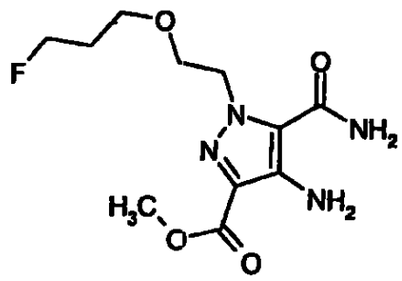
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino, a partir del compuesto de la preparación 201, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 205.

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 2,41 (m, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,68 (t, 2H),

3,74 (s, 3H), 4,49 (t, 2H), 5,09 (s, 2H). 7,40 (s, 2H) EM IQPA+ m/z 325 $[M H]^+$

Preparación 208

4-amino-5-(aminocarbonil)-1-[2-(3-fluoropropoxi)etil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

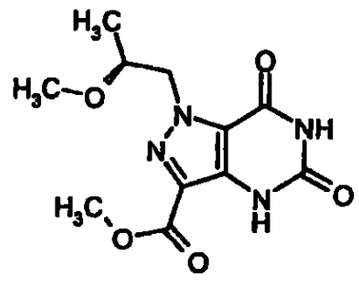


El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo a partir del compuesto de la preparación 202, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 206.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,83 - 1,99 (m, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,95 (m, 5H), 4,38 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,58 (m, 2H).

Preparación 209

1-[(2S)-2-metoxipropil]-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol-[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo

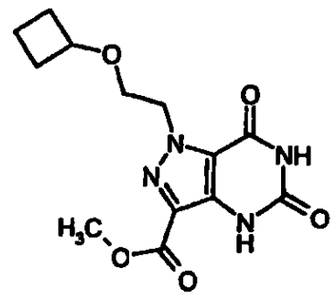


Una mezcla de amina de la preparación 203 (2,7 g, 9,7 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (1,89 g, 11,7 mmoles) en N,N-dimetilformamida (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetona La mezcla se sonicó durante 30 minutos, y el precipitado resultante se retiró por filtración y se secó El filtrado se sonicó otra vez, el precipitado se filtró, se secó y se combinó produciendo el compuesto del título, 740 mg.

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ. 1,05 (m, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,75 - 3,85 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,40, 4,60 (2 x m, 2H) EM IQPA+ m/z 305 $[MNa]^+$

Preparación 210

1-[2-(ciclobutiloxi)etil]-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol-[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo

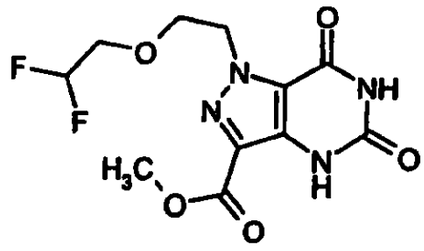


Una solución de la amida de la preparación 204 (9,32 g, 33 mmoles) en acetonitrilo (70 ml) se añadió gota a gota a una solución a reflujo de 1,1'-carbonildiimidazol (13,38 g, 82,5 mmoles) en acetonitrilo (230 ml). Después la reacción se agitó durante 18 horas adicionales a reflujo, y después se enfrió a 0°C El precipitado amarillo resultante se retiró por filtración, se lavó con acetonitrilo enfriado por hielo y se secó a vacío produciendo el compuesto del título, 7,28 g.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,26 - 1,40 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 3,63 (t, 2H), 3,81 (m, 4H), 4,59 (t, 2H), 11,78 (s a, 1H), 11,38 (s a, 1H). EM EP- m/z 307 [M - H]$^-$

Preparación 211

1-[2-(2,2-difluoroetoxi)etil]-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol-[4,3-d]pirimidina-3- carboxilato de metilo



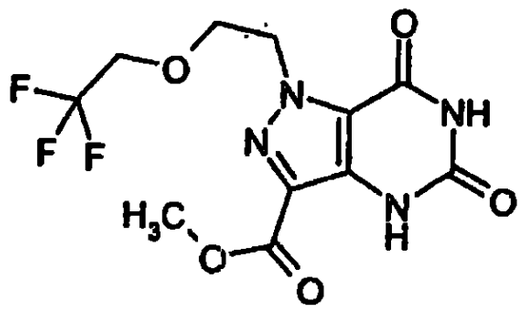
Una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (3,16 g, 19,5 mmoles) en acetonitrilo (60 ml) se añadió por partes durante 3 horas a una solución del compuesto de la preparación 205 (3,8 g, 13,0 mmoles) en acetonitrilo (150 ml) agitando a reflujo Después la reacción se agitó a reflujo durante 3 horas adicionales y se dejó enfriar La mezcla de reacción se concentró a presión

reducida y el residuo se trituró con agua, el sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color gris pálido, 3,17 g.

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 3,61 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 5,99 (m, 1H), 10,78 (s a, 1H), 11,35 (s a, 1H). EM EP+ m/z 318 $[MH]^+$

Preparación 212

5,7-dioxo-1-[2-(2,2-trifluoroetoxi)etil]-5,7-dioxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol-[4,3- d]pirimidina-3- carboxilato de metilo

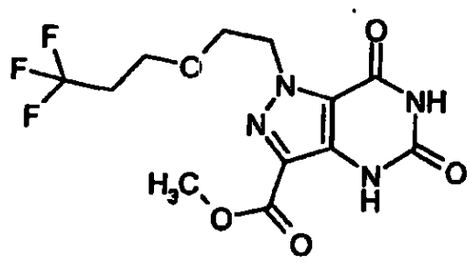


Una solución de la amina de la preparación 206 (21,7 g, 70,0 mmoles) en acetonitrilo (150 ml) se añadió gota a gota durante 2 horas a una solución agitada de 1,1'-carbonildiimidazol (17,02 g, 105 mmoles) en acetonitrilo a reflujo (850 ml) en nitrógeno La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se trató con agua (150 ml) El sólido de color gris pálido resultante se retiró 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). EM EP- m/z 335 $[M - H]^-$

Preparación 213

5,7-dioxo-1-[2-(3,3,3-trifluoropropoxi)etil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol-[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo

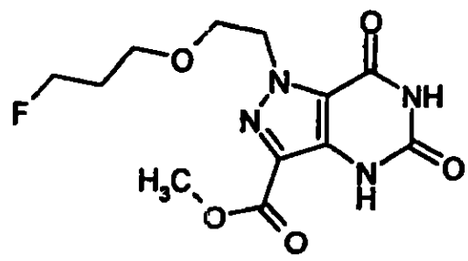


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del compuesto de la preparación 207 y 1,1'-carbonildiimidazol, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 212

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,26 (m, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,75 (t, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,49 (s, 1H). EM m/z 351 $[MH]^+$

Preparación 214

5,7-dioxo-1-[2-(3-fluoropropoxi)etil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol-[4,3-d]pirimidina-3- carboxilato de metilo

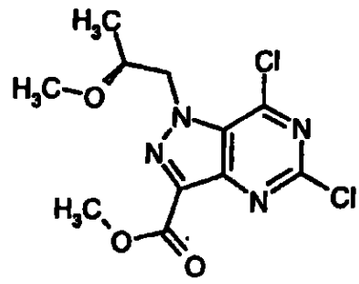


Una solución de la amina de la preparación 208 (2,3 g, 8,0 mmoles) en acetonitrilo (35 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de 1,1'-carbonildiimidazol (2,0 g, 12,3 mmoles) en acetonitrilo a reflujo (35 ml) en nitrógeno Después la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, y se enfrió a temperatura ambiente El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con acetonitrilo y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con agua, el sólido se retiró por filtración y los dos sólidos aislados se combinaron y se secaron a vacío produciendo el compuesto del título, 2,3 g

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,70 - 1,92 (m, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,27 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,65 (m, 2H). EM IQPA+ m/z 315 $[MH]^+$

Preparación 215

5,7-dicloro-1-[(2S)-2-metoxipropil]-1H-pirazol-[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo

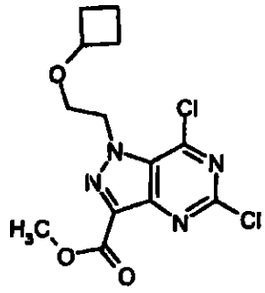


Se añadió oxicloruro de fósforo (3,46 ml, 37,2 mmoles) a una solución del compuesto de la preparación 209 (700 mg, 2,48 mmoles) y cloruro de tetraetilamonio hidrato (616 mg, 3,72 mmoles) en acetonitrilo (8 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas La mezcla enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ. 1,30 (d, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,68 (dd, 1H), 4,98 (dd, 1H)

Preparación 216

5,7-dicloro-1-[2-(ciclobutiloxi)etil]-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo

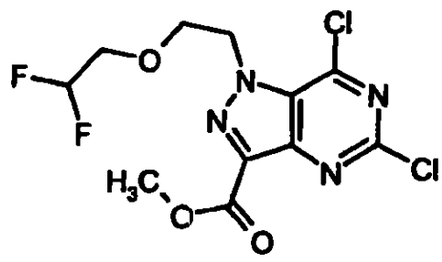


Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (3,4 ml, 19,5 mmoles) a una solución del compuesto de la preparación 210 (2 g, 6,5 mmoles), oxicloruro de fósforo (9,04 ml, 97,3 mmoles) y cloruro de tetraetilamonio (2,15 g, 13,0 mmoles) en acetonitrilo (25 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 18 horas El análisis de TLC mostró material de partida restante, de manera que se añadió más oxicloruro de fósforo (10 ml, 107 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo durante 24 horas adicionales La mezcla enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 100 ml). El producto se disolvió en diclorometano (500 ml), se lavó con agua (3 x 200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando un cartucho de gel de sílice Isolute ® y un gradiente de elución de acetato de etilo . pentano (20 · 80 a 100 . 0) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 1,0 g

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,40 (m, 1H), 1,55 - 1,75 (m, 3H), 2,10 (m, 2H), 3,80 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 5,00 (t, 2H)

Preparación 217

5,7-dicloro-1-[2-(2,2-difluoroetoxi)etil]-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo



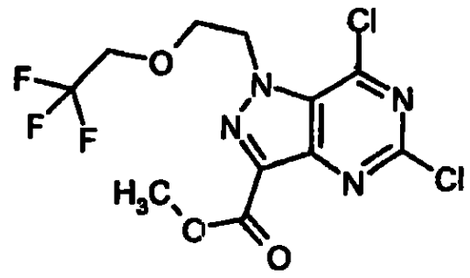
Se añadió por partes oxicloruro de fósforo (14 ml, 148 mmoles) a una solución del compuesto de la preparación 211 (3,13 g, 9,84 mmoles) y cloruro de tetraetilamonio (4,08 g, 2,46 mmoles) en propionitrilo (50 ml) y después la reacción se agitó a reflujo durante 18 horas La mezcla enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x) El sólido residual se trituró con pentano éter (40 ml 10 ml) y el sólido resultante se retiró por filtración Esto se preadsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo pentano (34 66) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 2,69 g

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ. 3,55 (m, 2H), 4,03 (t, 2H), 4,06 (s, 3H), 5,00 (t, 2H), 5,66 (m, 1H).

Microanálisis encontrado· C, 37,14, H, 2,85, N, 15,68 $C_{11}H_{10}Cl_2F_2N_4O_3$ requiere C, 37,20, H, 2,84, N, 15,78%.

Preparación 218

5,7-dicloro-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo



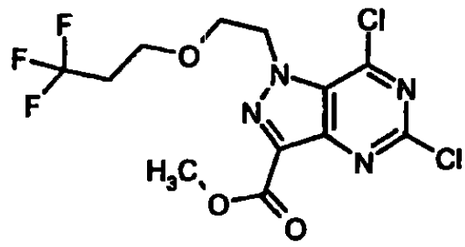
Una mezcla del compuesto de la preparación 212 (10 g, 29,8 mmoles), oxicloruro de fósforo (42 ml, 447 mmoles) y cloruro de tetraetilamonio hidrato (14,8 g, 89,4 mmoles) en propionitrilo (125 ml) se agitó a reflujo durante 8 horas La mezcla enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno El producto se repartió entre diclorometano (600 ml) y agua (500 ml) y se separaron las fases La solución acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 500 ml) y las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml) y salmuera (200 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de acetato de etilo . pentano (33 67 a 50 . 50) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 5,4 g

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3,75 (c, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,15 (t, 2H), 5,05 (t, 2H). EM IQPA+ m/z 373 $[M]^+$

Preparación 219

5,7-dicloro-1-[2-(3,3,3-trifluoropropoxi)etil]-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-

carboxilato de metilo

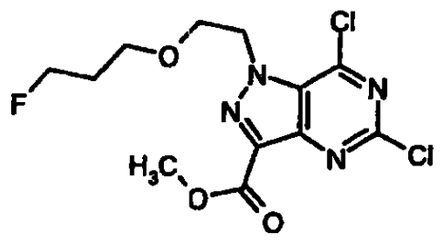


Una mezcla del compuesto de la preparación 213 (3,28 g, 9,37 mmoles), oxicloruro de fósforo (13,1 ml, 140 mmoles) y cloruro de tetraetilamonio hidrato (3,88 g, 23,4 mmoles) en propionitrilo (50 ml) se agitó a reflujo durante 18 horas La mezcla enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno El producto se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml) y se separaron las fases La solución acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 50 ml) y las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con pentano éter, el sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con pentano y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido, 3,2 gramos

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2,20 (m, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,99 (t, 2H) EM+ m/z 387 $[MH]^+$

Preparación 220

5,7-dicloro-1-[2-(3-fluoropropoxi)etil]-1H-pirazol-[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo

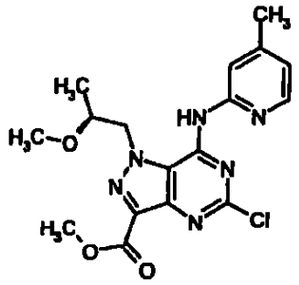


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color crema con 86% de rendimiento, a partir del compuesto de la preparación 214, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 219.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,76 - 86 (m, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,29 (dd, 1H), 4,42 (dd, 1H), 5,01 (t, 2H) EM IQPA+ m/z 351 $[MH]^+$

Preparación 221

5-cloro-1-[(2S)-2-metoxipropil]-7-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-1H-pirazolo-[4.3-d]pirimidina-3- carboxilato de metilo



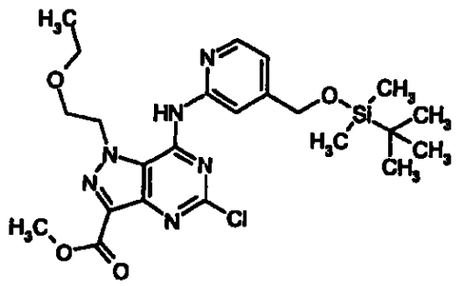
Una solución de 2-amino-4-metilpiridina (850 mg, 7,83 mmoles) en dimetilsulfóxido (7 ml) se calentó hasta 30°C, y se añadió el compuesto dicloro de la preparación 215 (500 mg, 1,56 mmoles) La reacción se agitó durante 2 horas adicionales a 30°c y después se enfrió hasta temperatura ambiente La

mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml) Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), solución de ácido cítrico 1 M (100 ml) después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida El producto se trituró con éter, el sólido se filtró y se secó produciendo el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo, 200 mg.

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,18 (d, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,85 (d, 2H), 7,00 (s a, 1H), 8,20 (s a, 1H) EM IQPA- m/z 389 [MH]$^-$

Preparación 222

7-{[4-({[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)piridin-2-il]amino}-5-cloro-1-(2-etoxietil)-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo



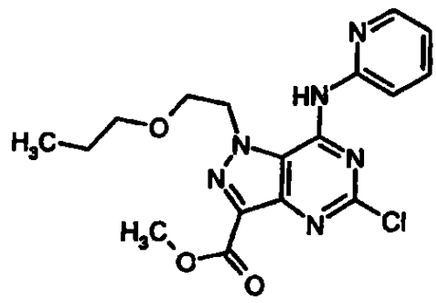
Una mezcla del compuesto dicloro de la preparación 58 (400 mg, 1,25 mmoles) y 4-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)-piridin-2-ilamina (documento WO 2001 017995, prep 8- 5) (746 mg, 3,13 mmoles) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas La mezcla se repartió entre agua (30 ml) y diclorometano (30 ml), se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida El aceite

de color amarillo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre un cartucho de gel de sílice Isolute ® usando un gradiente de elución de acetato de etilo pentano (0 . 100 a 70 30) produciendo el compuesto del título, 229 mg

^{1}H RMN (MeOD-D_6, 400 MHz) δ 0,06 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 0,99 (t, 3H), 3,48 (c, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 4,88 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), EM EP+ m/z 521 $[MH]^+$

Preparación 223

5-Cloro-1-(2-propoxietil)-7-(piridin-2-ilamino)-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo

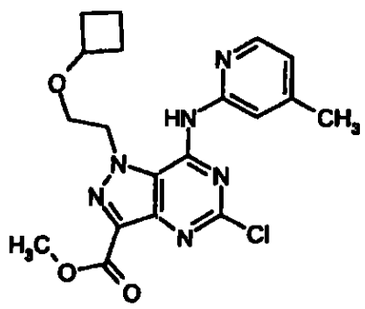


Una mezcla del compuesto dicloro de la preparación 57 (1,33 g, 4 mmoles) y 2-aminopiridina (1,88 g, 20 mmoles) en diclorometano (16 ml) se agitó a 35ºC durante 18 horas La reacción se diluyó con diclorometano (200 ml), la mezcla se lavó con solución de ácido cítrico 1 M (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, 1,48 g.

^{1}H RMN (DMSO-D_6 + 1 gota de TFA-d, 400 MHz) δ 0,80 (t, 3H), 1,38 (m, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,94 (t, 2H), 7,20 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,38 (d, 1H). EM IQPA+ m/z 391 $[MH]^+$

Preparación 224

5-Cloro-1-[2-(ciclobutoxi)etil]-7-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidina-3- carboxilato de metilo



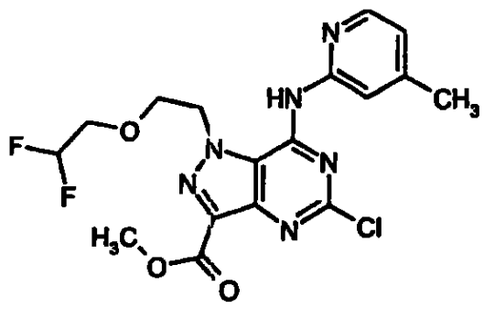
Una mezcla del compuesto dicloro de la preparación 216 (1,0 g, 2,90 mmoles) y 2-amino-4-picolina (1,57 g, 14,53 mmoles) en diclorometano (12 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se repartió entre diclorometano (250 ml) y solución de ácido cítrico 1 M (100 ml) y las fases se separaron La fase orgánica se lavó otra vez con solución de ácido cítrico 1 M (100 m), agua (100 ml), y salmuera (20 ml) después se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida El producto se suspendió en éter (50 ml), se sonicó la mezcla, después se filtró y el sólido se secó a vacío produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, 618 mg

^{1}H RMN (DMSO-D_6 + TFA-d, 400 MHz) δ 1,35 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 3,90 (m, 4H), 4,95 (t, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,30 (d, 1H)

EM IQPA+ m/z 417 $[MH]^+$

Preparación 225

5-cloro-1-[2-(2,2-difluoroetoxi)etil]-7[(4-metilpiridin-2-il)amino]-1H-pirazol-[4.3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo



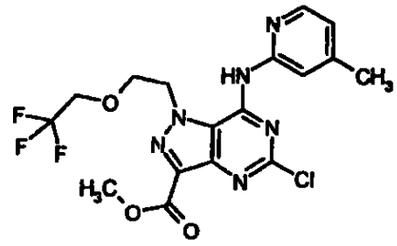
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo con 56% de rendimiento, a partir del compuesto cloro de la preparación 217 y 2-amino-4-picolina (1,62 g, 15 mmoles) siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 224

^{1}H RMN (DMSO-D_6 + 1 gota de TFA-d, 400 MHz) δ. 2,40 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,00 (t, 2H), 5,05 (t, 2H), 6,00 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,24 (d, 1H).

Preparación 226

5-Cloro-7-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1H-

pirazolo[4.3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo



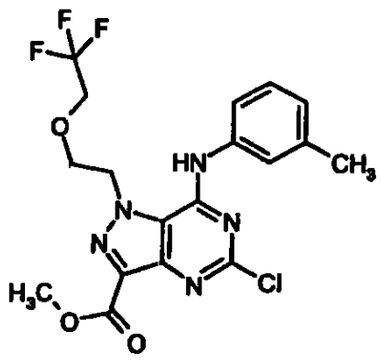
Una mezcla del compuesto cloro de la preparación 218 (5,6 g, 14,9 mmoles) y 2-amino-4-picolina (4,85 g, 44,8 mmoles) en acetonitrilo (60 ml) se agitó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con solución acuosa de ácido cítrico al 10% (33,6 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después la mezcla se enfrió en hielo durante 30 minutos, el precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con una solución enfriada en hielo de acetonitrilo agua (50 · 50 en volumen, 37 ml) y agua enfriada en hielo (19 ml) Después el sólido se secó a vacío produciendo el compuesto del título, 5,05 g

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ: 2,38 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,00 (m, 4H), 5,02 (s a, 2H), 6,85 (s a, 1H), 7,64 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H)

EM EP+ m/z 445 $[MH]^+$

Preparación 227

5-Cloro-7-[(3-metilfenil)amino]-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1H-pirazolo[4.3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo



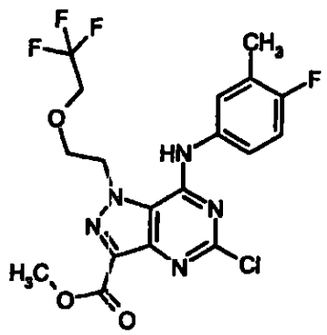
Una mezcla del compuesto cloro de la preparación 218 (746 mg, 2 mmoles) y 3-metilanilina (650 µl, 6 mmoles) en dimetilsulfóxido (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas La mezcla se repartió entre diclorometano (200 ml) y agua (50 ml) y las fases se separaron La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M (20 ml) y agua (2 x 50 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 880 mg

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ. 2,38 (s, 3H), 3,98 (c, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,30 (t, 2H), 4,90 (t, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,45 (s, 1H)

EM IQPA+ m/z 444 $[MH]^+$

Preparación 228

5-cloro-7[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo



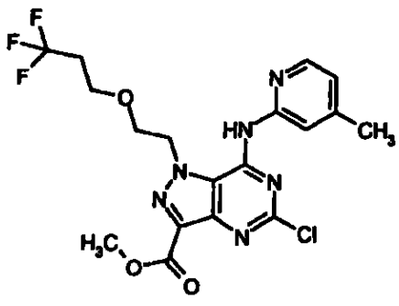
El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto cloro de la preparación 218 y 4-fluoro-3-metilamina, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 227

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2,30 (s, 3H), 3,98 (c, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,27 (t, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 8,36 (s, 1H).

EM IQPA+ m/z 462 $[MH]^+$

Preparación 229

5-cloro-7[(4-metilpiridin-2-il)amino]-1-[2-(3,3,3-trifluoropropoxi)etil]-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo



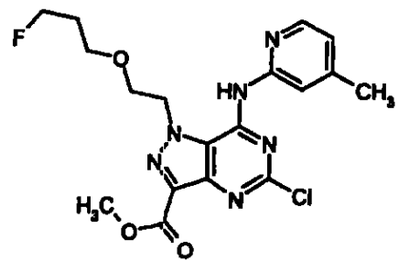
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido con 74% de rendimiento a partir del compuesto de la preparación 219 y 2-amino-4- picolina, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 223

^{1}H RMN (DMSO-D_6 + 1 gota de TFA-d, 400 MHz) δ. 2,41 (s, 3H), 2,44 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,91 (t, 2H), 5,01 (t, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,21 (d, 1H).

