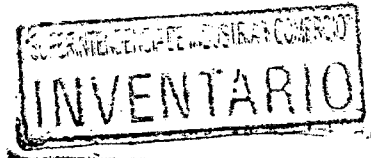


OK
265

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE



**PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL**

21. EXPEDIENTE No.

07-136072

54. TITULO: DERIVADOS DE PIRAZOLOPIRIDINA COMO INHIBIDORES
DEL RECEPTOR β -ADRENERGICO CINASA 1

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 471/04

71. SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO: 174, Avenue de France, 75013 París, FRANCIA

74. APODERADO: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

22. BOGOTA, D.C.,

26 DIC. 2007

PETITORIO



No. 07-136072- -00000-0000

Fecha: 2007-12-26 14:43:36 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 106

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

27 ene 2008

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: SANOFI-AVENTIS

Dirección: 174, avenue de France
Paris 75013
FranciaDomicilio: Paris 75013
Francia

Lugar de Constitución: Francia

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Número ☐ Cual ☐

③

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)

Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección: Carrera 11A No. 94-76, Of. 308

Teléfono: 616 1948 Fax: 616 3976

E-mail: GUSTAVO_HOLLMANN@etb.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número 2.930.616 TPA 2698

④

INVENTOR (ES) (72)

Ver anexo # 1

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/005649

Fecha 13/06/2006

Publicación Internacional No. WO 2007/000241 A1

Fecha 04/01/2007

⑥

Título (54)

DERIVADOS DE PIRAZOLOPIRIDINA COMO INHIBIDORES DEL RECEPTOR
β-ADRENERGICO CINASA 1

⑦

Clasificación Internacional (51)

CO7D 471/04

⑧

Prioridad

(33) Pais de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

EP

27/06/2005

05013774.4

⑨

Comprobante de pago No.

07-102,791

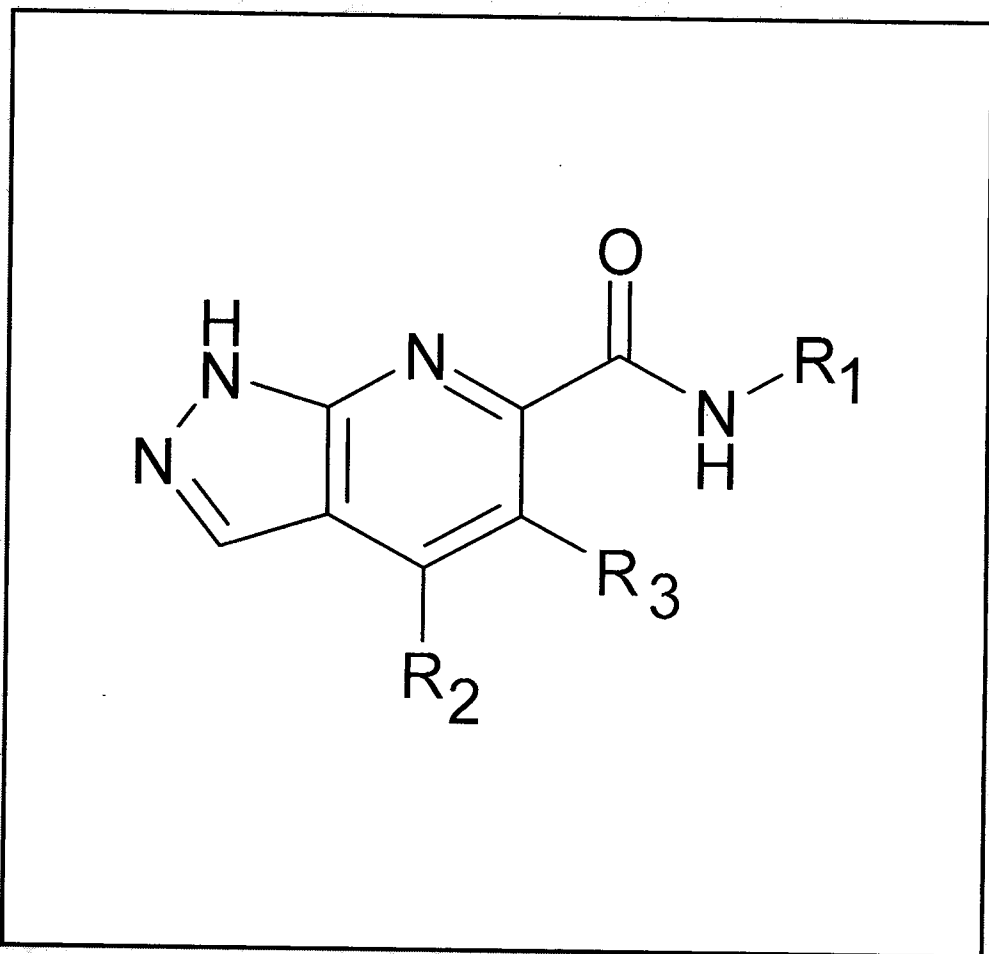
Fecha 18 DE DICIEMBRE DE 2007

10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ 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 titular comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros **Tarjeta Propietario, Extracto para la Publicación, PCT/IB/306**

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA
FIRMA: *[Signature]*
C.C. No. 2.930.616 de Bogotá - T.P.A. 2698 CSJ

26 JUL 2007

ANEXO # 1**INVENTORES****Henning STEINHAGEN**

c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
Alemania

Jochen HUBER

c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
Alemania

Kurt RITTER

c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
Alemania

Bernard PIRARD

c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
Alemania

Kirsten BJERGARDE

sanofi-aventis U.S. Inc
55 Corporate Drive
Bridgewater
NJ 08807
Estados Unidos de América

Marcel PATEK

sanofi-aventis U.S. Inc
55 Corporate Drive
Bridgewater
NJ 08807
Estados Unidos de América

Martin SMRCINA

sanofi-aventis U.S. Inc
55 Corporate Drive
Bridgewater
NJ 08807
Estados Unidos de América

Linli WEI

sanofi-aventis U.S. Inc
55 Corporate Drive
Bridgewater
NJ 08807
Estados Unidos de América

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136072- -00000-0000

Fecha: 2007-12-26 14:43:36

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 106

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 102,791

FECHA : DICIEMBRE 18 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JAIRO SANCHEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	72391247	18/12/2007	3,586,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

G.HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

The undersigned SANOFI AVENTIS... , acting on behalf of and representing of ... , domiciled in 174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, hereby

appoint(s) **LUIS PATIÑO LEYVA** and/or **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia , as our true and legal attorney with the necessary powers:

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, ~~utility models, industrial designs and models, commercial~~ ~~ensigns and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names~~ as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in Paris on this 14 day of December of 2006.

MERLIER Josiane, Director Patent Administration

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en nombro(amos) a **LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO** , con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomas todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

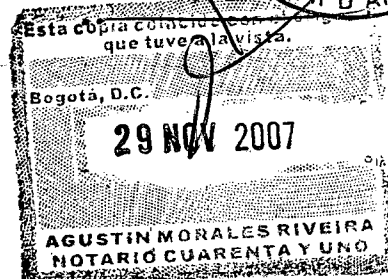
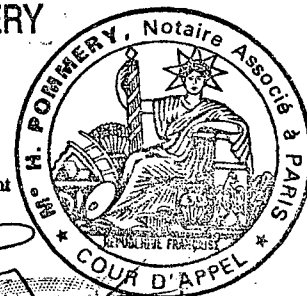
Firmado en Paris el de de

Je soussigné Me **Hervé POMMERY**

Notaire à Paris, certifie matériellement la signature de Madame

Josiane MERLIER apposée sur le présent document.