EM IQPA+ m/z 459 $[M]^+$

Preparación 230

5-cloro-1-[2-(3-fluoropropoxi)etil]-7-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo



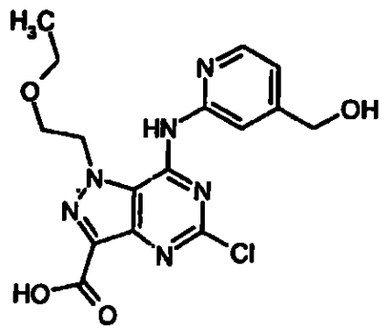
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido con 75% de rendimiento a partir del compuesto de la preparación 220 y 2-amino-4-picolina, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 223

^{1}H RMN (DMSO-D_6 + 1 gota de TFA-d, 400 MHz) δ 1,68 - 1,82 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,49 (t, 2H), 3,85 - 3,89 (m, 5H), 4,21 - 4,36 (m, 2H), 4,99 (t, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,19 (d, 1H).

EM IQPA+ m/z 423 $[M]^+$

Preparación 231

Ácido 5-cloro-1-(2-etoxietil)-7-{[4-(hidroximetil)piridin-2-il]amino}-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico

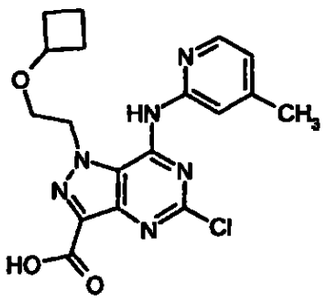


Una solución del compuesto de la preparación 222 (229 mg, 0,44 mmoles) en solución de hidróxido sódico 1 N (2,2 ml) y dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se acidificó hasta pH 4 usando ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con una solución de metanol al 10% en diclorometano Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, 140 mg

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,07 (t, 3H), 3,55 (c, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,65 (t, 2H), 4,99 (s, 2H), 5,60 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 8,29 (m, 1H)

Preparación 232

Ácido 5-cloro-1-[2-(ciclobutiloxi)etil]-7-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico



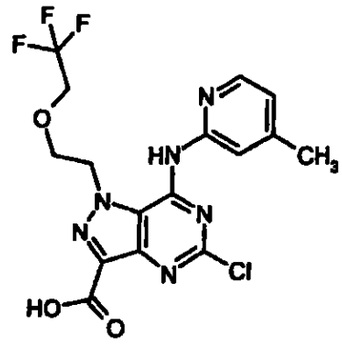
Una solución del éster de la preparación 224 (600 mg, 1,44 mmoles) en dioxano (5 ml) y solución de hidróxido sódico 1 N (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas La solución se concentró a presión reducida y se diluyó con solución de ácido cítrico 1 M (25 ml) El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con éter y se secó a vacío a 50°C produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, 566 mg

^{1}H RMN (DMSO-D_6 + TFA-d, 400 MHz) δ 1,35 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,75 (t, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,79 (t, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,90 (t, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,20 (d, 1H).

EM IQPA+ m/z 403 $[MH]^+$

Preparación 233

Ácido 5-cloro-7-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico

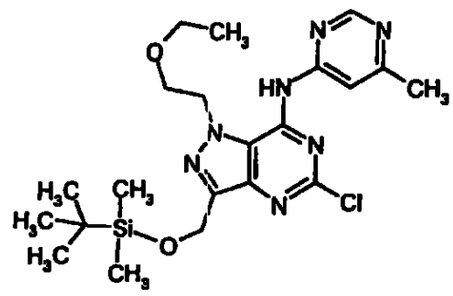


Una mezcla del éster de la preparación 226 (1,2 g, 2,70 mmoles) y solución de hidróxido sódico 1 M (4,1 ml, 4,1 mmoles) en dioxano (17,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (50 ml) La solución se lavó con diclorometano (10 ml) y después se acidificó usando ácido cítrico 1 M El sólido resultante se retiró por filtración y se secó a vacío produciendo el compuesto del título, 925 mg

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ: 2,50 (s, 3H), 3,32 (c, 2H), 4,07 (t, 2H), 5,06 (t, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,13 (d, 1H)

Preparación 234

3-({[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-cloro-1-(2-etoxietil)-N-(6-metilpirimidin-4-il)-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidina-7-amina



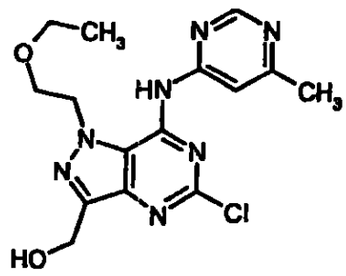
Una solución de 4-amino-6-metilpirimidina (1,13 g, 10,4 mmoles) y bis(trimetilsilil)amiduro de sodio (3,80 g, 20,74 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos Se añadió una solución del compuesto dicloro de la preparación 154 (3,5 g, 8,64 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano y solución saturada de cloruro amónico y las fases se separaron La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida proporcionando un sólido de color rojo El producto se purificó mediante cromatografía en columna usando un cartucho de gel de sílice de Isolute ® y un gradiente de elución de metanol diclorometano (0 : 100 a 3 97) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja, 3,7 g

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ. 0,02 (s, 6H), 0,79 (s, 9H), 1,06 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,53 (c, 2H), 3,82 (t, 2H), 4,71 (t, 2H), 4,89 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,59 (s, 1H)

EM EP+ m/z 478 $[MH]^+$

Preparación 235

{5-Cloro-1-(2-etoxietil)-7-[(6-metilpirimidin-4-il)amino]1H-pirazolo-[4.3-d]pirimidin-3-il}metanol



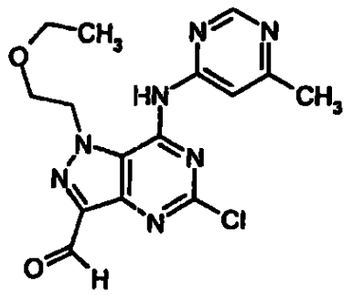
Una mezcla del compuesto de la preparación 234 (3,7 g, 7,75 mmoles) y fluoruro de tetrabutilamonio (23,2 ml, 1 M en tetrahidrofurano, 23,2 mmoles) en tetrahidrofurano (61 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y se separaron las fases La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 50 ml) y las soluciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando un cartucho de gel de sílice de Isolute ® y un gradiente de elución de metanol diclorometano (0 100 a 2 98) proporcionando el compuesto del título, 2,6 g

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,19 (t, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,66 (c, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,84 (t, 2H), 4,90 (s, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,72 (s, 1H)

EM EP+ m/z 364 $[MH]^+$

Preparación 236

5-Cloro-1-(2-etoxietil)-7-[(6-metilpirimidin-4-il)amino]1H-pirazolo-[4.3-d]pirimidina-3-carbaldehído



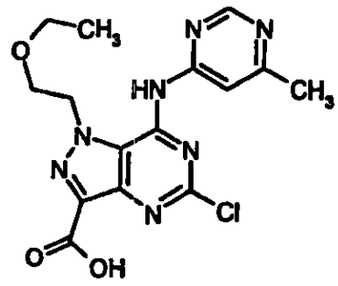
Se añadió por partes peryodinano Dess - Martin (4,56 g, 10,73 mmoles) a una solución enfriada por hielo del alcohol de la preparación 235 (2,6 g, 7,15 mmoles) en diclorometano (150 ml) y la reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales Se añadió gota a gota una solución de tiosulfato de sodio (7,5 g, 30 mmoles) en agua (75 ml), seguido de una solución saturada de bicarbonato sódico (75 ml) y después éter (75 ml) La mezcla se agitó durante 15 minutos, y las fases se separaron La solución acuosa se extrajo con diclorometano adicional (2 x 40 ml) y las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida El sólido de color marrón residual se purificó mediante cromatografía en columna usando un cartucho de gel de sílice de Isolute ® y un gradiente de elución de acetato de etilo pentano (0 100 a 100 0 proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido, 1,66 g

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,25 (t, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,72 (c, 2H), 4,06 (t, 2H), 4,91 (t, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 10,42 (s, 1H)·

EM EP+ m/z 362 $[MH]^+$

Preparación 237

Ácido 5-Cloro-1-(2-etoxietil)-7-[(6-metilpirimidin-4-il)amino]-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico



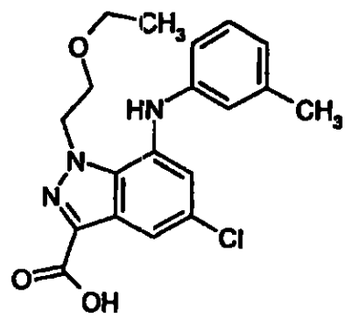
Se añadió 2-metil-2-buteno (160 ml, 0,32 moles) a una solución del aldehído de la preparación 236 (1,66 g, 4,59 mmoles) en t-butanol (300 ml) Una solución de clorito sódico (4,96 g, 55,1 mmoles) y fosfato diácido de sodio (5,07 g, 42,2 mmoles) en agua (60 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (300 ml) y agua (150 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se dejó evaporar y el precipitado resultante se retiró por filtración y se secó a vacío proporcionando el compuesto de título, 1,02 g

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,07 (t, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,90 (t, 2H), 8,02 (s a, 1H), 8,78 (s, 1H).

EM IQPA+ m/z 378 $[MH]^+$

Preparación 238

Ácido 5-Cloro-1-(2-etoxietil)-7-[(3-metilfenil)amino]-1H-indazol-3-carboxílico



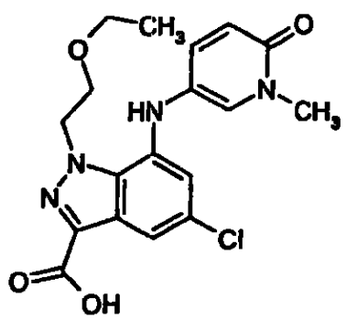
Se agitó una mezcla del éster de la preparación 81 (800 mg, 2,06 mmoles) y una solución de hidróxido sódico 1 N (5 ml, 5 mmoles) en dioxano (3 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con solución de ácido cítrico 1 M y se sonicó la mezcla El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y éter y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 600 mg.

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,00 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,50 (c, 2H), 3,82 (t, 2H), 4,95 (t, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 9,39 (s, 1H)

EM IQPA + m/z 376 $[MH]^+$

Preparación 239

Ácido 5-Cloro-1-(2-etoxietil)-7-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino]-1H-indazol-3-carboxílico



Se añadió por partes el compuesto de la preparación 58 (10,85 g, 34 mmoles) a una solución de 3-amino-1-metil-1,6-dihidropiridin-6-ona (documento EP 677519) (4,6 g, 37 mmoles) y N-etildiisopropilamina (5,92 ml, 34 mmoles) en dimetilsulfóxido (40 ml), y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con agua (600 ml), y el sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío, 10,8 g

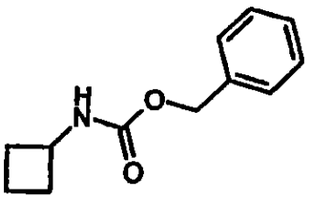
Una porción de este sólido (6,75 g, 16,59 mmoles) se disolvió en dioxano (65 ml) y la solución se trató con hidróxido sódico 1 N (33 ml, 1 M, 33 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas La reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en agua (120 ml), se lavó con diclorometano (15 ml), después se acidificó hasta pH 3 usando ácido cítrico sólido. El precipitado resultante se retiró por filtración, se lavó con agua (3 x 20 ml) y se secó a vacío produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, 6,19 g.

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 3,40 (c, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,79 (t, 2H), 4,92 (t, 2H), 6,49 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,90 (s, 1H)

EM IQPA + m/z 376 $[MH]^+$

Preparación 240

Ciclobutilcarbamato de bencilo



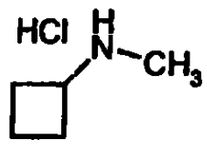
Se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (5,2 ml, 36,4 mmoles) a una solución enfriada por hielo de ciclobutilamina (2 g, 28,1 mmoles) en diclorometano (20 ml), con agitación Se añadió gota a gota trietilamina (4,7 ml, 33,7 mmoles) a la solución enfriada por hielo, y una vez que se completó la adición se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas La reacción se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (x 2), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano como eluyente produciendo el compuesto del título, 3,72 g

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,68 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 7,25 - 7,39 (m, 5H)

EM TSP+ m/z 223,2 $[MH]^+$

Preparación 241

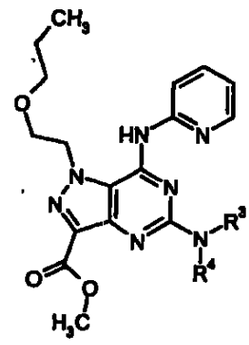
Clorhidrato de N-ciclobutil-N-metilamina



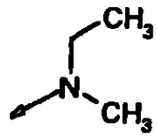
Una solución del compuesto de la preparación 240 (500 mg, 2,43 mmoles) se añadió gota a gota a una solución enfriada por hielo de hidruro de litio y aluminio (12,18 ml, 1 M en tetrahidrofurano, 12,18 mmoles) en tetrahidrofurano (12 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas La mezcla se enfrió hasta 0ºC, se añadieron gota a gota agua (0,46 ml), seguido de solución de hidróxido sódico al 15% (0,46 ml) y finalmente agua adicionalmente (1,4 ml) El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con éter. El filtrado se lavó con agua y se acidificó hasta pH 2 usando ácido clorhídrico 1 M en éter. La solución se dejó evaporar a temperatura ambiente, el aceite residual se disolvió en éter metanólico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida proporcionando el compuesto del título

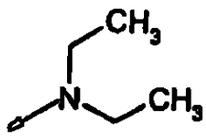
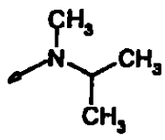
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,78 - 2,04 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 9,60 (s a, 2H)

Preparaciones 242 a 244

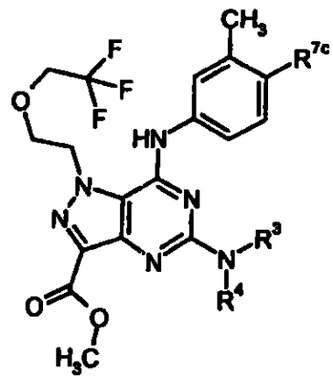


La amina apropiada (HNR^3R^4) (2 mmoles) y fluoruro de cesio (100 mg, 0,67 mmoles) se añadieron a una solución del cloruro de la preparación 233 (260 mg, 0,67 mmoles) en dimetilsulfóxido (2 ml) en un Reactivial ® Después la mezcla de reacción se selló y se calentó a 120ºC durante 18 horas. La solución enfriada se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml) y se separaron las fases Se lavó la fase orgánica con agua (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida Los productos brutos se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano metanol (98 · 2) como eluyente produciendo los compuestos del título

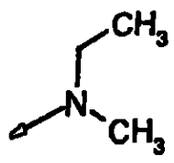
Nº de Prep	-NR^3R^4	Datos
242		^{1}H RMN (DMSO-D_6 + TFAd, 400 MHz) δ: 0,65 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,38 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,33 (t, 2H), 3,64 (c, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,98 (t, 2H), 7,28 (m, 1H), 8,18

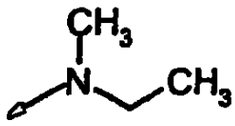
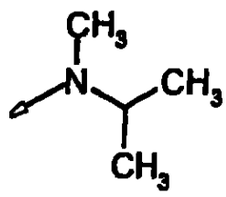
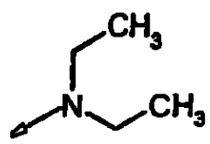
		(m, 2H), 8,36 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 414 $[MH]^+$
243		^{1}H RMN (DMSO-D_6 + TFAd, 400 MHz) δ 0,65 (t, 3H), 1,17 (t, 6H), 1,35 (m, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,84 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,96 (t, 2H), 7,27 (m, 1H), 8,17 (m, 2H), 8,35 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 428 $[MH]^+$
244		^{1}H RMN (DMSO-D_6 + TFAd, 400 MHz) δ 0,65 (t, 3H), 1,18 (d, 6H), 1,36 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,30 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,72 (m, 1H), 4,95 (t, 2H), 7,29 (m, 1H), 8,18 (m, 2H), 8,36 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 428 $[MH]^+$

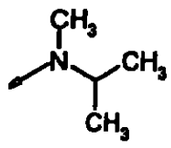
Preparaciones 245 a 249



La amina apropiada (HNR^3R^4) (2 mmoles) se añadió a una solución del cloruro de la preparación 227 ó 228 (296 mg, 0,67 mmoles) y fluoruro de cesio (101 mg, 0,67 mmoles) en dimetilsulfóxido (2,5 ml) en un Reactivial ®. Después la mezcla de reacción se selló y se calentó a 120ºC durante 12 horas La solución enfriada se repartió entre diclorometano (200 ml) y agua (50 ml) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con agua (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida produciendo el compuesto del título

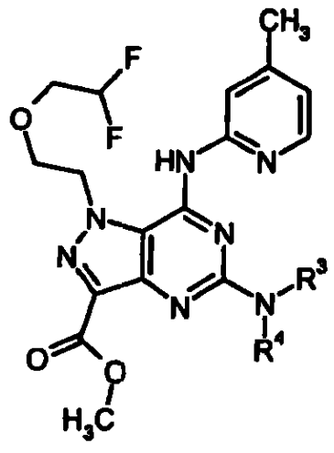
Nº de Prep	$-NR^3R^4$	R^{7C}	Rendimiento / Datos
245		H	96% de goma de color amarillo ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,17 (t, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,66 (c, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,05 (c, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,87 (t, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,55 (s, 1H)

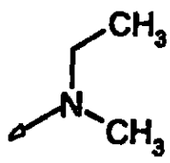
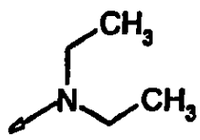
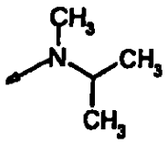
			EM IQPA+ m/z 467 $[MH]^+$
246		F	cuantitativo, goma de color amarillo ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,12 (t, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,66 (c, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,04 (c, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,87 (t, 2H), 7,04 (t, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,58 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 485 $[MH]^+$
247		H	96% de goma de color amarillo ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,20 (d, 6H), 2,34 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,09 (c, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,87 (t, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,55 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 481 $[MH]^+$
248		F	96% de goma de color amarillo ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,08 (t, 6H), 2,28 (s, 3H), 3,66 (c, 4H), 3,96 (s, 3H), 4,04 (c, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,86 (t, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,58 (s, 1H). EM IQPA+ m/z 499 $[MH]^+$

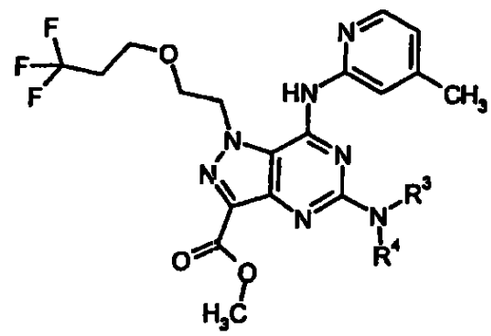
249		F	93% de goma de color amarillo ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,18 (d, 6H), 2,26 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,02 (c, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,87 (t, 2H), 5,04 (m, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,55 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 499 $[MH]^+$

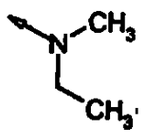
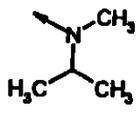
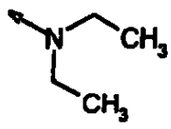
Preparaciones 250 a 258

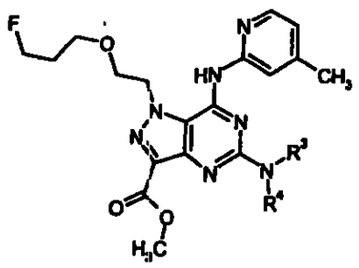
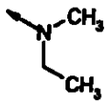
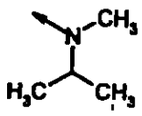
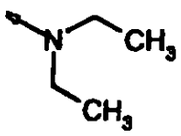
Los compuestos de las fórmulas generales mostradas en la tabla más adelante se prepararon usando el procedimiento descrito para las preparaciones 245 a 249, a partir del compuesto de las preparaciones 225, 229 y 230 y las aminas HNR^3R^4 apropiadas.



Nº de Prep	-NR^3R^4	Datos
250		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,27 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,10 (t, 2H), 4,80 (m, 2H), 6,00 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,25 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 450 $[MH]^+$
251		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,25 (t, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,75 (m, 6H), 3,95 (s, 3H), 4,10 (t, 2H), 4,82 (m, 2H), 6,00 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,30 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 464 $[MH]^+$
252		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,24 (d, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,08 (t, 2H), 4,80 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,20 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 464 $[MH]^+$



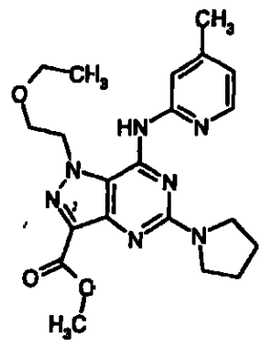
253		^{1}H RMN (DMSO-D_6 + TFAd, 400 MHz) δ 1,12 (t, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,37 - 2,50 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,89 - 3,91 (m, 5H), 5,00 (t, 2H), 7,19 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,25 (d, 1H). EM IQPA+ m/z 482 $[MH]^+$
254		^{1}H RMN (DMSO-D_6 + TFAd, 400 MHz) δ 1,20 (d, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,37 - 2,50 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,89 - 3,91 (m, 5H), 4,70 - 4,78 (m, 1H), 4,99 (t, 2H), 7,18 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,25 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 496 $[MH]^+$
255		^{1}H RMN (DMSO-D_6 + TFAd, 400 MHz) δ 1,21 (t, 6H), 2,35 - 2,50 (m, 5H), 3,60 (t, 2H), 3,65 (c, 4H), 3,90 (s, 3H), 4,99 (t, 2H), 7,19 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,25 (d, 1H)

		EM IQPA+ m/z 496 $[MH]^+$
		
256		^{1}H RMN (DMSO-D_6 + TFAd, 400 MHz) δ. 1,12 (t, 3H), 1,67 - 1,80 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 3,65 (c, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,23 - 4,38 (m, 2H), 4,98 (t, 2H), 7,18 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,25 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 446 $[MH]^+$
257		^{1}H RMN (DMSO-D_6 + TFAd, 400 MHz) δ 1,20 (d, 6H), 1,69 - 1,78 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,23 - 4,38 (m, 2H), 4,98 (t, 2H), 4,69 - 4,76 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,24 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 460 $[MH]^+$
258		^{1}H RMN (DMSO-D_6 + TFAd, 400 MHz) δ· 1,20 (t, 6H), 1,68 - 1,80 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 3,65 (c, 4H), 3,87 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,24 - 4,39 (m, 2H), 4,97 (t, 2H), 7,18 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,25 (d, 1H)

		EM IQPA+ m/z 460 $[MH]^+$

Preparación 259

1-(2-etoxietil)-7-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-5-pirrolidin-1-il-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo



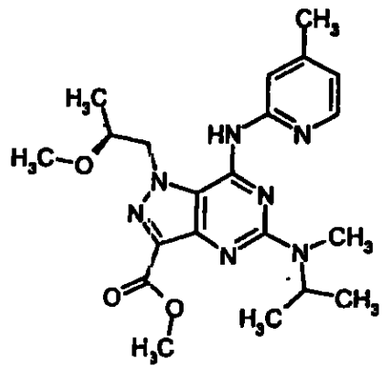
El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo, a partir del cloruro de la preparación 72 y pirrolidina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 245 - 249, excepto que se añadieron a la reacción 5 eq de N-etildiisopropilamina, y el producto se purificó mediante cromatografía en columna usando un cartucho de gel de sílice de Isolute ® y diclorometano metanol : amoníaco 0,88 (100 0 0 a 95 5 0,5) como eluyente

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,05 (t, 3H), 2,02 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 3,60 (c, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,90 (m, 5H), 4,80 (t, 2H), 6,95 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,50 (s, 1H)

EM IQPA+ m/z 426 $[MH]^+$

Preparación 260

5-[isopropil(metil)amino]-1-[(2S)-2-metoxipropil]-7-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo



Una mezcla del cloruro de la preparación 221 (110 mg, 0,28 mmoles), N-etildiisopropilamina (0,25 ml, 1,40 mmoles), N-metilisopropilamina (0,15 ml, 1,40 mmoles) y fluoruro de tetraetilamonio (37 mg, 0,28 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml) se calentó en un Reactivial ® a 120°C durante 18 horas. La mezcla enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (50 mL) y agua (50 ml) y se separaron las fases La fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional (50 ml), y las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El producto broto se purificó mediante cromatografía en columna usando un cartucho de gel de sílice de

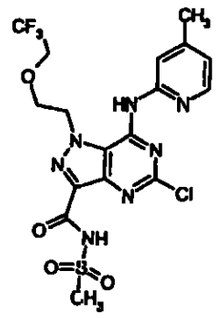
Isolute ® usando como eluyente diclorometano proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo, 43 mg

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,21 (m, 6H), 1,28 (d, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,98 (m, 4H), 4,50 - 4,70 (m, 2H), 5,17 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 8,18 (m, 2H).

EM IQPA+ m/z 428 $[MH]^+$

Preparación 261

5-cloro-7-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-N-(metilsulfonil)-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1H- pirazolo-[4,3-d]pirimidina-3-carboxamida



Una mezcla del ácido de la preparación 233 (300 mg, 0,70 mmoles), metanosulfonamida (87 mg, 0,91 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (175 mg, 0,91 mmoles) y 4-dimetilamino piridina (102 mg, 0,91 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El análisis de TLC mostró que

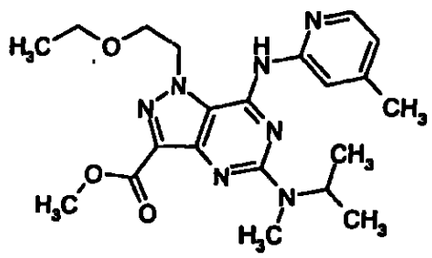
quedaba material de partida, de manera que se añadieron adicionalmente metanosulfonamida (43 mg, 0,45 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (87 mg, 0,45 mmoles) y 4-dimetilamino piridina (51 mg, 0,45 mmoles) y la mezcla se agitó durante 4 horas adicionales La mezcla se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml) y se separaron las fases La solución orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N (5 ml) y agua (3 x 50 ml) se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida, proporcionando el compuesto del título, 100 mg

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 2,42 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 4,02 (c, 2H), 4,17 (t, 2H), 5,07 (t, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,18 (d, 1H)

EM EP- m/z 506 $[M - H]^-$

Ejemplo 1

1-(2-etoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo



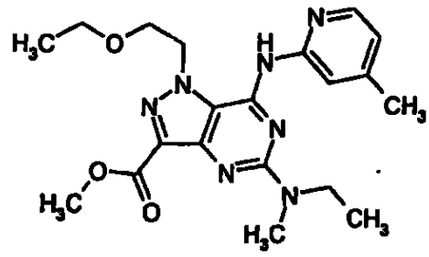
El compuesto cloro de la preparación 72 (130 mg, 0,33 mmoles) se disolvió en dimetilsulfóxido (1 ml) y la solución se trató con fluoruro de tetraetilamonio (50 mg, 0,33 mmoles) y N-metilisopropilamina (104 µl, 1,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó en un Reactivial ™ a 120°C durante 18 horas antes de que se dejara enfriar y se concentró a vacío El residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano metanol 100 · 0 a 97 3 produciendo el producto del título.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,18 (t, 3H), 1,24 (s, 6H), 2,40 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,60 (c, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,80 (t, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,37 (d, 1H).

EM IQPA+ m/z 428 $[MH]^+$

Ejemplo 2

1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo

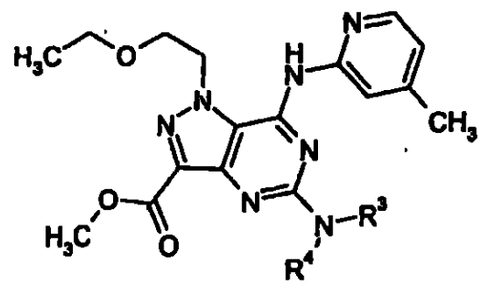


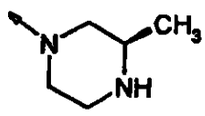
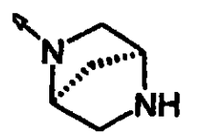
El compuesto cloro de la preparación 72 (130 mg, 0,33 mmoles) se disolvió en dimetilsulfóxido (1 ml) y la solución se trató con fluoruro de tetraetilamonio (50 mg, 0,33 mmoles) y N-metiletilamina (86 µl, 1,0 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un Reactivial ™ a 110°C durante 18 horas y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano · metanol 100 0 a 90 · 10 produciendo el producto del título.

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,10 (t, 3H), 1,25 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,60 (c, 2H), 3,78 (c, 2H), 3,86 (m, 5H), 4,80 (t, 2H), 6,93 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,32 (s, 1H)

EM IQPA + m/z 414 $[MH]^+$

Los siguientes compuestos, de la fórmula general mostrada más adelante, se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 2 usando la amina HNR^3R^4 apropiada



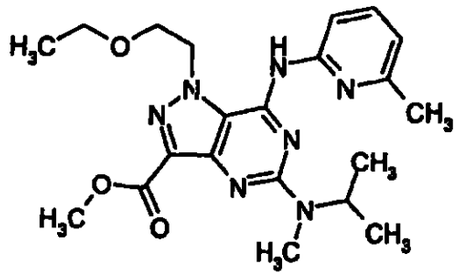
Nº	-NR^3R^4	Datos
3		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,13 (t, 3H), 1,18 (d, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 3,03 (m. 2H), 3,42 (c, 2H), 3,94 (m, 5H), 4,64 (m, 2H), 4,80 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 8,18 (m, 2H). EM IQPA+ m/z 455 $[MH]^+$
4		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,08 (t, 3H), 1,84 (d, 1H), 1,96 (d, 1H), 2,40 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 3,60 (m. 3H), 3,73 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,92 (m, 5H), 4,82 (m, 2H), 4,97 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,30 (m, 1H). EM IQPA+ m/z 453 $[MH]^+$
5	-$N(CH_3)_2$	^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,10 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,24 (s, 6H), 3,40 (c, 2H), 3,83 (m, 5H), 4,77 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,34 (s, 1H). EM IQPA+ m/z 400 $[MH]^+$

El ejemplo 4 se preparó usando (1S,4S)-2,5-diaza-biciclo[2 2 1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butilo (Aldrich Chem) como la amina HNR^3R^4. Antes de purificarse por cromatografía de columna, el producto bruto se disolvió en diclorometano (5 ml) y la solución se trató con ácido

trifluoroacético (5 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y solución saturada de carbonato ácido de sodio (50 ml) Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío

Ejemplo 6

1-(2-etoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(6-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo- [4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo



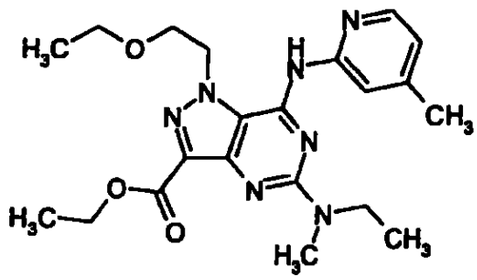
El compuesto cloro de la preparación 93 (200 mg, 0,51 mmoles) se añadió a una solución de N-etildiisopropilamina (440 µl, 2,55 mmoles), isopropilmetilamina (260 µl, 2,55 mmoles) y fluoruro de cesio (77 mg, 0,51 mmoles) en dimetil sulfóxido (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 120ºC en un Reactivial ™ durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se recogió en solución de ácido cítrico 1 M (5 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml) Los extractos orgánicos se combinaron, se

secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío produciendo el producto del título.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ. 1,16 (t, 3H), 1,24 (d, 6H), 2,37 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,62 (c, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,77 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 9,76 (s, 1H).

Ejemplo 7

1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo



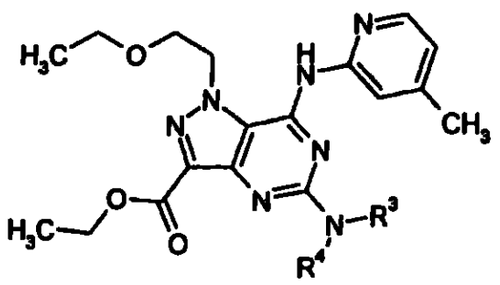
El etil éster de la preparación 175 (100 mg, 0,25 mmoles) se disolvió en dimetil sulfóxido (1 ml) y la solución se trató con N-metiletilamina (78 µl, 0,75 mmoles) y fluoruro de tetraetilamonio (37 mg, 0,25 mmoles). La mezcla de reacción se calentó después hasta 120°C en un Reactivial ™ durante 18 horas antes de que se dejara enfriar La mezcla de reacción se concentró a vacío, el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con

diclorometano . acetonitrilo 100 . 0 a 90 . 10. El producto bruto se repartió entre diclorometano (30 ml) y solución saturada de carbonato ácido de sodio (10 ml) La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano : metanol amoníaco 0,88 95 5 0,5 produciendo el producto del título.

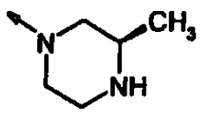
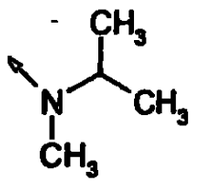
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ. 1,14 (t, 3H), 1,24 (t, 3H), 1,46 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,62 (c, 2H), 3,80 (c, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,52 (c, 2H), 4,78 (t, 2H), 6,82 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,75 (m, 1H)

EM IQPA+ m/z 428 $[MH]^+$

Los siguientes compuestos de la fórmula general mostrada más adelante, se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 7 usando la amina apropiada HNR^3R^4



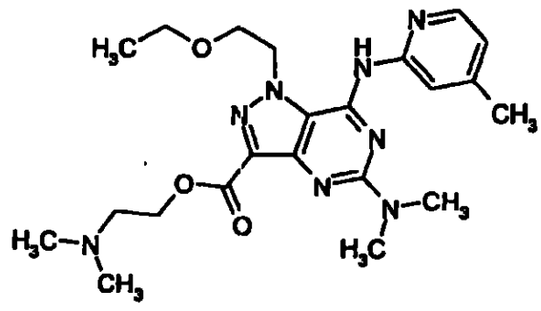
Nº	-NR^3R^4	Datos

8		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ. 1,12 (t, 3H), 1,14 (d, 3H), 1,42 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,84 (m, 2H). 3,04 (m, 2H), 3,62 (c, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,43 (c, 2H), 4,64 (m, 2H), 4,80 (t, 2H), 6,96 (d, 1H), 8,14 (m, 2H) EM IQPA+ m/z 469 $[MH]^+$
9		^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,05 (t, 3H), 1,30 (m, 6H), 1,48 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,55 (c, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,50 (c, 2H), 4,95 (m, 3H), 6,96 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,33 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 442 $[MH]^+$

- Ejemplo 9 - Este compuesto se aisló sin purificación por cromatografía en columna

Ejemplo 10

5-dimetilamino-1-(2-etoxietil)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo



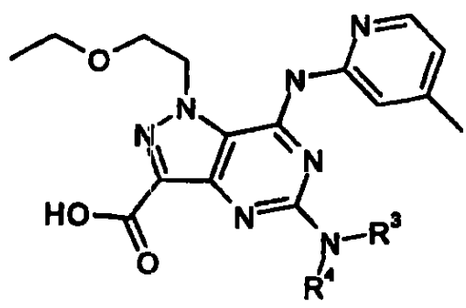
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo7, usando el éster de la preparación 176 y una solución 2 M de dimetilamina en metanol.

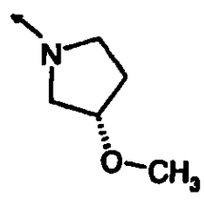
^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,10 (t, 3H), 2,38 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,84 (t, 2H), 3,26 (s, 6H), 3,60 (c, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,52 (t, 2H), 4,80 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,34 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 457 $[MH]^+$

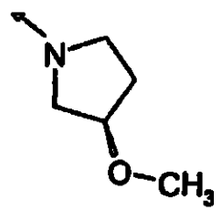
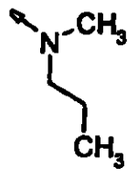
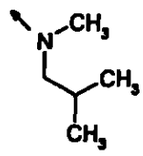
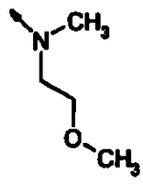
Ejemplos 11 a 41

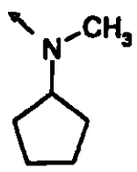
El precursor monocloro apropiado (1 eq) se disolvió en dimetil sulfóxido (1 - 2 ml $mmol^{-1}$) y la solución se trató con la amina apropiada HNR^3R^4 (3 eq)y N-etildiisopropilamina (3 eq). La mezcla de reacción de agitó después a 120° durante 18 horas, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y la fase orgánica se lavó con solución de ácido cítrico (20 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 eluyendo con diclorometano . metanol 100 0 a 94 . 6 produciendo el producto deseado

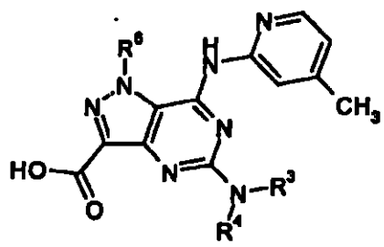
Se usaron los precursores monocloro de las preparaciones 135, 136, 137, 140, 141, 142, 143, 144, 146, 147, 148, 149, 170 y 171

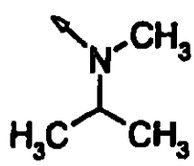
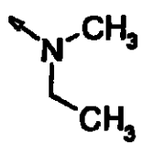


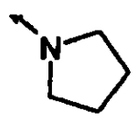
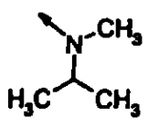
Ej	-NR^3R^4	Datos
11	-$N(CH_2CH_3)_2$	^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,18 (t, 3H), 1,35 (t, 6H), 2,45 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,98 (m, 2H), 4,90 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 8,10 (m, 2H). EM IQPA- m/z 412 $[M - H]^-$
12		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,10 (t, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,58 (m, 2H) 3,80 (m, 4H), 3,98 (t, 2H), 4,18 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 7,05 (m, 1H), 8,18 (m, 2H). EM IQPA- m/z 440 $[M - H]^-$

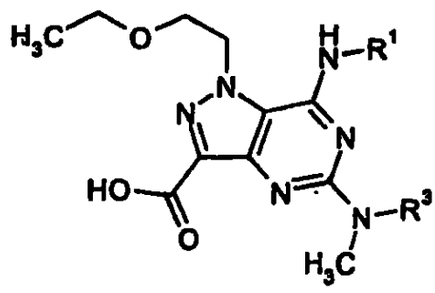
13		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,10 (t, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,58 (m, 2H) 3,80 (m, 4H), 3,98 (t, 2H), 4,18 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 7,05 (m, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,15 (d, 1H) EM IQPA- m/z 440 $[M - H]^-$
14		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,00 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,18 (s, 6H), 3,50 (m, 2H), 3,85 (t, 2H), 4,90 (m, 2H) 7,10 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,25 (m, 1H). EM IQPA- m/z 384 $[M - H]^-$
15		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ: 0,81 (t, 3H), 1,05 (t, 3H), 1,60 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,45 - 3,60 (m, 4H), 3,83 (t, 2H), 4,74 (t, 2H), 6,93 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 9,73 (m, 1H). EM IQPA+ m/z 414 $[MH]^+$
16		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 0,82 (d, 6H), 1,04 (t, 3H), 2,06 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,73 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 9,70 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 428 $[MH]^+$
17		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,12 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 4,88 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,16 (m, 1H). EM IQPA- m/z 428 $[M - H]^-$

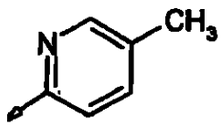
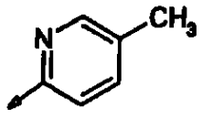
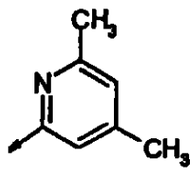
18		^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ. 1,04 (t, 3H), 1,15 - 1,85 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,52 (c, 2H), 3,84 (t, 2H), 4,75 (t, 2H), 5,13 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 9,72 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 440 $[MH]^+$

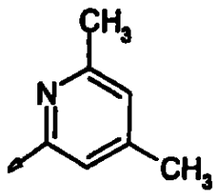
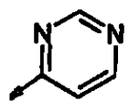
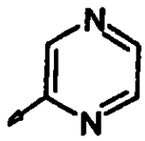
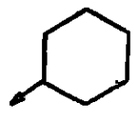


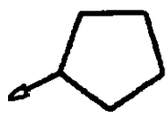
Ej	-NR^3R^4	R^6	Datos
19		-$(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$	^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,77 (t, 3H), 1,24 (s, 6H), 1,59 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 4,80 (m, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,25 (m, 1H) EM EP+ m/z 450 $[MNa]^+$
20		-$(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$	^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,74 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,49 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 8,21 (d,

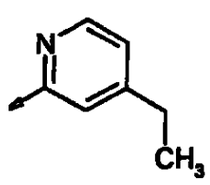
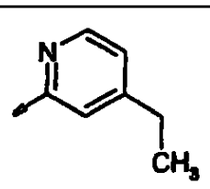
			1H), 8,29 (m, 1H). EM IQPA+ m/z 426 $[MH]^+$
21		$-(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ· 0,74 (t, 3H), 1,49 (m, 2H), 2,12 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,95 (m, 2H), 4,85 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 8,17 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 428 $[MH]^+$
22		$-(CH_2)_2OCH_3$	^1H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,24 (d, 6H), 2,37 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 4,77 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 9,80 (m, 1H). EM IQPA- m/z 398 $[M - H]^-$
23	$-N(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2OCH_3$	^1H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ· 2,34 (s, 3H), 3,12 (s, 6H), 3,31 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 4,78 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,20 (d, 1H). EM IQPA$^+$ m/z 372 $[M - H]^+$

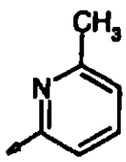
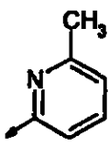
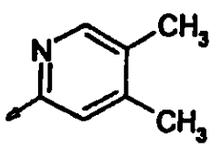
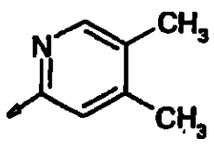


Ej	R^1	R^3	Datos
24		$-CH_3$	^1H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,06 (t, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,13 (s, 6H), 3,51 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 4,72 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 8,16 (m, 2H), 9,65 (m, 1H) EM EP- m/z 384 $[M - H]^-$
25		$-CH(CH_3)_2$	^1H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ· 1,10 (t, 3H), 1,18 (d, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,58 (c, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,77 (m, 2H), 4,99 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,19 (m, 1H). EM IQPA- m/z 412 $[M - H]^-$
26		$-CH(CH_3)_2$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,11 (t, 3H), 1,30 (d, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 4,90 (m, 2H),

			6,90 (m, 1H), 7,87 (m, 1H) EM EP- m/z 426 $[M - H]^-$
27		$-CH_3$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ· 1,08 (t, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,30 (s, 6H), 3,55 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 4,91 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 7,82 (m, 1H) EM EP^+ m/z 400 $[M - H]^+$
28		$-CH(CH_3)_2$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,22 (t, 3H), 1,26 (d, 6H), 3,10 (s, 3H), 3,67 (c, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,80 (t, 2H), 5,11 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,61 (d, 1H), 9,83 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 401 $[MH]^+$
29		$-CH(CH_3)_2$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,20 (t, 3H), 1,28 (d, 6H), 3,10 (s, 3H), 3,67 (c, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,85 (m, 2H), 5,04 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 8,31 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 9,48 (m, 1H). EM IQPA+ m/z 401 $[MH]^+$
30		$-(CH_2)_2CH_3$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ· 1,00 (t, 3H), 1,16 (t, 3H), 1,32 (m, 1H), 1,47 (m, 4H), 1,74 (m, 3H), 1,88 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 3,28 (s, 3H),

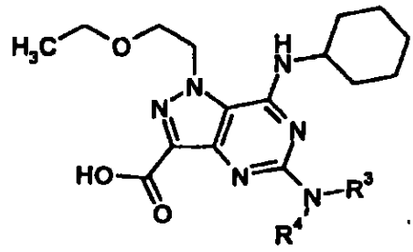
			3,58 (c, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,89 (t, 2H), 4,16 (m, 1H), 4,70 (t, 2H) EM EP+ m/z 405 $[MH]^+$
31		$-CH(CH_3)_2$	^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ· 0,86 (t, 3H), 1,18 (d, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,61 (m, 2H), 7,07 (m, 1H) EM EP+ m/z 413 $[MNa]^+$
32		$-CH(CH_3)_2$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,19 (t, 3H), 1,31 (d, 6H), 1,96 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,57 (c, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,76 (m, 2H), 5,03 (m, 1H) EM EP- m/z 375 $[M - H]^-$
33		$-CH_2$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,19 (t, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 3,32 (s, 6H), 3,57 (c, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,76 (m, 2H) EM EP- m/z 347 $[M - H]^-$

34		$-CH(CH_3)_2$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 0,80 (m, 2H), 0,98 (m, 2H), 1,17 (t, 3H), 1,31 (d, 6H), 3,07 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,52 (c, 2H), 3,86 (m, 2H), 4,70 (m, 2H), 5,10 (m, 1H) EM EP- m/z 361 $[M - H]^-$
35		$-CH_3$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,80 (m, 2H), 0,98 (m, 2H), 1,17 (t, 3H), 3,09 (m, 1H), 3,35 (s, 6H), 3,52 (c, 2H), 3,86 (m, 2H), 4,71 (m, 2H). EM EP- m/z 333 $[M - H]^-$
36		$-CH(CH_3)_2$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,13 (t, 3H), 1,29 (m, 6H), 2,75 (c, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,60 (c, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,88 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,21 (d, 1H) . EM EP- m/z 426 $[M - H]^-$
37		$-CH_3$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,11 (t, 3H), 1,31 (t, 3H), 2,75 (c, 2H), 3,30 (s, 6H), 3,58 (c, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,88 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,20 (d, 1H) . EM EP- m/z 398 $[M - H]^-$

38		$-CH_2CH_3$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,17 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,62 (c, 2H), 3,76 (c, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,88 (t, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 8,02 (d, 1H) . EM EP- m/z 400 $[MH]^-$
39		$-CH_3$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,16 (t, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,29 (s, 6H), 3,60 (c, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,89 (t, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 8,02 (d, 1H) EM EP^+ m/z 386 $[MH]^+$
40		$-CH(CH_3)_2$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,10 (t, 3H), 1,31 (t, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,60 (c, 2H), 3,77 (c, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,88 (t, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,10 (s, 1H) . EM EP^+ m/z 414 $[MH]^+$
41		$-CH_3$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,10 (t, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,58 (c, 2H), 3,94 (c, 2H), 4,85 (t, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,06 (s, 1H) . EM EP+ m/z 400 $[MH]^+$

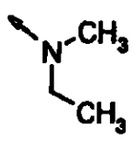
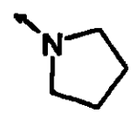
- Los ejemplos 14 y 24 - 31 se realizaron sin N-etildiisopropilamina
- Los ejemplos 38 - 41 se realizaron usando fluoruro de cesio en lugar de N- etildiisopropilamina
- El ejemplo 12 usó la amina de la preparación 4 como la amina HNR^3R^4
- El ejemplo 13 usó la amina de la preparación 3 como la amina HNR^3R^4