Cette certification ne comporte aucune vérification de l'exactitude des faits et actes mentionnés dans le présent document



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

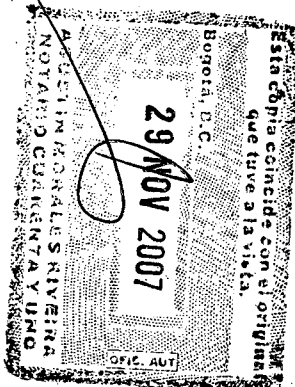
2. a été signé par Maitre POMREY
3. agissant en qualité de Notaire
4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS
6. le 20/12/06
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de PARIS

8. sous n° 174190
9. Sceau : Mme TEPLIER 10. Signature : [Signature]

Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou
timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
vrai ou exact. "Apostilla hanya sahkan keaslian sahaja sahaja sahaja sahaja sahaja"



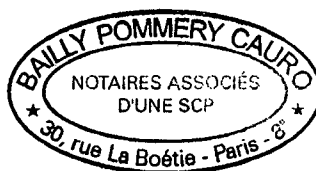
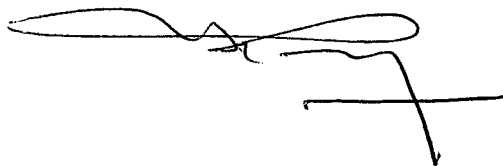
CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Hervé POMMERY certifies: that the preceding signature(s) reading José MERUTAS (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Director of Patent Administration that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in _____ in accordance with the Laws of FRANCE. All the foregoing facts are known to me, due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in PARIS on this 19th day of February of 2007.

Hervé POMMERY
NOTAIRE



CERTIFICACIÓN

SOCIEDADES

El(la) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____. Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par Hervé POMMERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS

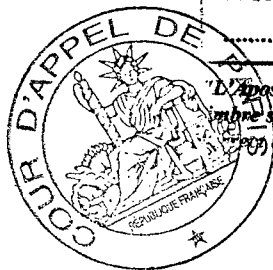
6. le 22/02/2007

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de PARIS

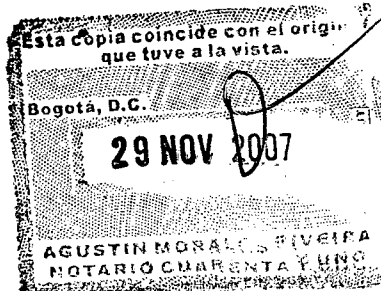
8. sous n° 17350

9. Sceau :

10. Signature :



"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou du timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est vrai ou que la République française approuve son contenu."



EDGAR HERMES PAIXÃO PARDO

Traductor oficial - Traducteur assermenté

Español - Francés
Français - Espagnol

Traducción oficial, parcial, de un documento que me fue presentado en lengua francesa, trabajo realizado en función de mi cargo de traductor oficial de esta ciudad de Santafé de Bogotá.

Contenido del documento:

PODER de SANOFI AVENTIS, 174, Avenue de France, 75013 París, Francia, para Luis Patiño Leyva y/o Gustavo Hollmann Restrepo.

Firma ilegible, Josiane Merlier.

El suscrito, Hervé Pommery, notario en París, autentico la firma de Josiane Merlier. Esta autenticación no implica aceptación del contenido del documento. Firma ilegible y sello de la notaría. París, 19 de febrero de 2007.

Apostillas. (Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961):

1. República Francesa. El presente documento público. 2. Fue firmado por el señor Pommery. 3. Actuando en calidad de notario. 4. Lleva el sello de la notaría.

CERTIFICADO:

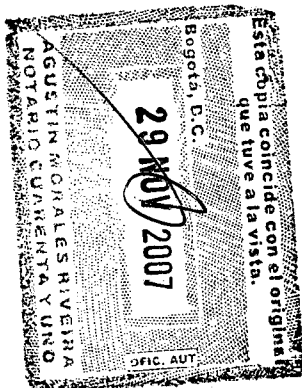
5. En París, 6. El 20 de diciembre de 2006 y el 22 de febrero de 2007. 7. Por el Procurador General de la Corte de Apelaciones de París, 8. bajo los números 174190 y 173350. 9. Sello de la Corte. 10. Firma ilegible.

La apostille confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o estampilla que está sobre el documento. No significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa apruebe su contenido.

Era todo cuanto contenía el documento. Es una traducción fiel y parcial.

Edgar Hermes Paixão Pardo
Francés - Español
Lic. 1706 Minjusticia





MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

622036
907279

Edoal Delgado
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 JUN 28 A 11:35

BAM
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
4 January 2007 (04.01.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/000241 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01) A61P 25/36 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

Da Vinci Way, Tucson, AZ 85704 (US). **SMRCINA, Martin** [CZ/US]; 11854 North Crescendo Drive, Tucson, AZ 85737 (US). **WEI, Linli** [CN/US]; 8851 N. Oracle Rd. Apt.90, Tucson, AZ 85737 (US).

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/005649

(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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 13 June 2006 (13.06.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

05013774.4 27 June 2005 (27.06.2005) EP

(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, LT, LU, LV, 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).

(71) Applicant (for all designated States except US): **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH** [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main (DE).

(72) Inventors; and

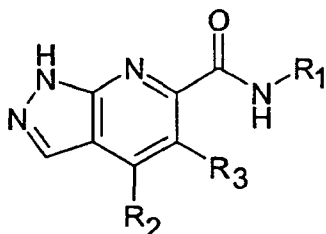
(75) Inventors/Applicants (for US only): **STEINHAGEN, Henning** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **HUBER, Jochen** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **RITTER, Kurt** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **PIRARD, Bernard** [BE/FR]; 30 rue d'Allschwil, 68220 Hegenheim (FR). **BJERGARDE, Kirsten** [US/US]; 11232 N. Flat Granite Dr., Tucson, AZ 85737 (US). **PATEK, Marcel** [US/US]; 6965 N. Leonardo

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: PYRAZOLOPYRIDINE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF BETA-ADRENERGIC RECEPTOR KINASE 1



(I),

(57) Abstract: The invention relates to 6-amido substituted pyrazolopyridine derivatives of the formula (I) useful as inhibitors of beta-adrenergic receptor kinase 1 (β ARK-1), compositions containing such-compounds and their use for the treatment and prevention of chronic heart failure, hypertension, myocardial ischemia and hepatitis C virus (HCV) infections, and for the prevention of opiate addiction.

WO 2007/000241 A1

Pyrazolopyridine derivatives as inhibitors of β -Adrenergic Receptor Kinase 1

The sympathetic nervous system that is a critical regulator of cardiac function has been implicated in the inability of the failing heart to respond to stress or injury. In response to stress catecholamines (i.e. the sympathetic neurotransmitter norepinephrine and the adrenal hormone epinephrine) bind to myocardial adrenergic receptors (ARs). These receptors, which include β 1 and β 2 ARs modulate cardiac function by coupling to and activating G proteins and thus belong to the large superfamily of G protein coupled receptors (GPCRs). Agonist binding to a β AR generates a conformational change to the receptor. This conformational change permits the β AR to interact with a membrane-bound G-protein. The interaction results in the dissociation of the G-protein heterotrimer into two components, namely the $G\alpha$ - and $G\beta\gamma$ subunits. Either of these two subunits can modulate cytosolic effector proteins that in turn may regulate production of intracellular messenger molecules. In the case of catecholamine-activated myocardial β AR, a specific G-protein, G_s , stimulates adenylyl cyclase to produce cAMP within the cell, which increases cardiac chronotropy and inotropy (Petrofski and Koch, J. Mol. Cell. Cardiol. 2003, 35, 1167-1174).