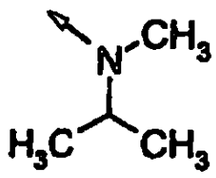
Ejemplos 42 a 48



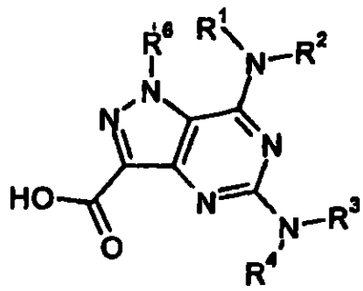
El compuesto monocloro de la preparación 144 (99 mg, 0,27 mmoles) se disolvió en dimetil sulfóxido (3 ml) y la solución se trató con la amina HNR^3R^4 apropiada (1,08 mmoles) La mezcla de reacción se calentó hasta 120ºC durante 18 horas antes de que se dejara enfriar hasta temperatura ambiente La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, salmuera (x 2) y ácido cítrico La fase de diclorometano se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre

gel de sílice eluyendo con diclorometano . metanol 100 : 0 a 85 15. El producto bruto se trituró con éter proporcionando el producto deseado

Ej	$-NR^3R^4$	Datos
42	$-N(CH_3)_2$	^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,16 (t, 3H), 1,30 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,72 (m, 1H), 1,86 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 3,30 (s, 6H), 3,58 (c, 2H), 3,89 (t, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,70 (t, 2H) EM EP+ m/z 375 $[MH]^+$
43		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,16 (t, 3H), 1,29 (t, 4H), 1,48 (m, 4H), 1,73 (m, 1H), 1,86 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,58 (c, 2H), 3,77 (c, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,71 (t, 2H) EM EP+ m/z 389 $[MH]^+$
44		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,16 (t, 3H), 1,31 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,73 (m, 1H), 1,86 (m, 2H), 2,13 (m, 6H), 3,58 (c, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,90 (t, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,71 (t, 2H) EM EP+ m/z 401 $[MH]^+$
45	$-NHCH_2CH_3$	^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,17 (t, 3H), 1,30 (t, 4H), 1,48 (m, 4H), 1,73 (m, 1H), 1,86 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,90 (t, 2H), 4,23 (m,

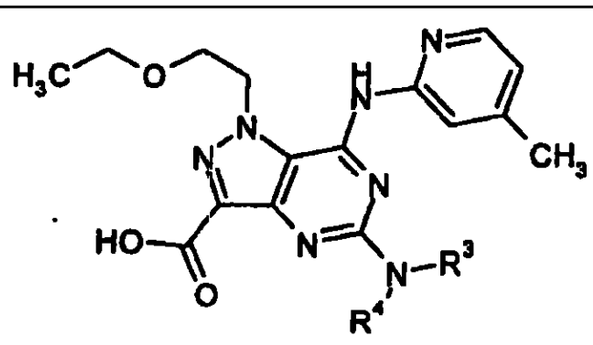
		1H), 4,70 (t, 2H) EM EP+ m/z 375 $[MH]^+$
46		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,16 (t, 3H), 1,30 (d, 7H), 1,48 (m, 4H), 1,72 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,58 (c, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,16 (m, 1H), 4,70 (t, 2H), 4,95 (m, 1H) EM EP+ m/z 403 $[MH]^+$
47	$-N(CH_2CH_3)_2$	^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,16 (t, 3H), 1,32 (t, 7H), 1,48 (m, 4H), 1,72 (m, 1H), 1,86 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 3,58 (c, 2H), 3,72 (c, 4H), 3,90 (t, 2H), 4,17 (m, 1H), 4,71 (t, 2H) EM EP+ m/z 403 $[MH]^+$
48	$-NHCH_3$	^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,15 (t, 3H), 1,32 (m, 1H), 1,47 (m, 4H), 1,72 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,56 (c, 2H), 3,89 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 4,72 (m, 2H) EM EP+ m/z 367 $[MH]^+$

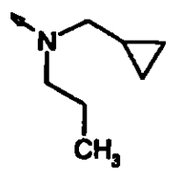
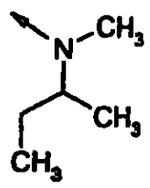
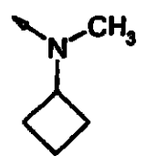
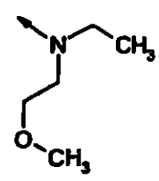
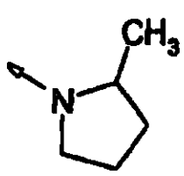
Ejemplos 49 a 74

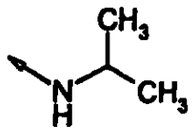
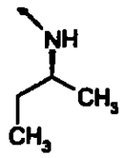
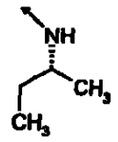


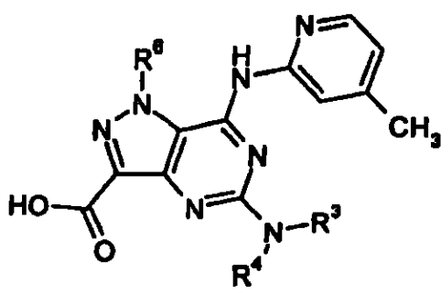
El precursor monocloro apropiado (0,266 mmoles) y fluoruro de tetraetilamonio (39,6 mg, 0,266 mmoles) se disolvieron en dimetil sulfóxido (1,0 ml) y la solución se trató con N-etildiisopropilamina (230 µl, 1,33 mmoles) y una solución de la amina HNR^3R^4 apropiada (1,33 mmoles) y dimetil sulfóxido (500 µl) La mezcla de reacción se colocó en un recipiente sellado y se agitó a 350 rpm a 120ºC durante 18 horas La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con solución de ácido cítrico 1 M y agua. La fase de diclorometano se secó después sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano · metanol 100 . 0 a 90 . 10 produciendo el producto deseado

Se usaron los precursores monocloro de las preparaciones 137, 138, 139, 145, 150, 151, 172, 173 y 174

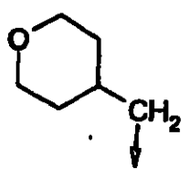
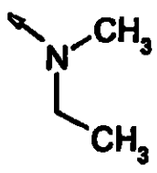
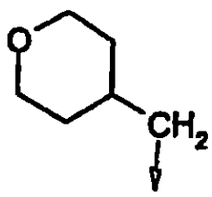
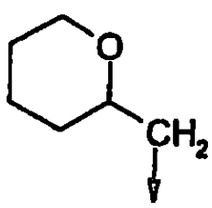
		
Ej	$-NR^3R^4$	Datos

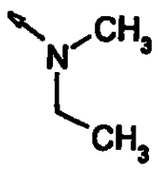
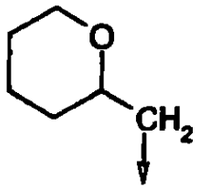
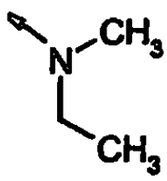
49		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 0,40 (c, 2H), 0,60 (c, 2H), 1,00 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 1,23 (m, 1H), 1,78 (c, 2H), 2,47 (c, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,69 (m, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,88 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 8,16 (m, 2H). EM EP+ m/z 454 $[MH]^+$
50		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 0,93 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,69 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,88 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,17 (d, 1H) EM EP+ m/z 428 $[MH]^+$
51		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,12 (t, 3H), 1,81 (m, 2H), 2,35 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,88 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 8,16 (m, 2H) EM EP+ m/z 426 $[MH]^+$
52		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,13 (t, 3H), 1,34 (t, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,74 - 3,84 (m, 6H), 3,96 (t, 2H), 4,89 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,16 (d, 1H). EM EP+ m/z 444 $[MH]^+$
53		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,12 (t, 3H), 1,39 (d, 3H), 1,87 (m 1H), 2,23 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,60 (m, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,96 (t, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,89 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 8,18 (m, 2H).

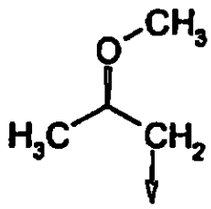
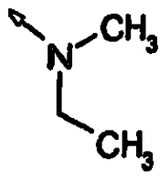
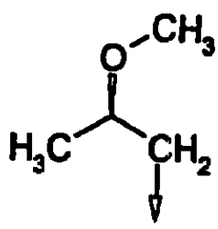
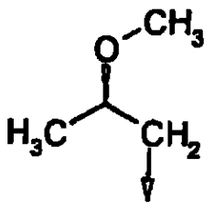
		EM EP+ m/z 426 $[MH]^+$
54		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,11 (t, 3H), 1,35 (d, 6H), 2,54 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,18 (m, 1H), 5,03 (t, 2H), 7,16 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,12 (d, 1H) EM EP+ m/z 400 $[MH]^+$
55		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,00 (t, 3H), 1,10 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,67 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,98 (m, 3H), 5,02 (t, 2H), 7,17 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,13 (d, 1H). EM EP+ m/z 414 $[MH]^+$
56		^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,00 (t, 3H), 1,10 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,67 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,98 (m, 3H), 5,02 (t, 2H), 7,17 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,13 (d, 1H) EM EP+ m/z 414 $[MH]^+$

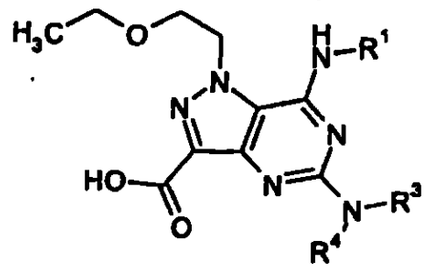
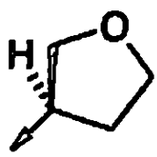
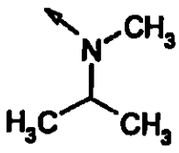
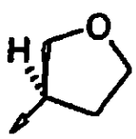
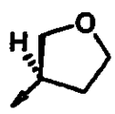
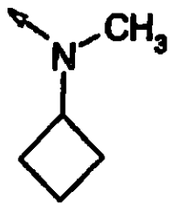


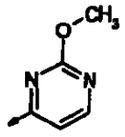
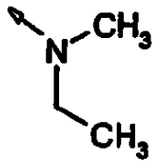
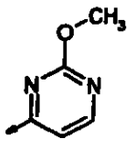
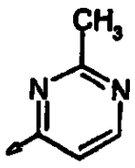
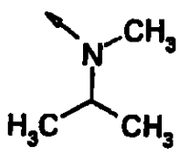
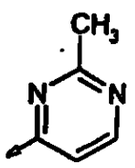
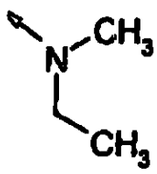
Ej	$-NR^3R^4$	R^6	Datos

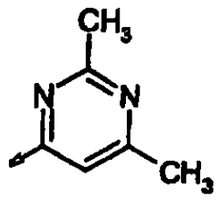
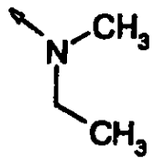
57	$-N(CH_3)_2$		^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,47 (m, 4H), 2,30 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 3,28 (s, 6H), 3,36 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,70 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,10 (d, 1H). EM IQPA+ m/z 412 $[MH]^+$
58			^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,28 (t, 3H), 1,44 (m, 4H), 2,30 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 3,73 (c, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,70 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,08 (d, 1H). EM IQPA+ m/z 426 $[MH]^+$
59	$-N(CH_3)_2$		^1H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,20 (m, 1H), 1,50 (m, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 3,14 (s, 6H), 3,46 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,19 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 412 $[MH]^+$

60			^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ. 1,17 (t, 3H), 1,20 (m, 1H), 1,47 (m, 3H), 1,78 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,20 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 426 $[MH]^+$
61	$-N(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$	^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,06 (m, 6H), 2,42 (s, 3H), 3,27 (s, 6H), 3,67 (m, 1H), 3,94 (t, 2H), 4,82 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 8,17 (m, 2H). EM IQPA+ m/z 400 $[MH]^+$
62		$-(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$	^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,08 (d, 6H), 1,27 (t, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,80 (c, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,85 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 8,20 (m, 2H) EM IQPA+ m/z 414 $[MH]^+$
63	$-NHCH_2CH_3$	$-(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$	^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ: 0,97 (d, 6H), 1,16 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,81 (t, 2H), 4,90 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,22 (d, 1H) EM

			IQPA+ m/z 400 $[MH]^+$
64	$-N(CH_3)_2$		^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,28 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,30 (s, 6H), 3,42 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,18 (m, 1H). EM IQPA+ m/z 386 $[MH]^+$
65			^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,32 (m, 6H), 2,45 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,78 (c, 2H), 4,00 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,20 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 400 $[MH]^+$
66	$-N(CH_2CH_3)_2$		^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,30 (m, 9H), 2,45 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,64 (c, 2H), 4,00 (m, 1H), 4,72 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,19 (m, 1H). EM IQPA+ m/z 414 $[MH]^+$

			
Ej.	R^1	$-NR^3R^4$	Datos
67			^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ: 1,03 (t, 3H), 1,23 (d, 6H), 2,09 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,44 (c, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,84 (m, 2H). EM EP+ m/z 393 $[MH]^+$
68		$-N(CH_2CH_3)_2$	^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,04 (t, 3H), 1,22 (t, 6H), 2,09 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 3,44 (c, 2H), 3,77 (m, 8H), 3,94 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,84 (m, 2H). EM EP+ m/z 393 $[MH]^+$
69			^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,16 (t, 3H), 1,84 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 2,35 (m, 4H), 2,48 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,58 (c, 2H), 3,89 (m, 4H), 4,05 (m, 2H), 4,73 (t, 2H), 4,85 (m,

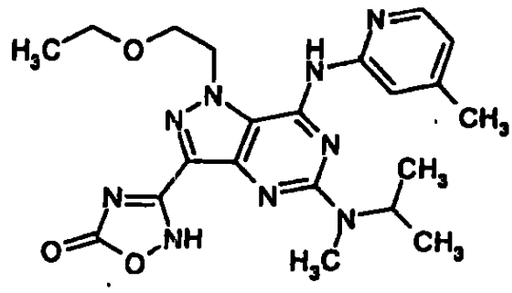
			2H) EM EP+ m/z 405 $[MH]^+$
70			^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ· 1,25 (m, 6H), 3,22 (s, 3H), 3,70 (m, 4H), 3,99 (t, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,80 (t, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,18 (s, 1H). EM IQPA- m/z 415 $[M - H]^-$
71		$-N(CH_3)_2$	^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ· 1,25 (t, 3H), 3,30 (s, 6H), 3,70 (c, 2H), 3,99 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,80 (t, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 10,18 (s, 1H) EM IQPA- m/z 401 $[M - H]^-$
72			^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,24 (t, 3H), 1,28 (d, 6H), 2,60 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,69 (c, 2H), 3,99 (t, 2H), 4,82 (t, 2H), 5,09 (m, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,51 (m, 1H) EM EP- m/z 413 $[M - H]^-$
73			^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,23 (t, 6H), 2,60 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,71 (c, 2H), 3,78 (c, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,81 (t, 2H), 8,11 (d, 1H), 8,51 (m, 1H) EM EP- m/z 399 $[M - H]^-$

74			^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,25 (m, 6H), 2,45 (s, 6H), 3,25 (s, 3H), 3,61 (c, 2H), 3,78 (c, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,90 (t, 2H), 6,99 (d, 1H) EM EP- m/z 413 $[M - H]^-$

- El ejemplo 51 se preparó usando ciclobutilmetilamina (J Med. Chem , 1994, 37, 3482 - 3491) como la amina HNR^3R^4
- Los ejemplos 67, 68 y 69 se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano metanol . ácido acético 90 . 10 1
- Los ejemplos 70 y 71 se prepararon sin el uso de N-etildiisopropilamina

Ejemplo 75

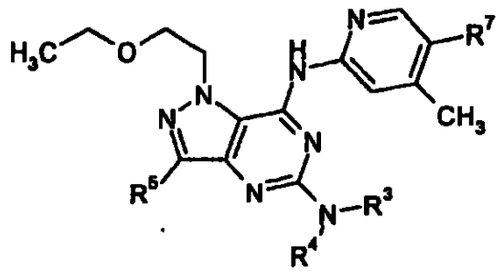
3-[1-(2-etoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona

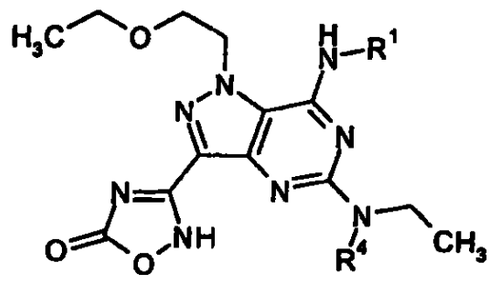


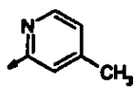
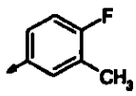
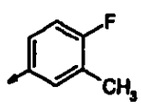
La oxadiazolona de la preparación 183 (50 mg, 0,12 mmoles) se añadió a una solución de metilisopropilamina (44 mg, 0,60 mmoles) y N-etildiisopropilamina (83 µl, 0,60 mmoles) en dimetil sulfóxido (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (15 ml) La fase acuosa se extrajo después con acetato de etilo (2 x 20 ml), se acidificó con solución de ácido acético y se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano metanol ácido acético 100 · 0 0 a 97,5 . 2,5 : 0,25 produciendo el producto del título.

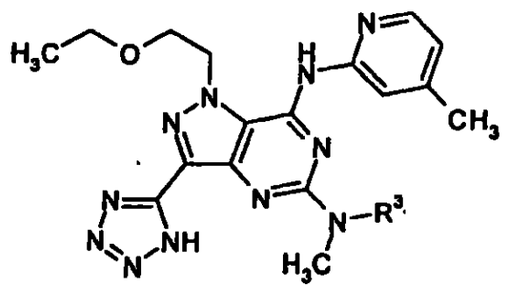
^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,11 (t, 3H), 1,25 (d, 6H), 2,41 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,83 (t, 2H), 5,16 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,25 (m, 1H). EM EP+ m/z 454 $[MH]^+$

Los siguientes compuestos, de la fórmula general mostrada más adelante, se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 75 usando el precursor monocloro de las preparaciones 183, 184 y 185





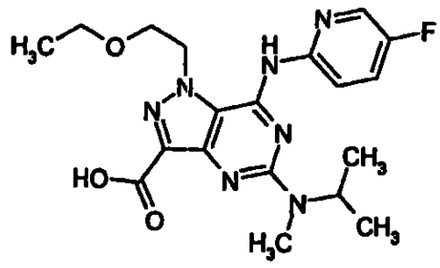
Ej	R^1	R^4	Datos
76		$-CH_3$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,12 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,84 (t, 2H), 6,95 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,31 (m, 1H). EM EP+ m/z 440 $[MH]^+$
77		$-CH_3$	^1H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ· 0,99 (t, 3H), 1,10 (t, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,50 (c, 2H). 3,58 (c, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,84 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 8,87 (s, 1H). EM EP+ m/z 457 $[MH]^+$
78		$-CH_2CH_3$	^1H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ· 1,00 (t, 3H), 1,10 (t, 6H), 2,25 (s, 3H), 3,50 (c, 2H), 3,58 (c, 4H), 3,84 (m, 2H), 4,84 (m, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 8,85 (s, 1H) EM IQPA- m/z 469 $[M - H]^-$



	R^3	
79	$-CH(CH_3)_2$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,13 (t, 3H), 1,25 (d, 6H), 2,42 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 4,84 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,30 (m, 1H) EM EP- m/z 436 $[M - H]^-$
80	$-CH_3$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,13 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,30 (s, 6H), 3,61 (m, 2H), 3,72 (t, 2H), 4,90 (t, 2H), 7,00 (d, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,25 (m, 1H). EM IQPA+ m/z 410 $[MH]^+$

Ejemplo 81

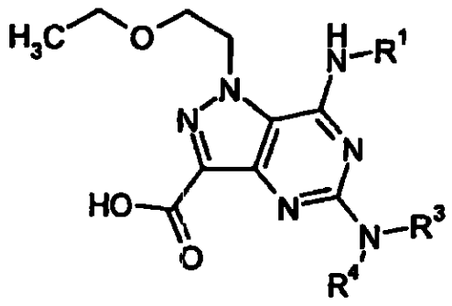
Ácido 1-(2-etoxietil)-7-(5-fluoropiridin-2-ilamino)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico

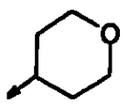
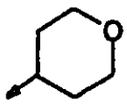
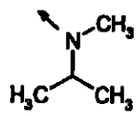
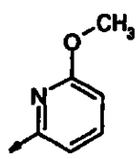
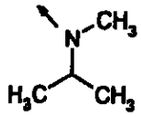


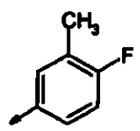
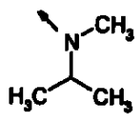
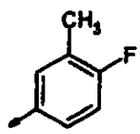
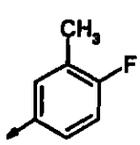
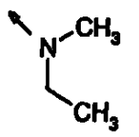
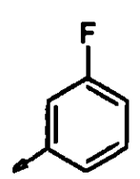
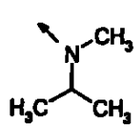
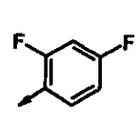
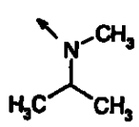
El éster de la preparación 108 (30 mg, 0,07 mmoles) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (105 µl, 0,105 mmoles) se disolvieron en dioxano (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se trató con solución de ácido cítrico 1 M (5 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El producto bruto se trituró con éter y después se filtró produciendo el producto del título en forma de un sólido de color blanco, 27 mg

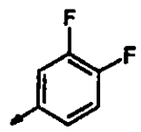
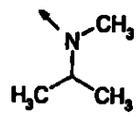
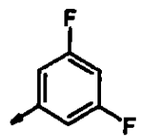
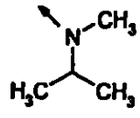
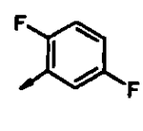
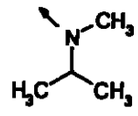
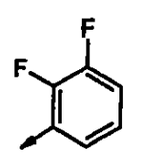
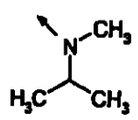
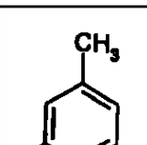
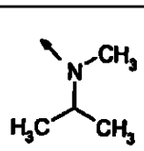
^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,22 (t, 3H), 1,30 (d, 6H), 3,12 (s, 3H), 3,70 (c, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,84 (t, 2H), 5,01 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,31 (d, 1H) EM EP- m/z 416 $[M - H]^-$

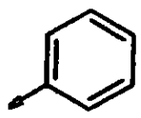
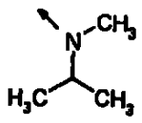
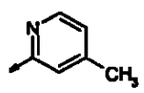
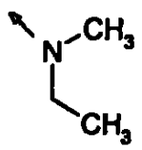
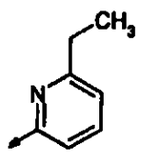
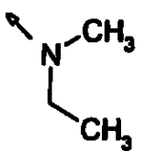
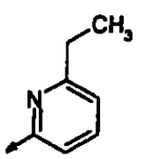
Los siguientes compuestos, de la fórmula general mostrada más adelante, se prepararon mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 81 usando el éster apropiado de las preparaciones 103, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 y el ejemplo 6

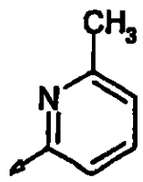
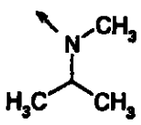
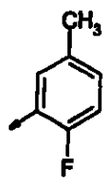
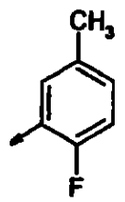
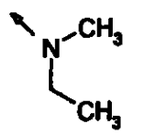
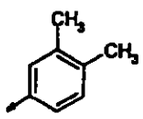
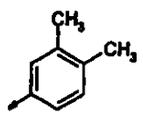
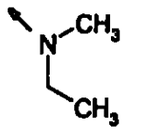


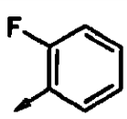
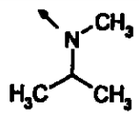
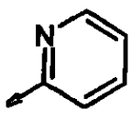
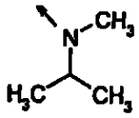
Ej	R^1	$-NR^3R^4$	Datos
82		$-N(CH_3)_2$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ· 1,16 (t, 3H), 1,78 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 3,32 (s, 6H), 3,59 (m, 4H), 3,90 (t, 2H), 4,04 (m, 2H), 4,40 (m, 1H). 4,74 (t, 2H). EM EP- m/z 377 $[M - H]^-$
83			^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,19 (t, 3H), 1,32 (d, 6H), 1,85 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,93 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,89 (t, 2H), 5,01 (m, 1H) EM EP- m/z 405 $[M - H]^-$
84			^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ· 1,15 (t, 3H), 2,40 (d, 6H), 3,05 (s, 3H), 3,65 (c, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,98 (c, 2H), 4,78 (t, 2H), 5,01 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,82 (d, 1H). EM EP- m/z 428 $[M - H]^-$