Homologous desensitization of β ARs occurs via a family of serine/threonine kinases known as G-protein coupled receptor kinases (GRKs). Seven GRK family members have been identified to date. Two (GRK1 or rhodopsin kinase and GRK7) are localized primarily in the retina, whereas the remaining five (GRK2-7) are ubiquitously expressed in several tissues including the heart. GRKs have a tridomain structure with a central catalytic domain, flanked by amino-terminal (NT) and carboxy-terminal (CT) domains that contain specific regulatory sites (Iaccarino and Koch, Assay and Drug Develop. Technol. 2003, 1(2), 347-355). An interaction between the $G\beta\gamma$ subunit and the CT of the cytosolic GRK results in translocation of GRK to the membrane, where it can phosphorylate the activated receptor. $G\beta\gamma$ binding takes place with an approximate 100 amino acid stretch that is part of the pleckstrin homology (PH) domain found in the CT of GRK2. Desensitization in

the face of persistent agonist presence is termed homologous desensitization and requires not only a GRK but also an additional protein, β -arrestin. β -arrestins sterically prevent Gs-coupling to the catecholamine bound β AR (Petrofski and Koch, J. Mol. Cell. Cardiol. 2003, 35, 1167-1174).

5

Desensitization may be an adaptive response to GPCR stimulation, but can also lead to pathological loss of receptor signaling. Importantly, in the human heart failure, chronic activation of the sympathetic nervous system has adverse implications and can accelerate cardiac pathology. Constant stimulation of adrenergic receptors by catecholamines leads to selective β 1AR downregulation (Bristow et al., New Engl. J. Med. 1982, 307 (4), 205-211). In end-stage human heart failure, GRK2 mRNA and protein, and activity are elevated approximately threefold and this causes dysfunctional β AR signaling and the loss of inotropic reserve in the failing heart (Ungerer et al., Circulation 1993, 87, 454-463). Furthermore, myocardial ischemia and hypertension, both important causes in heart failure, are also correlated with elevated GRK2 levels (Petrofski and Koch, J. Mol. Cell. Cardiol. 2003, 35, 1167-1174).

15

Rockman et al. (Nature 2002, 415, 206-212) have shown that GRK2 has an important role in the pathophysiology of cardiac failure. Targeted GRK2 inhibition therefore represents a therapeutic approach to treatment of the failing heart.

20

Besides chronic heart failure GRK2 inhibitors may be of value in the treatment of hypertension since elevated GRK2 levels have been demonstrated in peripheral blood lymphocytes of a subgroup of hypertensive patients with impaired β 2AR-mediated vasodilation. Because β 1AR regulation in lymphocytes parallels that observed in vascular smooth muscle cells in hypertensive subjects, the GRK2 up-regulation seen in these lymphocytes is suggested to underlie the attenuation of β 2AR-mediated vasodilation in the hypertensive subjects studied (Gros R et al., J. Clin. Invest. 1997, 99, 2087-2093).

25

GRK2 inhibitors may be also be applied in the treatment of myocardial ischemia since elevated GRK2 levels could be demonstrated in rat heart muscle deprived of oxygen for prolonged periods and this up-regulation correlates temporally with diminishing responsiveness of β -adrenergic receptor stimulated cyclase activity (Ungerer et al., Circ. Res. 1996, 79, 455-460).

The finding that increased GRK2 levels could be detected in the locus coeruleus of rats after chronic treatment with morphine suggests that GRK2 inhibitors can be used to prevent opiate addiction. The increased GRK2 activity may both compensate for hyperstimulation of central nervous system opioid receptors and contribute to the problem of opiate tolerance (Terwilliger et al., J. Neurochem 1994, 63, 1983-1986).

WO 2003054228 (Axxima Pharmaceuticals AG) discloses that GRK2 (among other protein kinases, metalloproteases and phosphatases) is a potential target for medical intervention against hepatitis C virus (HCV) infections.