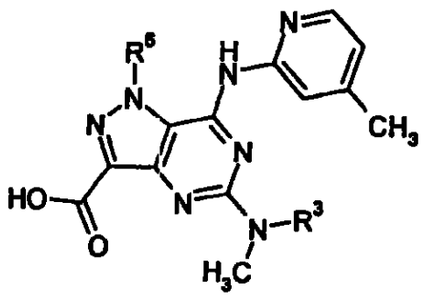
85			^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ· 1,13 (t, 3H), 1,26 (d, 6H), 2,33 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,61 (c, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,88 (t, 2H), 4,90 (m, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,60 (m, 1H) EM EP+ m/z 431 $[MH]^+$
86		-$N(CH_2CH_3)_2$	^{1}H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 1,00 (t, 3H), 1,15 (t, 6H), 2,25 (s, 3H), 3,45 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 3,82 (t, 42H), 4,81 (t, 2H), 7,08 (t, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,70 (m, 1H) EM IQPA- m/z 429 $[M - H]^-$
87			^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ· 1,10 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,60 (c, 2H), 3,70 (c, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,82 (m, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,63 (m, 1H). EM IQPA + m/z 439 $[MNa]^+$
88			^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,15 (t, 3H), 1,31 (d, 6H), 3,17 (s, 3H), 3,64 (c, 2H), 3,99 (t, 2H), 4,89 (m, 1H), 4,96 (t, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), EM EP- m/z 415 $[M - H]^-$
89			^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,10 (m, 9H), 2,98 (s, 3H), 3,62 (c, 2H), 3,95 (m, 2H), 4,78 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 8,15 (m, 1H), 9,01 (s, 1H), EM IQPA - m/z 453 $[M - H]^-$

90			^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,22 (m, 9H), 3,01 (s, 3H), 3,65 (c, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,78 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 9,20 (m, 1H) EM IQPA- m/z 433 $[M - H]^-$
91			^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ. 1,20 (m, 9H), 3,02 (s, 3H), 3,65 (c, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,78 (t, 2H), 4,98 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 9,35 (m, 1H) EM IQPA- m/z 433 $[M - H]^-$
92			^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,18 (t, 3H), 1,28 (m, 6H), 3,05 (s, 3H), 3,62 (c, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,78 (t, 2H), 4,99 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 9,26 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 435 $[MH]^+$
93			^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ. 1,20 (m, 9H), 3,00 (s, 3H), 3,65 (c, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,79 (t, 2H), 4,90 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 9,22 (m, 1H) EM IQPA- m/z 433 $[M - H]^-$
94			^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,15 (t, 3H), 1,30 (d, 6H), 2,42 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,64 (c, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,94 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,57 (s, 1H) EM EP^- m/z 411 $[M - H]^-$

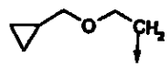
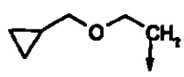
95			^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,15 (t, 3H), 1,23 (d, 6H), 3,05 (s, 3H), 3,65 (c, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,79 (t, 2H), 5,11 (m, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,71 (d, 2H). EM EP- m/z 397 $[M-H]^-$
96			^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,12 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,58 (c, 2H). 3,76 (c, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,82 (t, 2H), 7,02 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,14 (d, 1H). EM IQPA+ m/z 400 $[MH]^+$
97			^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,20 - 1,40 (m, 9H), 2,78 (c, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,70 (m, 4H), 4,00 (t, 2H), 4,81 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 8,10 (d, 1H), 9,85 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 414 $[MH]^+$
98		$-N(CH_3)_2$	^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,30 (m, 6H), 2,78 (c, 2H), 3,25 (s, 6H), 3,70 (c, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 8,10 (d, 1H), 9,90 (m, 1H). EM IQPA+ m/z 400 $[MH]^+$

99			^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,17 (t, 3H), 1,30 (d, 6H), 2,53 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,65 (c, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,89 (t, 2H), 4,96 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,99 (d, 1H) EM EP- m/z 412 $[M - H]^-$
100		$-N(CH_3)_2$	^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,10 (t, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,23 (s, 6H), 3,61 (c, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,85 (t, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,86 (d, 1H) EM EP+ m/z 403 $[MH]^+$
101			^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,11 (t, 3H), 1,20 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,59 (c, 2H), 3,61 (c, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,85 (t, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,84 (d, 1H) EM EP+ m/z 417 $[MH]^+$
102		$-N(CH_3)_2$	^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,12 (t, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,29 (s, 6H), 3,63 (c, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,84 (t, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,53 (s, 1H) EM EP+ m/z 399 $[MH]^+$
103			^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ· 1,02 (t, 3H), 1,16 (t, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,52 (c, 2H), 3,63 (c, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,73 (t, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,43 (m, 1H) EM EP+ m/z 413 $[MH]^+$

104			^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,11 (t, 3H), 1,21 (d, 6H), 3,06 (s, 3H), 3,61 (c, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,83 (m, 1H), 4,85 (t, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,90 (t, 1H) EM EP- m/z 415 $[M - H]^-$
105			^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,17 (t, 3H), 1,31 (d, 6H), 3,13 (s, 3H), 3,66 (c, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,88 (t, 2H), 4,99 (m, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,90 (t, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,35 (d, 1H) EM EP- m/z 398 $[M - H]^-$

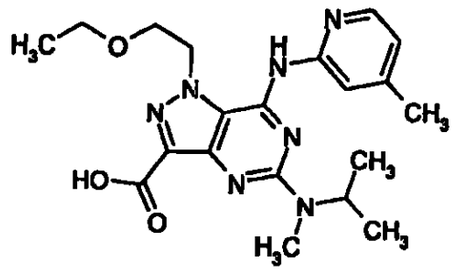


	R^3	R^6	Datos
106	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$	^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,30 (d, 6H), 2,42 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 3,45 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,98 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,20 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 458 $[MH]^+$

107	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2CH(CH_3)OCH_3$	^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,18 (d, 3H), 1,35 (d, 6H), 2,10 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 4,80 - 4,90 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,10 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 428 $[MH]^+$
108	$-CH(CH_3)_2$		^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 0,12 (m, 2H), 0,37 (m, 2H), 1,06 (m, 1H), 1,30 (d, 6H), 2,44 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,44 (d, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,91 (m, 2H), 5,13 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 8,23 (m, 2H). EM EP- m/z 438 $[M - H]^-$
109	$-CH_2CH_3$		^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 0,75 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 0,99 (m, 1H), 1,31 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,38 (d, 2H), 3,79 (c, 2H), 4,01 (m, 2H), 4,89 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 8,19 (m, 2H). EM EP+ m/z 426 $[MH]^+$

Ejemplo 110

Ácido 1-(2-etoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico

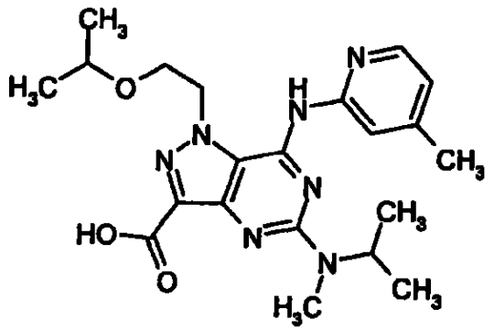


El éster de la preparación 121 (219 mg, 0,51 mmoles) se disolvió en una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (3 ml) en dioxano (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas La mezcla de reacción se diluyó con solución de ácido cítrico 1 M (50 ml) y la mezcla se lavó con diclorometano (3 x 100 ml) Los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano . metanol 100 0 a 92 8 produciendo el producto del título en forma de un aceite de color amarillo, 80 mg (38%)

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,12 (t, 3H), 1,30 (d, 6H), 2,45 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,88 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,18 (d, 1H) EM IQPA$^-$ m/z 412 $[M - H]^-$

Ejemplo 111

Ácido 1-(2-isopropoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico

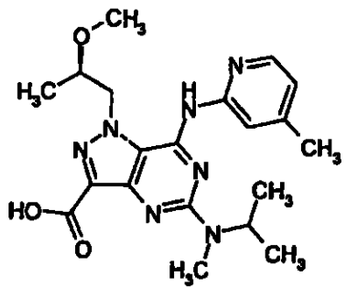


El éster de la preparación 106 (140 mg, 0,32 mmoles) se disolvió en metanol (2 ml) y la solución se trató con solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (640 µl). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de que se concentrara a vacío El residuo se disolvió en agua (20 ml), se lavó con acetato de etilo (10 ml), se acidificó con ácido cítrico y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml) Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano metanol 100 0 a 95 5 El producto se trituró con éter produciendo el producto del título en forma de un sólido de color blanco, 45 mg.

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,10 (d, 6H), 1,32 (d, 6H), 2,42 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,94 (t, 2H), 4,83 (t, 2H), 5,05 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,20 (d, 1H) EM EP+ m/z 428 $[MH]^+$

Ejemplo 112

Ácido (2'R)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-1-(2'-metoxipropil)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico

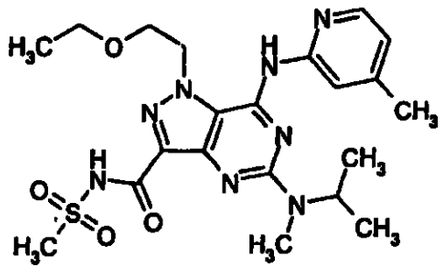


El compuesto el título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 111 usando el éster de la preparación 105

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,32 (m, 9H), 2,44 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,99 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,20 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 414 $[MH]^+$

Ejemplo 113

N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida



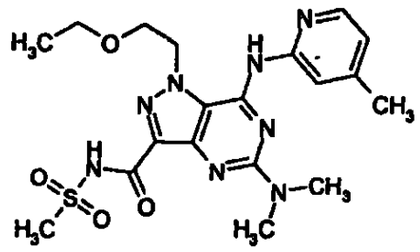
El compuesto de cloro de la preparación 186 (90 mg, 0,20 mmoles), N-metilisopropilamina (73 mg, 1,0 mmoles), N-etildiisopropilamina (170 µl, 1,0 mmoles) y fluoruro de cesio (30 mg, 0,20 mmoles) se disolvieron en dimetil

sulfóxido (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 110°c durante 5 horas La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano metanol 99 1 a 97 : 3. El producto bruto se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y se trató con pentano El precipitado formado se retiró por filtración y se secó a vacío produciendo el producto del título, 42 mg

^{1}H RMN (DMSO-D_6 + CF_3CO_2D, 400 MHz) δ 0,98 (t, 3H), 1,18 (d, 6H), 2,44 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,44 (d, 2H), 3,86 (t, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,94 (t, 2H), 7,18 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,25 (d, 1H) EM EP- m/z 489 $[M - H]^-$

Ejemplo 114

N-[5-(dimetilamino)-1-(2-etoxietil)-7-(4-metilpiridin-2- ilamino)-1H-pirazolo[4.3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida



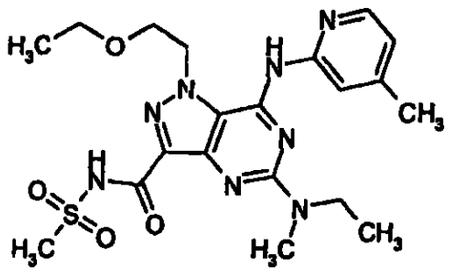
El producto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 113 usando una solución al 33% de dimetilamina en

etanol como la fuente de la amina HNR^3R^4 Se produjeron 55 mg del producto deseado

^1H RMN (DMSO-D_6 + CF_3CO_2D, 400 MHz) δ 0,97 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,20 (s, 6H), 3,40 (s, 3H), 3,44 (d, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,95 (t, 2H), 7,18 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 13,40 (s, 1H). EM EP+ m/z 485 $[MNa]^+$

Ejemplo 115

N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4.3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida



El compuesto de cloro de la preparación 186 (110 mg, 0,24 mmoles), N-metiletilamina (79 mg, 1,2 mmoles), N-etildiisopropilamina (210 µl, 1,20 mmoles) y fluoruro de cesio (37 mg, 0,24 mmoles) se disolvieron en dimetil sulfóxido (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 110°c durante 5 horas en un ReactiVial ™. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y la fase orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 10 ml). Después la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de

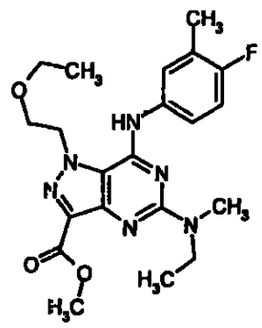
sílice eluyendo con diclorometano metanol 99 1 a 97 3 produciendo el producto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido, 66 mg

Como alternativa, el ejemplo 115 se puede preparar usando el ácido carboxílico del ejemplo 96 El ácido carboxílico del ejemplo 96 (1,0 g, 2,50 mmoles), metanosulfonamida (356 mg, 3,75 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,0 g, 5,2 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (305 mg, 2,5 mmoles) se disolvieron en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas La mezcla de reacción se diluyó con ácido cítrico acuoso al 10% (3 ml) y se separó la fase orgánica, se lavó con agua (3 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío

^{1}H RMN (DMSO-D_6 + CF_3CO_2D, 400 MHz) δ: 0,99 (t, 3H), 1,17 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,44 (d, 2H), 3,66 (d, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,93 (t, 2H), 7,16 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,26 (d, 1H) EM EP- m/z 475 $[M - H]^-$

Ejemplo 116

1-(2-etoxietil)-5-[etil(metil)amino]-7-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo



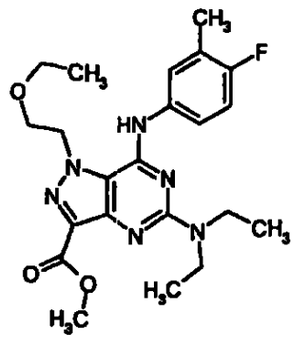
Una mezcla del cloruro de la preparación 92 (200 mg, 0,49 mmoles), N-etilmetilamina (0,084 ml, 0,98 mmoles), y N-etildiisopropilamina (0,17 ml, 0,98 mmoles) en dimetil sulfóxido (2 ml) se calentó en un ReactiVial ™ a 120°C durante 18 horas La mezcla enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (100 ml) y agua (100 ml) y se separaron las fases La solución acuosa se extrajo con diclorometano adicional (50 ml) y las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre un cartucho de gel de sílice Isolute ® usando diclorometano . metanol (100 : 0 a 95 5) como gradiente de elución proporcionado el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco, 70 mg.

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,15 (t, 3H), 1,20 (t, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,60 (c, 2H), 3,70 (c, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,98 (m, 2H), 4,80 (t, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,67 (m, 1H)

EM IQPA+ m/z 431 $[MH]^+$

Ejemplo 117

5-(dietilamino)-1-(2-etoxietil)-7-[(4-fluoro-3-metilfenil)amino]-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo



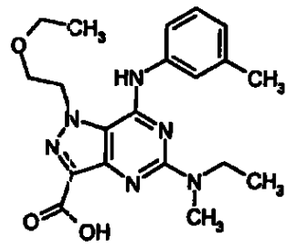
El producto del título se obtuvo en forma de un sólido cristalino de color blanco a partir del compuesto de la preparación 92, después de la recristalización en metanol, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 116

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ. 1,20 (m, 9H), 2,30 (s, 3H), 3,65 (m, 6H), 4,00 (m, 5H), 4,75 (t, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,60 (m, 1H)

EM IQPA+ m/z 445 $[MH]^+$

Ejemplo 118

Ácido 1-(2-etoxietil)-5-[etil(metil)amino]-7-[(3-metilfenil)amino]-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico



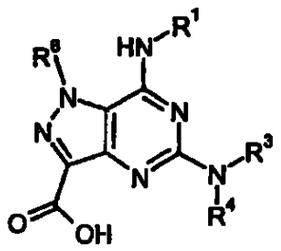
Una mezcla del cloruro de la preparación 238 (200 mg, 0,53 mmoles), fluoruro de cesio (81 mg, 0,53 mmoles) y N- etilmetilamina (0,25 ml, 2,65 mmoles) en dimetil sulfóxido (1,5 ml) se calentó en un ReactiVial ™ a 110°C durante 18 horas La mezcla enfriada se repartió entre diclorometano (50 ml) y solución de ácido cítrico 1 N (100 ml) y se separaron las fases La solución acuosa se extrajo con diclorometano adicional (50 ml) y las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y después salmuera (50 ml) La solución se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida proporcionado el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 150 mg.

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,10 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,65 (c, 2H), 3,75 (c, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,85 (t, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,61 (s, 1H).

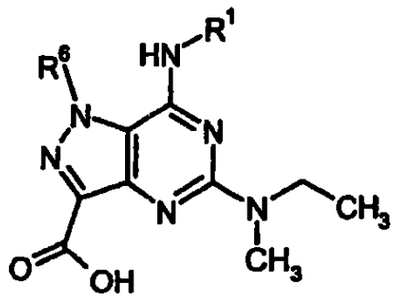
EM IQPA+ m/z 399 $[MH]^+$

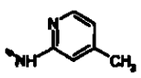
Ejemplos 119 a 124

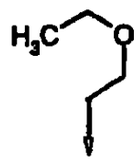
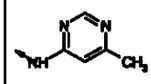
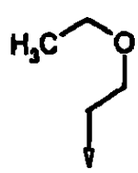
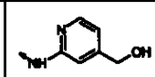
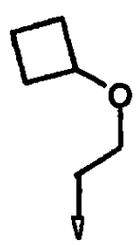
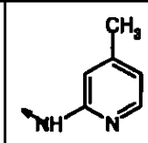
Los siguientes compuestos de la fórmula general mostrada a continuación

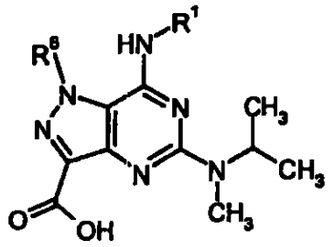


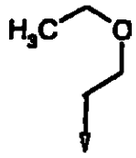
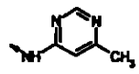
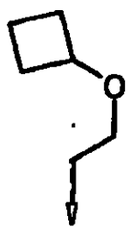
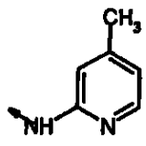
se prepararon a partir de los compuestos cloruro correspondientes de las preparaciones 149, 231, 232 y 237, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 118



Ej	HNR^1	R^6	Rendimiento/Datos
119			Cristales amarillos (93%) ^{1}H RMN (DMSO-D_6 + gota de TFA-d, 400 MHz) δ 1,14 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,20 (s, 6H), 3,63 (c, 2H), 3,81 (t, 2H), 4,98 (t, 2H), 7,16 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,24 (d, 1H)

			EM m/z 386 $[M H]^+$
120			Sólido amarillo (85%) ^1H RMN (DMSO-D_6 + gota de TFA-d, 400 MHz) δ 1,02 (t, 3H), 1,19 (t, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,48 (c, 2H), 3,68 (c, 2H), 3,83 (t, 2H), 4,82 (t, 2H), 8,08 (s, 1H), 9,02 (s, 1H) EM m/z 401 $[MH]^+$
121			Aceite amarillo (88%) ^1H RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 0,95 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,39 (c, 2H), 3,66 (c, 2H), 3,83 (t, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,95 (t, 2H), 7,14 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,34 (s, 1H). EM m/z 416 $[MH]^+$
122[A]			Polvo amarillo (50%) ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,30 (t, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,80 (c, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,00 (m, 1H), 4,90 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 8,20 (m, 2H).

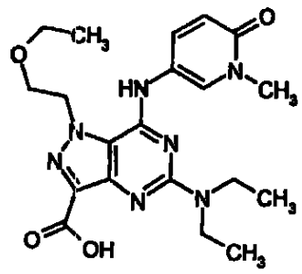


123			Sólido amarillo (69%) ^{1}H RMN (DMSO-D_6 + gota de TFA-d, 400 MHz) δ 1,02 (t, 3H), 1,21 (d, 6H), 2,57 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,48 (c, 2H), 3,82 (t, 2H), 4,82 (t, 2H), 4,95 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 9,03 (s, 1H). EM m/z 415 $[MH]^+$
124[A]			Polvo amarillo pálido (45%) ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,35 (d, 6H), 1,45 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,90 (t, 2H), 4,05 (m, 1H), 5,02 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 8,20 (m, 2H). EM IQPA$^+$ m/z 440 $[MH]^+$

A - El producto se recristalizó en diclorometano, después se sonicó en éter y se secó a vacío

Ejemplo 125

Ácido 5-(dietilamino)-1-(2-etoxietil)-7-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)amino]-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico



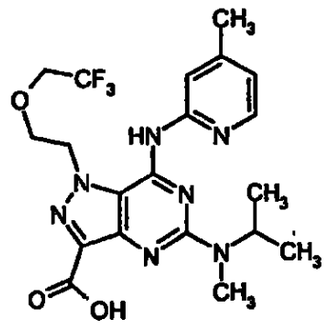
Una mezcla del compuesto cloro de la preparación 239 (170 mg, 0,43 mmoles), dietilamina (0,18 ml, 1,73 mmoles) y fluoruro de cesio (66 mg, 0,43 mmoles) en dimetil sulfóxido (1 ml) se agitó a 110°C durante 2 horas Se añadió dietilamina adicional (0,18 ml, 1,73 mmoles) en dimetil sulfóxido (0,5 ml) y la mezcla se transfirió a un ReactiVial ® y se agitó a 110°C durante 2 horas más La mezcla enfriada se diluyó con diclorometano (40 ml) y se lavó con solución de ácido cítrico 1 M (3 x 20 ml) Las soluciones acuosas combinadas se lavaron con diclorometano (20 ml), después se basificaron hasta pH 6 usando bicarbonato sódico sólido Esta solución se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) después se secó (usando un cartucho de separación de fase) y se concentró a presión reducida El aceite resultante se suspendió en agua (30 ml) y la mezcla se sonicó durante 30 minutos. El sólido resultante se retiró por filtración y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido.

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,12 (t, 3H), 1,25 (t, 6H), 3,59 (c, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,92 (t, 2H), 4,90 (m, 2H), 6,65 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,10 (s, 1H),

EM EP- m/z 428 $[M - H]^-$

Ejemplo 126

Ácido 5-[isopropil(metil)amino]-7-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico



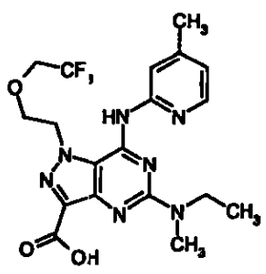
Una mezcla del cloruro de la preparación 233 (75 mg, 0,17 mmoles), N-etildiisopropilamina (0,15 ml, 0,85 mmoles), fluoruro de cesio (26 mg, 0,17 mmoles) y N-metilisopropilamina (0,09 ml, 0,85 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidídona (1 ml) se agitó a 110ºC en un ReactiVial ® durante 4 horas. La mezcla de reacción enfriada se purificó directamente usando una columna de gel de sílice de fase inversa Phenomenex Luna C18 y acetonitrilo. 95% de agua / 5% de metanol/0,1% de ácido trifluoroacético (5 95 a 95 . 5) como gradiente de elución. El producto se disolvió en diclorometano y la solución se lavó con bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida proporcionando el compuesto del título, 24 mg

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,31 (d, 6H), 2,48 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,98 (c, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,99 (t, 2H), 7,08 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,12 (d, 1H).

EM EP- m/z 466 $[M - H]^-$

Ejemplo 127

Ácido 5-[etil(metil)amino]-7-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico



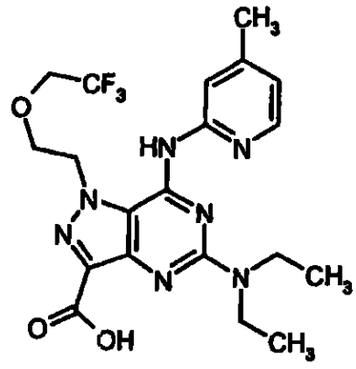
El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la preparación 233 y N-etilmetilamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 126, excepto que se usaron solo 2 equivalentes de N-etilmetilamina y N-etildiisopropilamina

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,30 (t, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,73 (c, 2H),3,98 (c, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,98 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,10 (d, 1H)

EM EP- m/z 452 $[M - H]^-$

Ejemplo 128

Ácido 5-(dietilamino)-7-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico



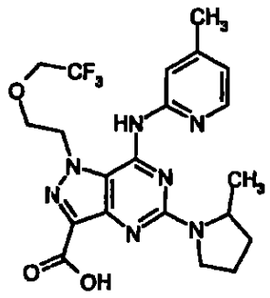
Una mezcla del cloruro de la preparación 233 (100 mg, 0,23 mmoles), fluoruro de cesio (35 mg, 0,23 mmoles) y dietilamina (0,07 ml, 0,69 mmoles) en dimetil sulfóxido (1 ml) se agitó a 120°C en un ReactiVial ® durante 18 horas. El análisis por TLC mostró que quedaba material de partida, de manera que se añadió dietilamina adicional (0,07 ml, 0,69 mmoles) y la reacción se calentó durante 3 horas adicionales a 135°C La mezcla enfriada se suspendió en solución de ácido cítrico 1 M (200 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (25 ml) y se secaron sobre sulfato sódico después se concentró a presión reducida El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando un cartucho de gel de sílice Isolute ® y un gradiente de elución de ácido acético al 10% en metanol : diclorometano (1 99 a 7 : 93) El producto se trituró con éter y se secó a vacío produciendo el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo, 44 mg.

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,35 (t, 6H), 2,50 (s, 3H), 3,70 (c, 4H), 4,00 (c, 2H), 4,18 (t, 2H), 5,00 (t, 2H), 7,10 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,13 (d, 1H)

EM EP+ m/z 468 $[MH]^+$

Ejemplo 129

Ácido 7-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-5-(2-metilpirrolidin-1-il)-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico



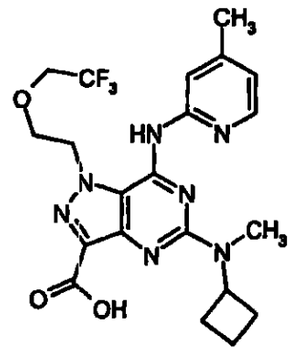
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido con 45% de rendimiento a partir de 2-metilpirrolidina y el cloruro de la preparación 233, siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 128

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,38 (d, 3H), 1,85 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,98 (c, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,45 (m, 1H), 5,00 (t, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,15 (d, 1H)

EM EP+ m/z 480 $[MH]^+$

Ejemplo 130

Ácido 5-[ciclobutil(metil)amino]-7-[(4-metilpiridin-2-il)amino]- 1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico

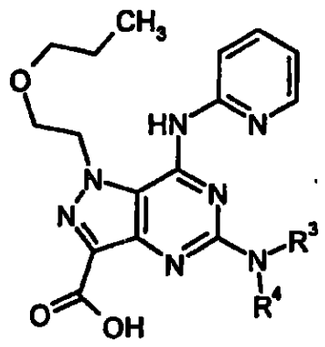


El compuesto del título se obtuvo con 42% de rendimiento en forma de un sólido de color amarillo, a partir de la amina de la preparación 241 y el compuesto cloro de la preparación 233, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 128, excepto que se añadió también 5 eq. de N-etildiisopropilamina

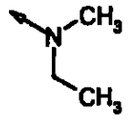
^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,80 (m, 2H), 2,35 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,99 (c, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,99 (t, 2H), 7,10 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,18 (d, 1H)

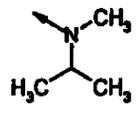
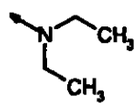
EM IQPA+ m/z 480 $[MH]^+$

Ejemplos 131 a 133



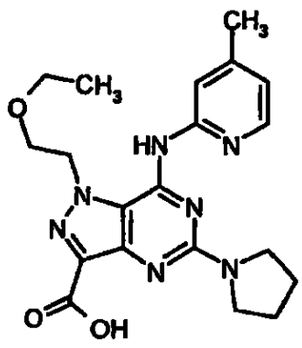
Una solución de los ésteres apropiados de las preparaciones 240 - 242 (0,5 mmoles) en hidróxido sódico (1 N, 4 ml, 4 mmoles) y dioxano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas La solución se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y solución de ácido cítrico 1 M (10 ml) Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida proporcionando los compuestos del título

Ej	-NR^3R^4	Datos
131		^{1}H RMN (DMSO-D_6 + 1 gota de TFAD, 400 MHz) δ 0,65 (t, 3H), 1,18 (t, 3H), 1,38 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,34 (t, 2H), 3,62 (c, 2H), 3,82 (t, 2H), 4,98 (t, 2H), 7,28 (m, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,38 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 400 $[MH]^+$

132		^{1}H RMN (DMSO-D_6 + 1 gota de TFAD, 400 MHz) δ. 0,65 (t, 3H), 1,18 (d, 6H), 1,38 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,98 (t, 2H), 7,30 (m, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,40 (d, 1H). EM IQPA+ m/z 414 $[MH]^+$
133		^{1}H RMN (DMSO-D_6 + 1 gota de TFAD, 400 MHz) δ: 0,66 (t, 3H), 1,20 (t, 6H), 1,39 (m, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,62 (c, 4H), 3,84 (t, 2H), 4,98 (t, 2H), 7,28 (m, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,38 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 414 $[MH]^+$

Ejemplo 134

Ácido 1-(2-etoxietil)-7-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-5-pirrolidin-1-il-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico



Una solución del éster de la preparación 259 (50 mg, 0,12 mmoles) en solución de hidróxido sódico 1 N (1 ml) y dioxano (0,5 ml) se agitó a

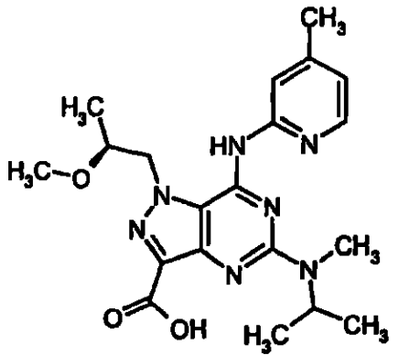
temperatura ambiente durante 18 horas La mezcla se diluyó con solución de ácido cítrico 1 M (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml) Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando un cartucho de gel de sílice de Isolute ® y un gradiente de elución de diclorometano metanol (100 0 a 90 : 10) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, 23 mg

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,10 (t, 3H), 2,10 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,90 (t, 2H), 4,90 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 8,20 (m, 2H)

EM IQPA+ m/z 412 $[MH]^+$

Ejemplo 135

Ácido 5-[isopropil(metil)amino]-1-[(2S)-2-metoxipropil]-7-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico

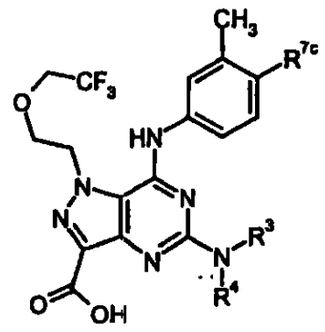


Una solución del éster de la preparación 260 (43 mg, 0,1 mmoles) en dioxano (2 ml) e hidróxido sódico (1 N, 4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con solución de ácido cítrico (1 M, 50 ml) Esta solución se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con solución de bicarbonato sódico (3 x 15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando un cartucho de gel de sílice de Isolute ® y un gradiente de elución de diclorometano metanol (100 0 a 94 : 6) proporcionando un aceite de color amarillo Éste se trituró con éter y el sólido resultante se retiró por filtración y se secó proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 26 mg

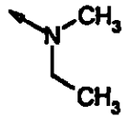
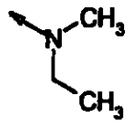
^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ· 1,30 (m, 9H), 2,42 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 4,00 (m, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,99 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,10 (d, 1H)

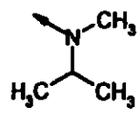
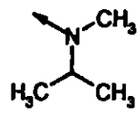
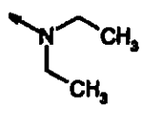
EM IQPA+ m/z 414 $[MH]^+$

Ejemplos 136 a 140



Una solución de los ésteres apropiados de las preparaciones 245 - 249 (1 eq) en hidróxido sódico (1 N, 1,5 - 3 eq) y dioxano (6,5 - 7,5 ml $mmol^{-1}$) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas La solución se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano y solución de ácido cítrico 1 M y se separaron las fases La fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional, las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida Los productos se trituraron con acetato de etilo, y los sólidos se filtraron y se secaron produciendo los compuestos del título en forma de sólidos cristalinos de color blanco

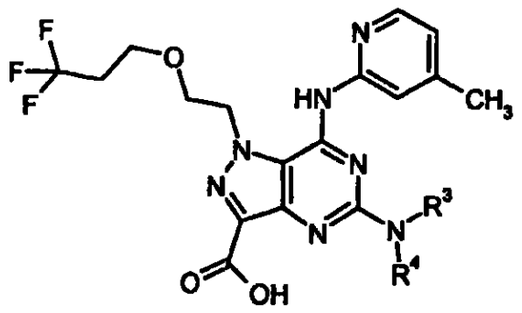
Ej	$-NR^3R^4$	R^{7C}	Datos
136		H	^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,20 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,57 (c, 2H), 4,02 (c, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,94 (t, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,50 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 453 $[MH]^+$
137		F	^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,08 (t, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,64 (c, 2H), 4,00 (c, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,94 (t, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,50 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 471 $[MH]^+$

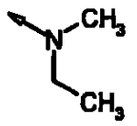
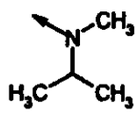
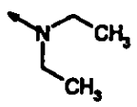
138		H	^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,22 (d, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 4,04 (c, 2H), 4,13 (t, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,94 (t, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,50 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 467 $[MH]^+$
139		F	^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,22 (d, 6H), 2,30 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 4,00 (c, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,94 (t, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,49 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 485 $[MH]^+$
140		F	^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,24 (t, 6H), 2,31 (s, 3H), 3,62 (c, 4H), 4,02 (c, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,86 (t, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,52 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 485 $[MH]^+$

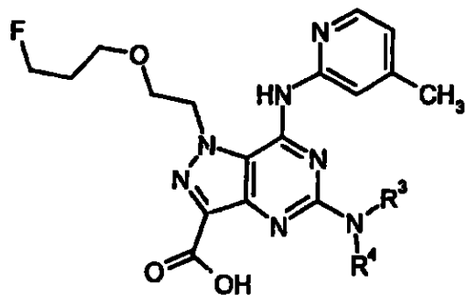
Ejemplos 141 a 146

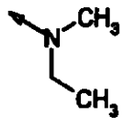
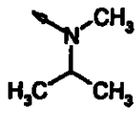
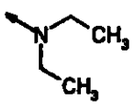
Se añadió solución de hidróxido sódico (1 M, 3 eq) a una solución de los ésteres de las preparaciones 253 - 258 (1 eq) en dioxano (8,5 - 10,5 ml mmol-^{1}) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre ácido cítrico (15 ml) y diclorometano (15 ml). Se separaron las fases y la fase

orgánica se evaporó a presión reducida proporcionando los compuestos del título



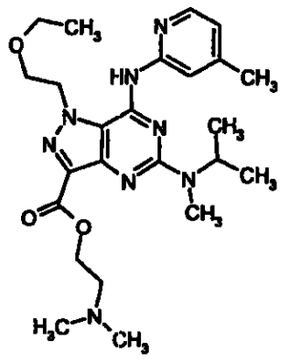
No de Ej		Rendimiento (%)	Datos
141		96	EM IQPA+ m/z 468 $[MH]^+$
142		89	EM IQPA+ m/z 482 $[MH]^+$
143		99	EM IQPA+ m/z 482 $[MH]^+$



144		99	EM IQPA+ m/z 432 $[MH]^+$
145		90	EM IQPA+ m/z 446 $[MH]^+$
146		95	EM IQPA+ m/z 446 $[MH]^+$

Ejemplo 147

1-(2-etoxietil)-5-[isopropil(metil)amino]-7-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo



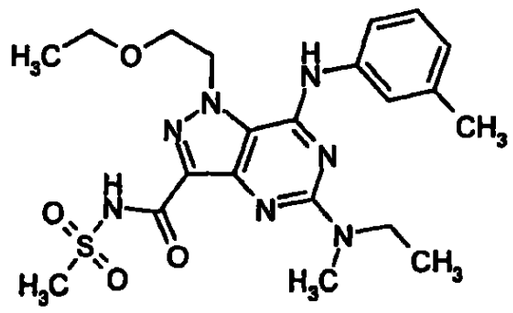
Una mezcla del cloruro de la preparación 176 (160 mg, 0,36 mmoles), fluoruro de cesio (54 mg, 0,36 mmoles) y N-metilisopropilamina (186 µl, 1,79 mmoles) en dimetilsulfóxido (3 ml) se calentó a 110ºC en un Reactivial ® durante 18 horas La mezcla enfriada se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (20 ml) y se separaron las fases La solución acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano, (20 ml) y las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida El aceite de color naranja residual se purificó mediante cromatografía en columna usando un cartucho de gel de sílice de Isolute ® y un gradiente de elución de metanol : diclorometano (0 · 100 a 10 · 90), y después sobre gel de sílice de fase inversa usando acetonitrilo : agua : ácido trifluoroacético (95 · 5 0,1) como eluyente proporcionando el compuesto del título, 15 mg

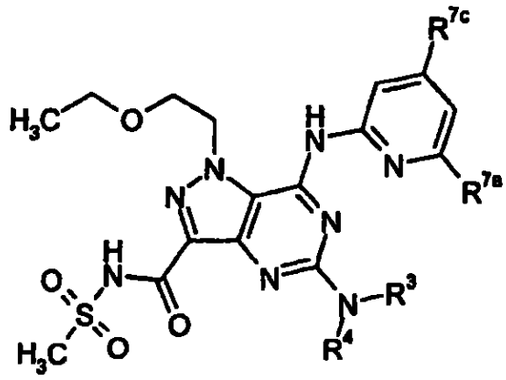
^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,09 (t, 3H), 1,33 (d, 6H), 2,54 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 3,16 (s, 3H), 3,51 (c, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,78 (t, 2H), 4,89 (m, 1H), 5,04 (t, 2H), 7,18 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,14 (d, 1H)

EM m/z 485 $[MH]^+$

Ejemplos 148 a 164

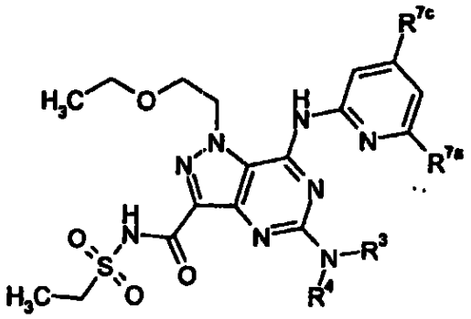
Se añadió 4-dimetilaminopiridina (1,3 eq) a una solución del ácido apropiado de los ejemplos 11, 14, 15. 17, 38, 96, 118 - 124, 136, 137 y 139 (1 eq), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,3 eq.) y la sulfonamida apropiada (1,2 - 1,3 eq) en diclorometano (13 - 30 ml $mmol^{-1}$) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con solución de ácido cítrico 1 M, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida proporcionando los compuestos del título

	
148[A]	^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,15 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,62 (c, 2H), 3,70 (c, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,82 (t, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,70 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 476 $[MH]^+$



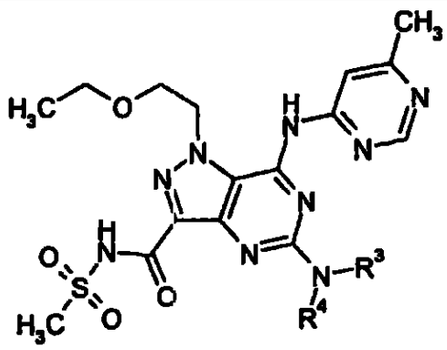
149	R^3 = -CH_2CH_3, R^4 = -CH_3, R^{7A} = CH_3, R^{7C} = H, ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,19 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,65 (c, 2H), 3,75 (c, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,87 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 8,18 (m a, 1H) EM m/z 477 $[MH]^+$
150[A]	R^3 = -$(CH_2)_2CH_3$, R^4 = -CH_3, R^{7A} = H; R^{7C} = CH_3; ^{1}H RMN (DMSO-D_6 + gota de TFAd, 400 MHz) δ 0,88 (t, 3H), 1,01 (t, 3H), 1,63 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,47 (c, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,89 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,24 (d, 1H) EM IEP$^+$ m/z 491 $[MH]^+$
151[A]	R^3 = -CH_2CH_3, R^4 = -CH_2CH_3, R^{7A} = H, R^{7C} = CH_3, ^{1}H RMN (DMSO-D_6 + gota de TFAd, 400 MHz) δ 1,02 (t, 3H), 1,20 (t, 6H), 2,39 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,48 (c, 2H), 3,61 (c, 4H), 3,87 (t, 2H), 4,87 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,24 (d, 1H)

	EM IEP$^+$ m/z 491 $[MH]^+$
152^A	R^3 = -$(CH_2)_2OCH_3$, R^4 = -CH_3; R^{7A} = H, R^{7C} = CH_3, ^{1}H RMN (DMSO-D_6 + gota de TFAd, 400 MHz) δ 0,99 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,30 (s a, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,44 (c, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,93 (t, 2H), 7,14 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,24 (d, 1H) EM IEP$^+$ m/z 507 $[MH]^+$
153	R^3 = -CH_2CH_3; R^4 = -CH_3, R^{7A} = H, R^{7C} = CH_2OH ^{1}H RMN (CD_3OD + gota de TFAd, 400 MHz) δ. 1,10 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,56 (c, 2H), 3,79 (c, 2H), 3,99 (c, 2H), 4,78 (s, 2H), 5,06 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,40 (s, 1H). EM IEP- m/z 491 $[M - H]^-$

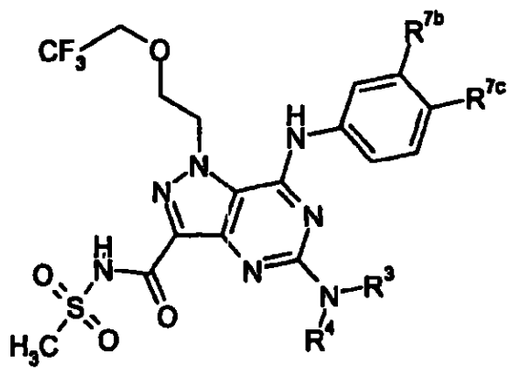


154 A, B	R^3 = -CH_3, R^4 = -CH_3, R^{7A} = H, R^{7C} = CH_3; ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ· 1,13 (t, 3H), 1,41 (t, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,29 (s, 6H), 3,57 (c, 2H), 3,62 (c, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,87 (m, 2H), 6,98

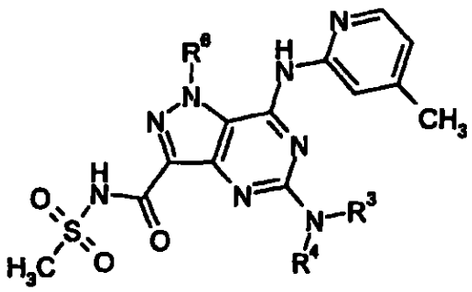
	(d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,36 (s, 1H) EM m/z 477 $[MH]^+$
155 A, B	R^3 = $-CH_2CH_3$; R^4 = $-CH_3$, R^{7A} = H; R^{7C} = CH_3; ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,14 (t, 3H), 1,29 (t, 3H), 1,41 (t, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,57 (c, 2H), 3,63 (c, 2H), 3,78 (c, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,87 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,35 (s, 1H) EM m/z 491 $[MH]^+$
156 A, C	R^3 = $-CH_2CH_3$, R^4 = $-CH_2CH_3$, R^{7A} = H, R^{7C} = CH_3; ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ. 1,14 (t, 3H), 1,32 (t, 6H), 1,40 (t, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,56 (c, 2H), 3,63 (c, 2H), 3,73 (c, 4H), 3,97 (t, 2H), 4,85 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,34 (s, 1H) EM m/z 505 $[MH]^+$

	
157	R^3 = $-CH_2CH_3$, R^4 = $-CH_3$,

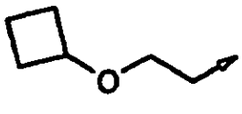
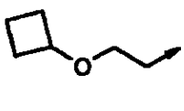
	^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,21 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,67 (c, 2H), 3,79 (c, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,84 (t, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,71 (s, 1H) EM m/z 478 $[MH]^+$
158	R^3 = $-CH_2CH_3$, R^4 = $-CH_2CH_3$, ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,21 (t, 3H), 1,33 (t, 6H), 2,54 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,67 (c, 2H), 3,75 (c, 4H), 3,98 (t, 2H), 4,86 (t, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,72 (s, 1H) EM m/z 492 $[MH]^+$

	
159^D	R^3 = $-CH_2CH_3$; R^4 = $-CH_3$, R^{7B} = $-CH_3$, R^{7C} = F, ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,18 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,66 (c, 2H), 3,93 (c, 2H), 4,26 (c, 2H), 4,80 (c, 2H), 7,00 (dd, 1H), 7,36 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 548 $[MH]^+$

160[D]	R^3 = -CH_2CH_3, R^4 = -CH_2CH_3, R^{7B} = -CH_3, R^{7C} = F, ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ. 1,20 (m, 6H), 2,28 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,60 (c, 4H), 3,94 (c, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,81 (t, 2H), 7,00 (dd, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 8,06 (s a, 1H). EM IQPA$^+$ m/z 562 $[MH]^+$
161[D]	R^3 = -CH_2CH_3, R^4 = -CH_3, R^{7B} = -CH_3, R^{7C} = H, ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1,20 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,67 (c, 2H), 3,95 (c, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,82 (t, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,18 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 530 $[MH]^+$



162	R^6 = -$(CH_2)_2OCH_3$, R^3 = -CH_2CH_3, R^4 = -CH_3, ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,31 (t, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,77 (c, 2H), 3,94 (t, 2H), 5,07 (t, 2H), 7,19 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,14 (d, 1H) EM m/z 463 $[MH]^+$

163 [A, E]	 ; R^3= -CH_2CH_3; R^4 = -CH_3 ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,30 (t, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,75 (c, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,00 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,35 (m, 1H). EM IQPA$^+$ m/z 503 $[MH]^+$
164 [A, E]	 , R^3= -$CH(CH_3)_2$; R^4 = -CH_3; ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,30 (d, 6H), 1,50 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 4,00 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,30 (m, 1H). EM IQPA+ m/z 517 $[MH]^+$

A - Los compuestos brutos se purificaron mediante cromatografía en columna sobre un cartucho de gel de sílice de Isolute ® usando diclorometano - metanol como eluyente

B - 0,5 Eq. adicionales de sulfonamida y 4-dimetilaminopiridina se añadieron después de 18 horas, y la reacción se agitó durante 6 horas adicionales

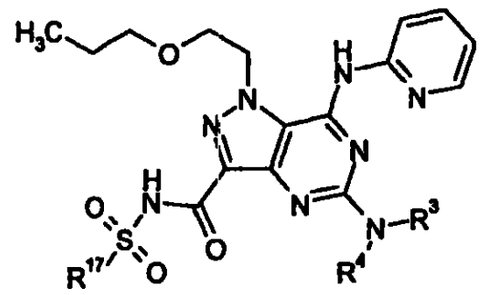
C - Se usaron 1,5 eq de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 4- dimetilaminopiridina y etilsulfonamida.

D - el compuesto se aisló después de trituración con metanol

E - Se usaron 4-dimetilaminopiridina (0,5 eq), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2 eq.) y la sulfonamida apropiada (2 eq.).