The terms G-protein coupled receptor kinases 2 (GRK2) and β -Adrenergic Receptor Kinase 1 (β ARK-1) are used synonymously.

WO 2004/076450 describes 6-heterocyclyl or phenyl substituted pyrazolopyridine derivatives useful as p38 kinase inhibitors.

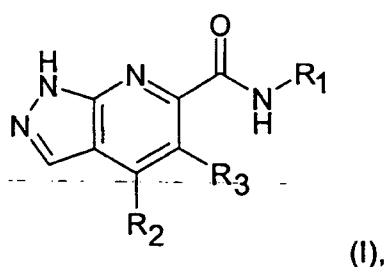
WO 03/068773 describes pyrazolopyridine derivatives as GSK-3 inhibitors useful for a variety of indications wherein the 6-position is optionally substituted by (C₃-C₈)cycloalkyl, heterocyclyl, heteroaryl or aryl.

WO 03/045949 describes pyrazolopyridine derivatives as GSK-3 inhibitors wherein the 6-position is unsubstituted.

WO 95/34563 and EP 1149583 describes generically describes pyrazolopyridine derivatives useful as CRF antagonists wherein the 6-position is substituted by (C₁-C₄) alkyl, fluoro, chloro, bromo, iodo, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -O(C₁-C₃)alkyl, -S(C₁-C₃)alkyl, or -SO₂(C₁-C₃)alkyl.

5

The present invention relates to compounds of the formula (I)



10 wherein

R₁ is H or (C₁-C₆)alkyl, wherein the (C₁-C₆)alkyl group is unsubstituted or substituted by one or more OH, halogen or NH₂ groups; and

15 R₂ is phenyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl or a (C₄-C₁₀)heterocyclyl group which are unsubstituted or substituted by 1, 2 or 3 residues independently selected from

1. (C₁-C₆)alkyl,
2. (C₂-C₆)alkenyl,
3. (C₂-C₆)alkynyl,
- 20 4. (C₁-C₆)alkylene-COOH,
5. (C₁-C₆)alkylene-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl,
6. (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH₂,
7. (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,
8. (C₁-C₆)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl,
- 25 9. (C₁-C₆)alkylene-OH,

10. (C₁-C₆)alkylene-NH₂,
11. (C₁-C₆)alkylene-NH-(C₁-C₆)alkyl,
12. (C₁-C₆)alkylene-N[(C₁-C₆)alkyl]₂,
13. CN,
5 14. COOH,
15. C(O)O-(C₁-C₆)alkyl,
16. C(O)NH₂,
17. C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,
18. C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂,
19. C(O)-(C₁-C₆)alkyl,
20. halogen,
21. NH₂,
22. NH(C₁-C₆)alkyl,
23. N[(C₁-C₆)alkyl]₂,
15 24. NH-C(O)-(C₁-C₆)alkyl,
25. OH,
26. O-(C₁-C₆)alkyl,
27. O-(C₂-C₆)alkenyl,
28. O-(C₂-C₆)alkinyl,
20 29. O-(C₁-C₆)alkylene-C(O)OH,
30. O-(C₁-C₆)alkylene-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl,
31. O-(C₁-C₆)alkylene-C(O)NH₂,
32. O-(C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,
33. O-(C₁-C₆)alkylene-OH,
25 34. O-(C₁-C₆)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl,
35. O-(C₁-C₆)alkylene-NH₂,
36. O-(C₁-C₆)alkylene-NH-(C₁-C₆)alkyl,