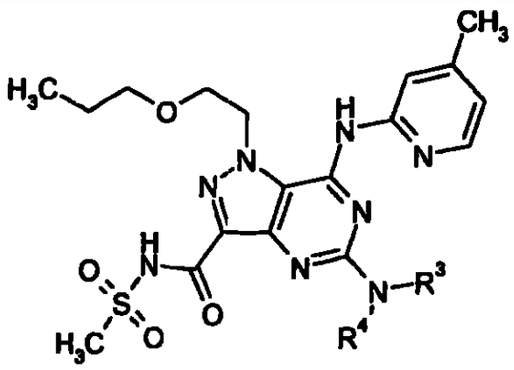
Ejemplos 165 a 171

Se añadió 4-dimetilaminopiridina (1,3 eq) a una solución del ácido apropiado de los ejemplos 20 y 131 - 133 (1 eq), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,3 eq) y la sulfonamida apropiada (1,2 - 1,3 eq) en diclorometano (13 - 30 ml $mmol^{-1}$) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas La mezcla se lavó con solución de ácido cítrico 1 M (5 ml), las fases orgánicas se separaron y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de elución de diclorometano metanol (100 0 a 95 5) produciendo los compuestos del título en forma de sólidos amarillos



165	R^3 = -CH_3; R^4 = -CH_2CH_3, R^{17} = -CH_3, ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,75 (t, 3H), 1,24 (t, 3H), 1,60 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 3,75 (c, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,84 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,35 (m, 2H). EM IQPA$^+$ m/z

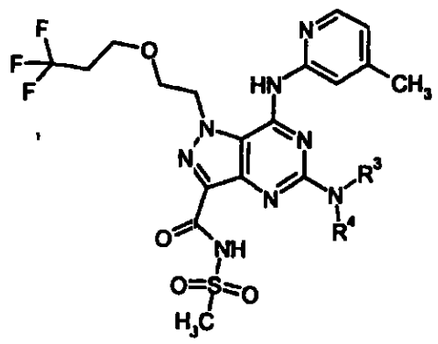
	477 $[MH]^+$
166	R^3 = -CH_3, R^4 = -CH_2CH_3, R^{17} = - CH_2CH_3; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,75 (t, 3H), 1,24 (t, 3H), 1,42 (t, 3H), 1,60 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 3,60 (c, 2H), 3,75 (c, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,82 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,40 (m, 2H). EM IQPA$^+$ m/z 491 $[MH]^+$
167	R^3 = -CH_3, R^4 = -$CH(CH_3)_2$, R^{17} = -CH_3; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,75 (t, 3H), 1,24 (d, 6H), 1,58 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,84 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,35 (m, 2H). EM IQPA$^+$ m/z 491 $[MH]^+$
168	R^3 = -CH_3, R^4 = -$CH(CH_3)_2$, R^{17} = - CH_2CH_3, ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,73 (t, 3H), 1,24 (d, 6H), 1,42 (t, 3H), 1,56 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,60 (c, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,82 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,40 (m, 1H). EM IQPA$^+$ m/z 505 $[MH]^+$
169	R^3 = -CH_2CH_3, R^4 = -CH_2CH_3, R^{17} = -CH_3, ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,75 (t, 3H), 1,26 (t, 6H), 1,60 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,97 (t, 2H), 4,87 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,44 (m, 1H). EM IQPA$^+$ m/z 491 $[MH]^+$
170	R^3 = -CH_2CH_3, R^4 = -CH_2CH_3; R^{17} = -CH_2CH_3,

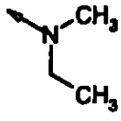
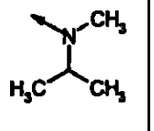
	^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ. 0,75 (t, 3H), 1,24 (t, 6H), 1,42 (t, 3H), 1,60 (m, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,60 (c, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,98 (t, 2H), 4,84 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,42 (m, 1H) EM IQPA$^+$ m/z 505 $[MH]^+$
	
171	R^3 = -CH_3, R^4 = -CH_2CH_3, ^{1}H RMN (DMSO-d_6 + TFAd, 400 MHz) δ 0,64 (t, 3H), 1,16 (t, 3H), 1,35 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,32 (t, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,64 (c, 2H), 3,86 (t, 2H), 4,94 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,25 (d, 1H) EM IQPA m/z 491 $[MH]^+$

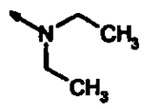
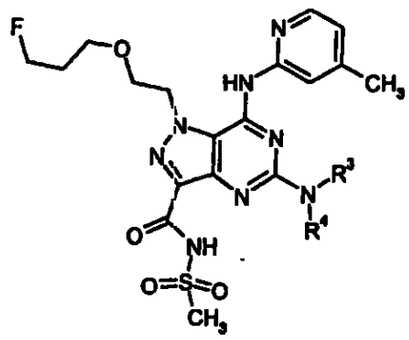
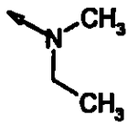
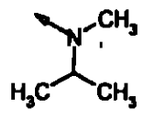
Ejemplos 172 a 177

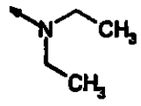
Se añadió 4-dimetilaminopiridina (1,3 eq.) a una solución del ácido apropiado de los ejemplos 140 - 145 (1 eq), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,3 eq) y metanosulfonamida (1,3 eq) en diclorometano (13,5 - 16 ml $mmol^{-1}$) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas El análisis de TLC mostró que quedaba material de partida, de manera que se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-

etilcarbodiimida (0,5 eq adicionales) y metanosulfonamida (0,5 eq) y la reacción se agitó durante 18 horas adicionales La mezcla se diluyó con diclorometano y solución de ácido cítrico 1 M, se continuó la agitación durante 40 minutos adicionales, después se separaron las fases. La fase orgánica se purificó directamente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (usando un sistema de Flashmaster en paralelo) usando un gradiente de elución de metanol diclorometano (0 100 a 5 95) proporcionando los compuestos del título en forma de sólidos amarillos



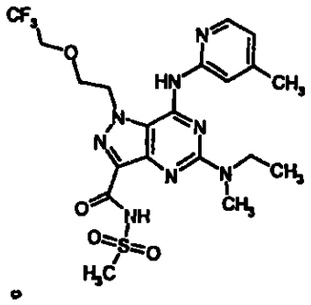
Ej	-NR^3R^4	Datos
172		^{1}H RMN (DMSO-D_6 + TFAd, 400 MHz) δ 1,17 (t, 3H), 2,35 - 2,46 (m, 5H), 3,18 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,60 - 3,67 (m, 4H), 3,94 (t, 2H), 4,98 (t, 2H), 7,18 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,26 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 545 $[MH]^+$
173		^{1}H RMN (DMSO-D_6 + TFAd, 400 MHz) δ 1,19 (d, 6H), 2,40 - 2,50 (m, 5H), 3,02 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,63 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,97 (t, 2H), 7,15 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,24

		(d, 1H) EM IQPA+ m/z 559 $[MH]^+$
174		^{1}H RMN (DMSO-D_6 + TFAd, 400 MHz) δ. 1,19 (t, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,44 - 2,53 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,64 (m, 6H), 3,93 (t, 2H), 4,94 (t, 2H), 7,15 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,26(d, 1H) EM IQPA+ m/z 559 $[MH]^+$
		
175		^{1}H RMN (DMSO-D_6 + TFAd, 400 MHz) δ 1,17 (t, 3H), 1,73 - 1,86 (m 2H), 2,41 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,51 (t, 2H), 3,65 (c, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,24 - 4,39 (m, 2H), 4,92 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,24 (d, 1H). EM IQPA+ m/z 509 $[MH]^+$
176		^{1}H RMN (DMSO-D_6 + TFAd, 400 MHz) δ 1,20 (d, 6H), 1,72 - 1,85 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,24 - 4,39 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,94 (t, 2H), 7,13 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,24 (d, 1H)

		EM IQPA+ m/z 523 $[MH]^+$
177		^{1}H RMN (DMSO-D_6 + TFAd, 400 MHz) δ· 1,20 (t, 6H), 1,73 - 1,85 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 3,62 (c, 4H), 3,89 (t, 2H), 4,24 - 4,39 (m, 2H), 4,92 (t, 2H), 7,14 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,26 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 523 $[MH]^+$

Ejemplo 178

5-[Etil(metil)amino]-7-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-N-(metilsulfonil)-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxamida



Una mezcla del cloruro de la preparación 261 (50 mg, 0,1 mmoles), N-etildiisopropilamina (0,05 ml, 0,3 mmoles), N-etilmetilamina (0,026 ml, 0,3 mmoles) y fluoruro de cesio (15 mg, 0,1 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml) se calentó en un Reactivial ® a 110°C durante 90 minutos

La mezcla de reacción enfriada se purificó directamente usando una columna de fase inversa Phenomenex Luna C18 y acetonitrilo : 95% de agua/

5% de metanol / 0,1% de ácido trifluoroacético (5 : 95 a 95 5) como gradiente de elución. El producto se disolvió en diclorometano y la solución se lavó con solución de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida proporcionando el compuesto del título, 24 mg.

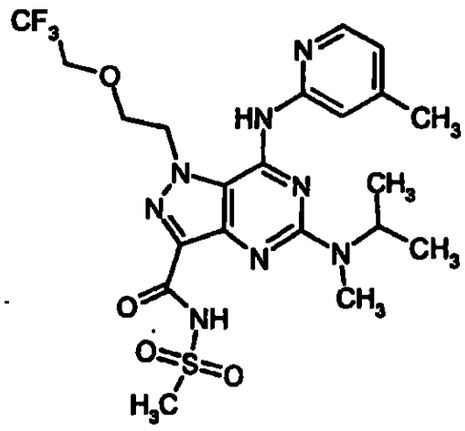
Como alternativa, el ejemplo 178 se puede preparar mediante el procedimiento de los ejemplos 172 - 177 Se añadió 4-dimetilaminopiridina (22 mg, 0,20 mmoles) a una solución del ácido del ejemplo 127 (70 mg, 0,15 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, (38 mg, 0,20 mmoles) y metanosulfonamida (19 mg, 0,20 mmoles) en diclorometano (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas La mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml) y solución de ácido cítrico 1 M (10 ml), después se separaron las fases. La fase orgánica se purificó directamente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (usando un sistema de Flashmaster en paralelo) usando un gradiente de elución de metanol . diclorometano (0 100 a 2 · 98) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo

^{1}H RMN (DMSO-D_6 + 1 gota de TFAd, 400 MHz) δ 1,19 (t, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,66 (c, 2H), 4,06 (c, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,03 (t, 2H), 7,20 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,27 (d, 1H).

EM EP$^-$ m/z 529 $[M - H]^-$

Ejemplo 179

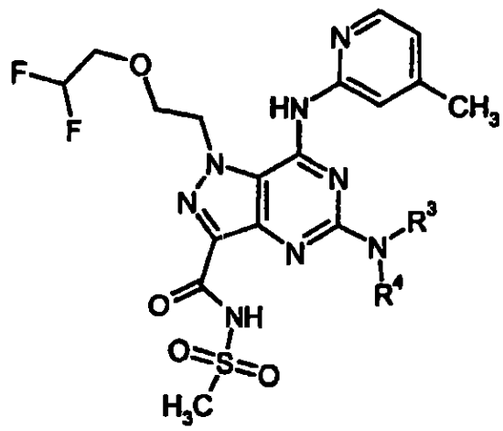
5-[Isopropil(metil)amino]-7-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-N-(metilsulfonil)-1-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil]-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxamida



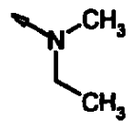
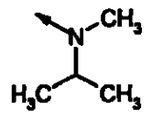
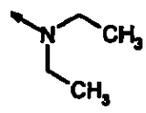
El compuesto del título se obtuvo a partir del cloruro de la preparación 261 y N-metilisopropilamina, siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 178 ^{1}H RMN (DMSO-D_6 + 1 gota de TFAd, 400 MHz) δ: 1,20 (d, 6H), 2,49 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,08 (c, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,78 (m, 1H), 5,03 (t, 2H), 7,20 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,26 (d, 1H).

EM EP- m/z 543 $[M - H]^-$

Ejemplos 180 a 182



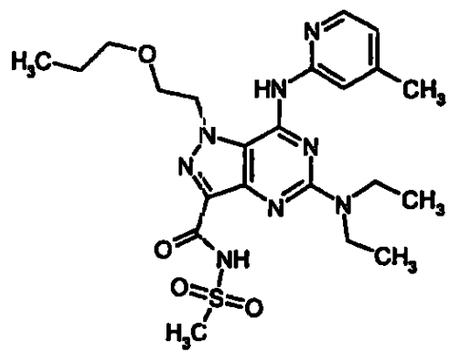
Se añadió solución de hidróxido sódico (1 M, 1 ml, 1 mmol) a una solución del éster apropiado de la preparación 250 - 252 (0,33 mmoles) en dioxano (3 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas La reacción se evaporó a presión reducida y la mezcla se repartió entre diclorometano (50 ml) y solución de ácido cítrico 1 M Se separaron las fases y la solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida El producto se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (82 mg, 0,43 mmoles), metanosulfonamida (41 mg, 0,43 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (48 mg, 0,43 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas La mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml), solución de ácido cítrico 1M y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se separaron las fases y la solución orgánica se purificó directamente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano metanol (98 2) como eluyente produciendo los compuestos del título

Ej	-NR^{3}R^4	Datos
180 [A]		^{1}H RMN (DMSO-D$_6$ + TFA-d, 400 MHz) δ 1,20 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,60 - 3,75 (m, 4H), 4,05 (t, 2H), 5,00 (t, 2H), 6,00 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,25 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 513 [MH]$^+$
181		^{1}H RMN (DMSO-D$_6$ + TFA-d, 400 MHz) δ 1,18 (d, 6H), 2,44 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,68 (m, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,76 (m, 1H), 5,00 (t, 2H), 6,04 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,25 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 527 [MH]$^+$
182		^{1}H RMN (DMSO-D$_6$ + TFA-d, 400 MHz) δ: 1,18 (t, 6H), 2,42 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,40 - 3,55 (m, 6H), 4,04 (t, 2H), 5,00 (t, 2H), 5,98 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,30 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 527 [MH]$^+$

A = el producto se cristalizó en diclorometano alcohol isopropílico

Ejemplo 183

5-[Dietilamino]-7-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-N-(metilsulfonil)-1-(2-propoxietil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxamida



Una mezcla del cloruro de la preparación 67 (135 mg, 0,33 mmoles), fluoruro de cesio (50 mg, 0,33 mmoles) y dietilamina (103 µl, 1 mmol) en dimetil sulfóxido (1 ml) se calentó en un Reactivial ® a 120°C durante 18 horas La mezcla enfriada se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (20 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida Se añadieron solución de hidróxido sódico (1 M, 0,5 ml, 0,5 mmoles) y dioxano (1 ml) al residuo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas La reacción se evaporó a presión reducida y la mezcla se repartió entre diclorometano (20 ml) y solución de ácido cítrico 1 M (2 ml) y agua (20 ml) Se separaron las fases y al solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida El producto se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (82 mg, 0,43 mmoles), metanosulfonamida (41 mg, 0,43 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (48 mg, 0,43 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas La mezcla se diluyó con diclorometano (30 ml), se lavó con solución de ácido cítrico 1M (5 ml) después se secó sobre sulfato de

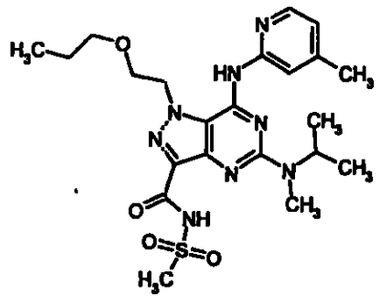
magnesio y se evaporó a presión reducida El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano . metanol (100 0 a 97 3) como eluyente produciendo el compuesto del título, 75 mg

^{1}H RMN (DMSO-D_6 + TFAd, 400 MHz) δ 0,62 (t, 3H), 1,20 (t, 6H), 1,40 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 3,38 (t, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,85 (t, 2H), 4,90 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,24 (d, 1H).

EM IQPA+ m/z 505 $[MH]^+$

Ejemplo 184

5-[Isopropil(metil)amino]-7-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-N-(metilsulfonil)-1-(2-propoxietil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxamida



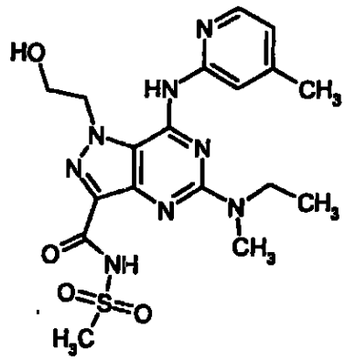
El compuesto del título se obtuvo con un 51% de rendimiento en forma de un sólido de color amarillo, a partir del cloruro de la preparación 67, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 183

^{1}H RMN (DMSO-D_6 + 1 gota de TFAd, 400 MHz) δ: 0,62 (t, 3H), 1,18 (d, 6H), 1,38 (m, 2H), 2,42 (3, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,30 (t, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,84 (t, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,95 (t, 2H), 7,18 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,24 (d, 1H).

EM IQPA+ m/z 505 $[MH]^+$

Ejemplo 185

5-[Etil(metil)amino]-1-(2-hidroxietil)-7-[(4-metilpiridin-2-il)amino]-N-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxamida



Se añadió gota a gota tribromuro de boro (1 M, en diclorometano, 1,95 ml, 1,95 mmoles) a una solución del compuesto del ejemplo 119 (100 mg, 0,22 mmoles) en diclorometano (5 ml) enfriado a -25°C, de manera que se mantuvo la temperatura por debajo de -20°C. La reacción se agitó a -25°C durante 3 horas, después se inactivó mediante la adición gota a gota de solución de bicarbonato sódico saturado hasta que se logró el pH 7 La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, después se repartió entre agua (10 ml) y diclorometano (20 ml) La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre

sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, 31 mg.

^{1}H RMN ($C3_{OD}$, + gota de TFAd, 400 MHz) δ 1,31 (t, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,76 (c, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,98 (t, 2H), 7,19 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,15 (d, 1H)

EM m/z 449 $[MH]^+$

Ensayo

Los compuestos de la invención son inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 específica de monofosfato de guanilato cíclico (GMPc) (inhibidores de la PDE-5) Los compuestos preferidos adecuados para uso según la presente invención son potentes y selectivos inhibidores de la 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 requeridas se pueden aislar 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 se pueden realizar 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 Amersham 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 presencia 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 reacciones se iniciaron con enzima, se incubaron durante 30 - 60 min a 30°C, proporcionando un recambio de sustrato <30% y se terminaron con 50 µl de perlas de silicato

de ítrio 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 convirtieron 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)
1	**0,075**
2	**0,201**
3	**5,01**
4	**2,62**
5	**0,943**
6	**2,89**
7	**0,082**
8	**3,82**

Ejemplo	CI_{50} (nM)
9	**0,075**
10	**1,86**
11	**1,09**
12	**14,7**
13	**1,46**
14	**8,75**
15	**1,84**
16	**0,510**
17	**2,93**
18	**11,3**
19	**2,43**
20	**35,7**
21	**5,30**
22	**7,12**
23	**8,97**
24	**53,9**
25	**7,19**
26	**1,64**

Ejemplo	CI_{60} (nM)
27	**36,8**
28	**11,6**
29	**106**
30	**35;8**
31	**43,4**
32	**100**
33	**100**
34	**100**
35	**100**
36	**0,708**
37	**23,9**
38	**16,7**
39	**57,2**
40	**0,167**
41	**3,20**
42	**86,6**
43	**17,4**
44	**94,7**

Ejemplo	CI_{50} (nM)
45	**47,1**
46	**17,9**
47	**8,00**
48	**100**
49	**4,92**
50	**1,66**
51	**2,57**
52	**3,40**
53	**0,797**
54	**2,03**
55	**2,60**
56	**9,11**
57	**100**
58	**100**
59	**43,6**
60	**8,02**
61	**13,1**
62	**1,85**

Ejemplo	CI_{50} (nM)
63	4,58
64	100
65	25,0
66	13,5
67	100
68	100
69	100
70	0,451
71	2,46
72	59,2
73	52,3
74	100
75	0,371
76	0,465
77	0,162
78	0,240
79	0,332
80	2,88

Ejemplo	CI_{50} (nM)
81	**16,7**
82	**55,1**
83	**27,8**
84	**2,37**
85	**0,0550**
86	**0,0630**
87	**0,0870**
88	**21,3**
90	**2,83**
91	**5,06**
92	**41,0**
93	**23,2**
94	**0,303**
95	**9,11**
96	**3,65**
97	**9,74**
99	**2,45**
100	**3,48**

Ejemplo	CI_{50} (nM)
101	**8,45**
102	**38,2**
103	**21,4**
104	**9,69**
105	**0,741**
106	**2,60**
107	**0,307**
108	**18,3**
109	**9,70**
110	**0,564**
111	**0,502**
112	**14,7**
113	**0,270**
114	**4,83**
115	**0,545**
116	**0,0320**
117	**0,0250**
118	**1,72**

Ejemplo	CI_{50} (nM)
119	**11,5**
120	**1,12**
122	**2,54**
123	**0,628**
124	**0,776**
125	**1,53**
126	**3,05**
127	**6,34**
128	**3,94**
129	**7,78**
130	**19,5**
134	**5,02**
135	**7,70**
136	**0,414**
137	**0,0680**
138	**0,0650**
139	**0,0710**
140	**0,0990**

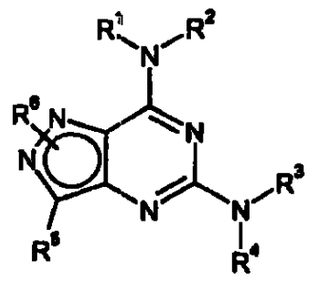
Ejemplo	CI_{50} (nM)
147	**0,141**
148	**0,198**
149	**14,4**
150	**1,55**
151	**0,513**
152	**4,68**
153	**0,398**
154	**1,16**
155	**0,341**
156	**0,162**
157	**0,771**
158	**0,608**
159	**0,0560**
160	**0,0250**
161	**0,101**
162	**3,10**
163	**0,591**
164	**0,324**

Ejemplo	CI_{50} (nM)
171	**1,21**
175	**0,57**
176	**0,17**
177	**0,17**
178	**2,21**
179	**0,914**
180	**2,88**
181	**1,29**
182	**1,4**
183	**0,383**
184	**0,5**
185	**11,5**

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 se selecciona entre $-Y-CO_2R^{15}$ e $-Y-R^{16}$,

R^6 que puede estar unido a N^1 o N^2, 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, haloalcoxi C_1 - C_6, o un grupo cíclico seleccionado entre R^J, R^K, R^L y R^M, o R^6 es R^N, cicloalquilo C_3 - C_7 o halocicloalquilo C_3 - C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alcoxi C_1 - C_6 o haloalcoxi C_1 - C_6, o R^6 es hidrógeno.

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, 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 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^{15} es hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, OH, alcoxi C_1 - C_6, NH_2, NH(alquilo C_1 - C_6) y N(alquilo C_1 - C_6)$_2$,

R^{16} es un isóstero de ácido carboxílico seleccionado entre tetrazol-5-ilo, 5-trifluorometil-1,2,4-triazol-3-ilo, 5-(metilsulfonil)-1,2,4-triazol-3-ilo, 2,5-dihidro-

5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, $-SO_2NHR^{17}$ y $-CONHR^{18}$;

R^{17} se selecciona entre alquilo C_1 - C_6, fenilo, -CO-(alquilo C_1 - C_6) y -CO-fenilo,

R^{18} se selecciona entre $-SO_2$-(alquilo C_1 - C_6) y $-SO_2$-fenilo,

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 o bien monocíclico o, cuando hay un número apropiado de átomos en el anillo, policíclico y que puede estar condensado a o bien

(a) un anillo aromático monocíclico seleccionado entre un anillo de benceno y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o

(b) un anillo heteroalicíclico de 5, 6 ó 7 miembros 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 miembros conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o

(c) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros 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 de benceno y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros 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 miembros 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 miembros 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 miembros conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o

(d) un anillo de 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,

R^H es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno

y azufre, e

Y es un enlace covalente, $-CH_2-O-CH_2-$, alquilenilo C_1 - C_6 o cicloalquilenilo C_3 - C_7;

un tautómero del mismo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que 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 o bien monocíclico o, cuando hay un número apropiado de átomos en el anillo, policíclico, que puede estar condensado a o bien

(a) un anillo aromático monocíclico seleccionado entre un anillo de benceno y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o

(b) un anillo heteroalicíclico de 5, 6 ó 7 miembros conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre

3 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que R^A es un grupo cicloalquilo C_3 - C_8 monocíclico

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que R^A es un grupo cicloalquilo C_5 - C_7 monociclo.

5 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en el que R^A es

ciclopentilo o ciaclohexilo

6 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^1 es R^B, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7

7 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en el que R^B es fenilo

8 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^1 es R^C, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7

9 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en el que 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

10 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en el que 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

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en el que 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

12 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^1 es R^D, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 en el que R^D es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

14 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 en el que R^D es un anillo heteroaromático de 5 miembros 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 miembros incluyendo 1,2 ó 3 átomos de nitrógeno

15 15 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 en el que R^D es furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, pindilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo

20 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 en el que R^D es pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo

17 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en el que R^7 es halo, alquilo C_1 - C_6, haloalquilo C_1 - C_6, OR^{12} o

$CONR^{12}R^{13}$

18 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 en el que R^7 es halo, alquilo C_1 - C_3, alcoxi C_1 - C_3, hidroxi o CONH(alquilo C_1 -C_3)

19 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 en el que R^7 es fluoro, metilo, etilo, hidroxi, metoxi, propoxi o CONHMe

20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 en el que R^2 es hidrógeno o metilo

21 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 en el que R^2 es hidrógeno

22 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en el que

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

23 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22 en el que 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

24 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 en el que R^3 es 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 conteniendo un átomo de nitrógeno

25 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24 en el que R^E es azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

26 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 en el que 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.

27 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26 en el que 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

28 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 en el que 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

29 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 28 en el que 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

30 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 29 en el que R^G es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo

31 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 27 en el que R^8 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 miembros conteniendo hasta dos átomos de nitrógeno

32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31 en el que R^H es pirazolilo

33 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 32 en el que R^9 es metilo o $CO_2{}^tBu$

34 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 en el que 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 $CO_2{}^tBu$

35 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 en el que 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

36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 en el que R^4 es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 o haloalquilo C_1 - C_6

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 36 en el que R^4 es hidrógeno, metilo o etilo

38. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en el que $-NR^3R^4$ 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

39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 38 en el 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 uno o dos átomos de nitrógeno y opcionalmente otro átomo seleccionado entre oxígeno y azufre

40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 39 en el que 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[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

41 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40 en el que R^{10} es halo, OR^{12}, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}CO_2R^{14}$, CO_2R^{13}, oxo, alquilo C_1 - C_6 o haloalquilo C_1 - C_6, los dos últimos de los cuales están opcionalmente sustituidos con R^{11}.

42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 41 en el que R^{10} es halo, metilo, etilo, isopropilo, hidroxi, metoxi, NH_2, NHMe, NMe_2, $NHCO_2{}^tBu$, CO_2H, $CO_2{}^tBu$, oxo, bencilo, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHMe$, $-CH_2NMe_2$ o $-CH_2NMeCO_2{}^tBu$

43 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42 en el que R^5 es -Y-CO_2R^{15}

44 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 43 en el que R^{15} es hidrógeno o alquilo C_1 - C_3 e Y es un enlace covalente

45 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42 en el que R^5 es -Y-R^{16}

46 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 45 en el que R^{16} es -$CONHR^{18}$, tetrazol-5-ilo o 2,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo e Y es un enlace covalente o un grupo metileno

47 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46 en el que R^6 está posicionado sobre N^1.

48. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47 en el que R^6 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, haloalcoxi C_1 - C_6 o un grupo cíclico seleccionado entre R^J, R^L y R^M, o R^6 es R^N o hidrógeno,

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 miembros conteniendo hasta tres heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

49 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 48 en el que R^6 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 o un grupo cíclico seleccionado entre R^J, R^L y R^M, o R^6 es R^N o hidrógeno;

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 miembros conteniendo un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre

50 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 49 en el que R^6 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 o un grupo cíclico seleccionado entre R^J, R^L y R^M, o R^6 es R^N o hidrógeno,

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 miembros conteniendo un átomo de nitrógeno

51 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 50 en el que R^6 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, ciclopropilo, ciclobutilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o piridinilo, o R^6 es hidrógeno o tetrahidropiranilo

52. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 51 en el que R^6 es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoxietilo, etoxipropilo, propoxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo, tetrahidrofuranilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, tetrahidropiranilo o piridinilmetilo

53 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que

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^6 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 o un grupo

cíclico seleccionado entre R^J, R^L y R^M, o R^6 es R^N o hidrógeno,

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 miembros 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 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, de los que al menos uno es un heteroátomo seleccionado 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,

R^M es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros conteniendo un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, e

Y es un enlace covalente o alquilenilo C_1 - C_6,

54 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 53 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^7 es halo, alquilo C_1 - C_6, halcalquilo C_1 - C_6, 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^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 miembros 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 miembros 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 miembros conteniendo hasta dos átomos de nitrógeno,

e

Y es un enlace covalente o $-CH_2-$

Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre

5-((1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2 2.1]hept-2-il)-1-(2-etoxietil)-7-(4-metil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo,

1-(2-etoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(6-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de etilo,

1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de metilo,

5-dimetilamino-1-(2-etoxietil)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxilato de 2-(dimetilamino)etilo,

ácido 1-(2-etoxietil)-5-(N-metil-N-propilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,

ácido 5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1-(2-propoxietil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,

ácido 7-(4,6-dimetilpiridin-2-ilamino)-1-(2-etoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,

ácido 5-(N-ciclobutil-N-metilamino)-1-(2-etoxietil)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,

ácido 1-(2-etoxietil)-5-isopropilamino-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico

ácido 1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(2-metoxipirimidin-4-

ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,

3-[1-(2-etoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona,

3-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il]-2H-1,2,4-oxadiazol-5-ona,

ácido 1-(2-etoxietil)-7-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-5-(N-isopropil-N-metilamino)- 1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,

ácido 1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,

ácido 7-(3,4-dimetilfenilamino)-1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,

ácido 1-(2-(ciclopropilmetoxi)etil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,

ácido 1-(2-(ciclopropilmetoxi)etil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,

ácido 1-(2-etoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,

ácido 1-(2-isopropoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carboxílico,

N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-isopropil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida,

N-[1-(2-etoxietil)-5-(N-etil-N-metilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida,

N-[5-(etilmetilamino)-1-[2-(3-fluoropropoxi)-etil]-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida,

N-[1-[2-(3-fluoropropoxi)etil]-5-(isopropilmetilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida,

N-[5-(dietilamino)-1-[2-(3-fluoropropoxi)-etil]-7-(4-metilpiridin-2- ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida,

N-[5-(dietilamino)-1-[2-(2,2-difluoroetoxi)etil]-7-(4-metilpiridin-2- ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida,

N-[1-[2-(2,2-difluoroetoxi)etil]-5-(etilmetilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida, y

N-[1-[2-(2,2-difluoroetoxi)etil]-5-(isopropilmetilamino)-7-(4-metilpiridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-3-carbonil]metanosulfonamida,

y los tautómeros de los mismos o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o tautómeros

56 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55, o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable

57 Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

58 Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de acuerdo con la reivindicación 57 como

un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección donde se sabe que la inhibición de la PDE5, o se puede mostrar, que produce un efecto beneficioso.

59. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de acuerdo con la reivindicación 57 ó 58 como un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre 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, psoriasis, necrosis cutánea, cicatrización, fibrosis, dolor (particularmente dolor neuropático), cáncer, metástasis, calvicie, esófago de nutcraker (peristaltismo sintomático), fisura anal y hemorroides.

60 Un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección donde la inhibición de la PDE5 se sabe, o se puede mostrar, que produce un efecto beneficioso, en un mamífero, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo

61. Uso de un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o afección donde la inhibición de la PDE5 se sabe, o se puede mostrar, que produce un efecto beneficioso.

62 Uso de acuerdo con la reivindicación 61, en el que el trastorno o afección se selecciona entre 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, psoriasis, necrosis cutánea, cicatrización, fibrosis, dolor (particularmente dolor neuropático), cáncer, metástasis, calvicie, esófago de nutcraker (peristaltismo sintomático), fisura anal y hemorroides.

63 Uso de acuerdo con la reivindicación 62 en el que el trastorno o afección es hipertensión

64. Uso de acuerdo con la reivindicación 63, en el que el trastorno o afección se selecciona entre hipertensión esencial, hipertensión pulmonar, hipertensión secundaria, hipertensión sistólica aislada, hipertensión asociada a diabetes, hipertensión asociada a aterosclerosis e hipertensión renovascular

65 Uso de acuerdo con la reivindicación 62 en el que el trastorno o afección es diabetes

66 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55, o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, y 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, proporanolol, timolol, antenolol, carvedilol y metoprolol), CI1027, antagonistas de los receptores CCR5, imidazolinas, sGCa (activadores solubles de la guanilatociclasa, agentes antihipertensivos, 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, 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-aminometilbiciclo[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)

67 Uso de un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55, o una sal o solvato 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

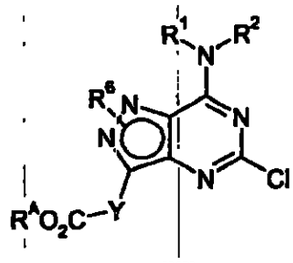
receptores adrenérgicos beta tales como sotalol, proporanolol, timolol, antenolol, carvedilol y metoprolol), CI1027, antagonistas de los receptores CCR5, imidazolinas, sGCa (activadores solubles de la guanilatociclasa), agentes antihipertensivos, diuréticos (tales como hidroclorotiazida, torsemida, clorotiazida, 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-aminometilciclohexilmetil)-4H-[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-aminometilbiciclo[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 una enfermedad o afección donde la inhibición de la PDE5 se sabe, o se puede mostrar, que produce un efecto beneficioso

68 Uso de acuerdo con la reivindicación 67 de un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55, o una sal o solvato 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, proporanolol, timolol, antenclol, carvedilol y metoprolol), CI1027, antagonistas de los receptores CCR5, imidazolinas, sGCa (activadores solubles de la guanilatociclasa), agentes antihipertensivos, 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-

aminometilciclohexilmetil)-4H-[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 una enfermedad o afección seleccionada entre 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, psoriasis, necrosis cutánea, cicatrización, fibrosis, dolor (particularmente dolor neuropático), cáncer, metástasis, calvicie, esófago de nutcraker (penstaltismo sintomático), fisura anal y hemorroides

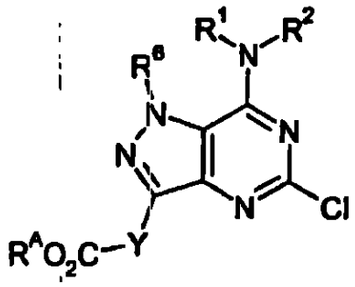
69 Un compuesto de fórmula (III)



(III)

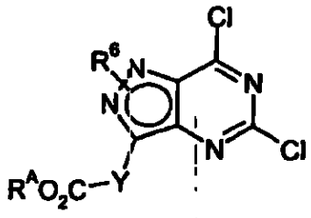
en la que R^1, R^2, R^6 e Y son como se han definido en la reivindicación 1 y R^A es alquilo C_1 - C_6 o bencilo.

70. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 65 de fórmula (III^D)



(III^D)

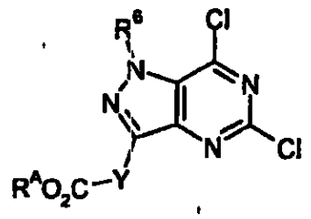
71 Un compuesto de fórmula (V)



(V)

en la que R^6 e Y son como se han definido en la reivindicación 1 y R^A es alquilo C_1 - C_6 o bencilo

72 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 71 de fórmula (V^B)



(V^B)

665

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
FULLER, Grover, F. Jr.
Pfizer Inc.
P.O. Box 1027
St. Louis, Missouri 63006
Estados Unidos de América

Sello de recibido 14 de octubre de 2005, St. Louis Patent Dept.

Fecha de expedición: 11.10.2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25573A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/003747
Fecha de presentación internacional: 12.11.2004
Fecha de prioridad: 24.11.2003
Solicitante: PFIZER LIMITED et. al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.

2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.

3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. **RECORDATORIO**

   Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

   Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de

informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

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: Ullrich, J
Tel: + 49 89 2399-8048

667

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: PC25573A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/003747
Fecha de presentación internacional: 12.11.2004
Fecha de prioridad: 24.11.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: C07D 487/04, A61K 31/505, A61P 9/08.
Solicitante: PFIZER LIMITED et. al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 6 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 1 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: 03.06.2005
Fecha de elaboración de este reporte: 11.10.2005

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: Steendijk, M.
Tel: + 49 89 2399-8460

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 – 256 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 – 72 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)).

☐ 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. 60

debido a que:

☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 60 con respecto a la aplicación industrial 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

671

☐ 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	1-72
	No:	Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones	1-72
	No:	Reivindicaciones	
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones	1-59, 61-72
	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 adjunta

672

Recuadro No. VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional.

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos o sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción:

ver hoja adjunta

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACI NAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/003747

1) La presente solicitud relaciona inhibidores PDE-5, 5,7-diamino-pirazolopirimidinas qué lleva un carboxil o grupo análogo unido a la posición 3. También reivindica es 5 cloro e intermedios 5,7-dicloro.

2) Documentos citados:

D1: WO 02/00660
D2: WO 00/24745
D3: WO 2004/096810 A

El documento D3 fue publicado después de la prioridad reivindicada. En la presunción que la prioridad es valida para la materia reivindicada este documento no es considerado arte previo.

3) Novedad

El documento D1 describe 5-amino-7-bencilamino-pirazolopirimidinas, que más allá carecen de las características de un grupo carboxilo.
El documento D2 describe compuestos con las características de un grupo carboxilo, pero que son pirazolopirimidin-7-onas.

Es nombrado que el documento D3 describe inhibidores PDE-5 que difieren de los presentes inhibidores en la carencia de características del grupo carboxilo. El documento D3hace, sin embargo describir los intermedios relevantes (ver p. 203, 227, 228, 248, 250 y 251; ver también esquemas en la p. 52, 56, 59, 64, 66 y 67).

4) Nivel inventivo

El documento D1 parece representar el arte anterior más cercano. Las diferencias con respecto a éste arte anterior es múltiple tal que incluso con la información que el carboxi-substitución resulta en activo pirazolopirimidin-7-onas, una persona versada en el arte no obtiene como una materia la claridad a los presente compuestos como solución al problema de suministrar alternativos inhibidores de PDE-5. En vista que D1 y D2 parecen intermedios específicamente orientados a finalizar productos, tal que éstos pueden derivar un nivel inventivo de los extremo-productos.

5) otras observaciones

La reivindicación 60 se relaciona con 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 esta reivindicación (Artículo 34 (4) (a) (I) del PCT).

La reivindicación 70 debe referirse a la reivindicación 69 en lugar de la 65.

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To: FF Coordinator
St. Louis

Cher 615

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

To:

FULLER, Grover F. Jr.
Pfizer Inc
P.O.Box 1027
St. Louis, Missouri 63006
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Received In
OCT 14 2005
St. Louis Patent Dept.

Date of mailing (day/month/year)	11.10.2005

Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT NOTIFICATION
PC25573A	

International application No	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/IB2004/003747	12.11.2004	24.11.2003

Applicant
PFIZER LIMITED et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

   The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

   Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

   For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

   The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

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

Ullrich, J

Tel. +49 89 2399-8048

676

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 PC25573A	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No PCT/IB2004/003747	International filing date *(day/month/year)* 12.11.2004	Priority date *(day/month/year)* 24.11.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D487/04, A61K31/505, A61P9/08		
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 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 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
03.06.2005	11.10.2005
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 Steendijk, M Telephone No. +49 89 2399- 8460

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/IB2004/003747

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

   1-256 as originally filed

   Claims, Numbers

   1-72 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."*

678

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No
PCT/IB2004/003747

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. 60

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 60 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

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	1-72
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-72
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-59,61-72
	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. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

1) The present application relates to PDE-5 inhibiting 5,7-diamino-pyrazolopyrimidines which carry a carboxyl or analogue group linked to position 3. Also claimed are 5-Chloro and 5,7-dichloro intermediates.

2) Cited documents:
D1: WO 02/00660
D2: WO 00/24745 A
D3: WO 2004/096810 A

Document D3 was published after the priority claimed. On the presumption that the priority is valid for the claimed subject-matter this document is not considered as prior art.

3) Novelt
Document D1 describes 5-amino-7-benzylamino-pyrazolopyrimidines, which further lack the characteristic carboxyl group.
Document D2 describes compounds with the characteristic carboxyl group, but which are pyrazolopyrimidin-7-ones.

It is noted that document D3 describes PDE-5 inhibitors which differ from the present inhibitors in the lacking characteristic carboxyl group. Document D3 does, however, describe relevant intermediates (see p. 203,227,228,248,250 and 251; see also schemes on p. 52,56,59,64,66 and 67)

4) Inventive step
Document D1 seems to represent the closest prior art. The differences with respect to this prior art are multiple such that even with the information that the carboxy-substitution results in active pyrazolopyrimidin-7-ones, the person skilled in the art would not arrive as a matter of obviousness at the present compounds as solution to the problem of providing alternative PDE-5 inhibitors. In view of D1 and D2 the interemediates seem specifically orientated to the end-products, such that these may derive an inventive step from the end-products.

5) Further observations

Claim 60 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 this claim (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Claim 70 should refer to claim 69 in stead of 65.

682 579

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-047841- -00000-0000
Fec 2006-05-19 11 01 45 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Eve 379 FASENACIONALII
Acti 0 PRESENTACION Folios.578

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN (✓) MODELO DE UTILIDAD ( )	( )	( )
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente. ✓	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se ✓ presenta la solicitud.	( )	( )
-Descripción de la invención ✓	( )	( )
-Dibujos de ser estos pertinentes NO	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas. ✓	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
-Indicación de què se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )

Firma Responsable: _____

Fecha: Mayo 19 de 2006.

683

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-047841- -00000-0000
Fec 2006-05-19 11:01:43 Dep 2020 NUEVA CREA
Tra 11 PATENTEIYII
Eve 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios 576

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 24.05.2006

SOLICITUD DE:

(19) [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 _____

(3) **REPRESENTANTE O 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 79.782.747Bta
TP 74.295

(4) **INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/003747 Fecha Noviembre 12, 2004
Publicación Internacional No. WO 2005/049616 Fecha Junio 2, 2005

(6) **Título (54) 5,7-DIAMINOPIRAZOLO [4,3-d]PIRIMIDINAS CON ACTIVIDAD INHIBIDORA DE LA PDE-5**

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04, A61K 31/505, A61P 9/08

Prioridad SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
GB	Noviembre 24, 2003	0327319.0

(18) **Comprobante de pago No.** 06-37,526 **Fecha** Mayo 18, 2006

64 según la obra de sus manos.
65 Haz que se obcequen en su maldad,
65 que ésta sea su maldición
66 Tú entonces los perseguirás y barrerás
66 debajo de los cielos

684

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2004/003747

ANDREW SIMON BELL
Ramsgate Road,
Sándwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad. Británica

DAVID GRAHAM BROWN
Ramsgate Road,
Sándwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad. Británica

KEVIN NEIL DACK
Ramsgate Road,
Sándwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad. Británica

DAVID NATHAN ABRAHAM FOX
Ramsgate Road,
Sándwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad. Británica

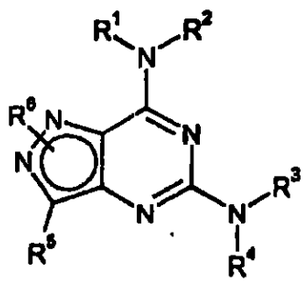
IAN ROGER MARSH
Ramsgate Road,
Sándwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido
Nacionalidad. Británica

42 y tú no has perdonado
43 Te has vestido de cólera
43 y nos has perseguido.
44 Has matado sin piedad,
44 te encerraste en tu nube
44 para que no pasara la oración,
45 nos hiciste basura y vileza
45 en medio de los pueblos.
46 Abren su boca contra nosotros
46 todos nuestros enemigos
47 Nuestro destino es el terror,
47 sepulcro, desolación y ruina.
48 Torrentes de agua derraman mis ojos
48 por la ruina de la Hija de mi pueblo
49 Mis ojos lloran sin cesar,
49 ya que no hay alivio,
50 hasta que Yavé desde los cielos mire y vea
51 Me duelen los ojos
51 al ver a las hijas de mi ciudad
52 Me cazaron como a un pájaro
52 mis enemigos sin motivo.
53 Ahogaron mi vida en un sepulcro
53 y echaron piedras sobre mí.
54 Cubrieron las aguas mi cabeza,
54 dije Estoy perdido.
55 Invoqué tu nombre, Yavé,
55 desde lo profundo del sepulcro
56 Oye mi grito.
56 no cierres tu oído a mi oración
Jer 1,857 Te acercaste el día que te invocaba
Jer 1,857 y dijiste «No temas »
58 Señor, tú defendiste mi causa,
58 rescataste mi vida.
59 Yavé, viste la injusticia que me hacían.
59 ¡Defiende tú mi juicio!
60 Tú ves cómo se vengan de mí
60 todos los que intrigaron contra mí
61 Yavé, oíste sus insultos,
61 todas sus maniobras contra mí
62 Sus palabras y sus pensamientos
62 todo el día se dirigen contra mí
63 Estén sentados o en pie, mira
63 yo soy risa para ellos.
64 Yavé, tú les pagarás,

Habiendo descrito la invencion 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 se selecciona entre $-Y-CO_2R^{15}$ e $-Y-R^{16}$;

R^6 que puede estar unido a N^1 o N^2, 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

397

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

REFERENCIA	Radicación No.	06 36269
	Solicitud internacional	US2004/033732
	Fecha inicio fase nacional	14/05/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.
jramos

opcionalmente sustituido con 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^6 es R^N, cicloalquilo C_3 - C_7 o halocicloalquilo C_3 - C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alcoxi C_1 - C_6 o haloalcoxi C_1 - C_6, o R^6 es hidrógeno.

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, 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 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^{15} es hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, OH, alcoxi C_1 - C_6, NH_2, NH(alquilo C_1 - C_6) y N(alquilo C_1 - C_6)$_2$;

R^{16} es un isóstero de ácido carboxílico seleccionado entre tetrazol-5-ilo, 5-trifluorometil-1,2,4-triazol-3-ilo, 5-(metilsulfonil)-1,2,4-triazol-3-ilo, 2,5-dihidro-

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Expediente 3 55662

ASIGNACION DE NUMERO DE CERTIFICADO

Certificado No. 285943

DATOS DEL SIGNO

Marca nominativa	CONTENT COMFOR-T
PARA DISTINGUIR	VESTIDOS, CALZADO, SOMBRERERIA
	Productos comprendidos en la clase 25 de la Octava Edición de la Clasificación Internacional de Niza
Vigencia	Desde 19/08/2004 Hasta 19/08/2014
Titular	TECNOSUR S A
Domicilio	VILLARICA CAUCA COLOMBIA SIN ESTABLECER

SECRETARIA GENERAL AD HOC
06/09/2004 (dd/mm/yyyy)D5C29833

El presente documento corresponde a una información sobre la asignación de número de certificado del signo respectivo Por lo anterior, a efectos de establecer su titularidad y vigencia, deberá estarse a lo dispuesto en los actos administrativos que hayan concedido el derecho, notificados de conformidad con la ley, y en las certificaciones expedidas por la Superintendencia de Industria y Comercio

580
687

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC

REFERENCIA	Radicación No.	6 47841
	Solicitud internacional	IB2004/003747
	Fecha inicio fase nacional	27/06/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	8791

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 AGO 2006
adpa11