37. O-C(O)-(C₁-C₆)alkyl,
38. S-(C₁-C₆)alkyl,
39. S(O)₂-(C₁-C₄)alkyl,
40. (C₆-C₁₀)aryl,
41. (C₄-C₁₀)heterocyclyl,
42. (C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl,
43. (C₁-C₆)alkylene-(C₄-C₁₀)heterocyclyl,
44. (C₁-C₆)alkylene-O-(C₆-C₁₀)aryl,
45. (C₁-C₆)alkylene-O-(C₄-C₁₀)heterocyclyl,
46. O-(C₆-C₁₀)aryl,
47. O-(C₄-C₁₀)heterocyclyl,
48. O-(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl,
49. O-(C₁-C₆)alkylene-(C₄-C₁₀)heterocyclyl,

wherein the (C₆-C₁₀)aryl and (C₄-C₁₀)heterocyclyl groups in residues 40. to 49. are

unsubstituted or substituted by 1, 2 or 3 residues independently selected from OH, halogen, NH₂, O-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl, S(O)₂-(C₁-C₄)alkyl or (C₃-C₁₀)cycloalkyl;

and/or is vicinally substituted by a residue of the formula -O-(CH₂)_n-O-, wherein n is 1, 2 or 3 and wherein one or more hydrogen atoms may be replaced by halogen atoms; and

R₃ is H; (C₁-C₆)alkyl or O-(C₁-C₆)alkyl, wherein the (C₁-C₆)alkyl group is unsubstituted or substituted by OH, halogen, NH₂, NH(C₁-C₆)alkyl or N[(C₁-C₆)alkyl]₂; or (C₃-C₁₀)cycloalkyl, wherein (C₃-C₁₀)cycloalkyl is unsubstituted or substituted by one or more fluoro atoms;

or a physiologically acceptable salt thereof.

The terms (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)alkylene are understood as a hydrocarbon residue which can be linear, i.e. straight-chain, or branched and has 1, 2, 3 or 4, or 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, respectively. This also applies if an alkyl group occurs as a substituent on another group, for example in an alkoxy group (O-alkyl), a thio group (S-alkyl) or a -O(CH₂)_n-O-, an alkoxycarbonyl group or an arylalkyl group.

Examples of alkyl groups are methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl or hexyl, the n-isomers of all these groups, isopropyl, isobutyl, 1-methylbutyl, isopentyl, neopentyl, 2,2-dimethylbutyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, isohexyl, sec-butyl, tert-butyl or tert-pentyl. Alkyl groups may – if not otherwise stated - be halogenated once or more, i.e. alkyl groups may be fluorinated, i.e. perfluorinated. Examples of halogenated alkyl groups are CF₃ and CH₂CF₃, OCF₃, S-CF₃, -O-(CF₂)₂-O-.

Alkenyl are, for example, vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl (= allyl), 2-butenyl, 3-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 5-hexenyl or 1,3-pentadienyl.

15

Alkynyl are, for example, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl (= propargyl) or 2-butylnyl.

(C₃-C₁₀)cycloalkyl groups are cyclic alkyl groups containing 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10 ring carbon atoms like cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cyclooctyl, which can also be substituted and/or unsaturated. Unsaturated cyclic alkyl groups and unsaturated cycloalkyl groups like, for example, tetrahydronaphthyl, cyclopentenyl or cyclohexenyl can be bonded via any carbon atom. The term alkyl as used herein also comprises cycloalkyl-substituted alkyl groups like cyclopropylmethyl-, cyclobutylmethyl-, cyclopentylmethyl-, 1-cyclopropylethyl-, 1-cyclobutylethyl-, 1-cyclopentylethyl-, 2-cyclopropylethyl-, 2-cyclobutylethyl-, 2-cyclopentylethyl-, 3-cyclopropylpropyl-, 3-cyclobutylpropyl-, etc. in which groups the cycloalkyl subgroup as well as acyclic subgroup can be unsaturated and/or substituted. Of course, a cyclic alkyl group has to contain at least three carbon atoms, and an unsaturated alkyl group has to contain at least two carbon atoms. Thus, a

20

25

group like (C₁-C₄)-alkyl is to be understood as comprising, among others, saturated acyclic (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₄)-cycloalkyl, cyclopropyl-methyl.

5 A (C₆-C₁₀)aryl group means an aromatic ring or a ring system which comprises two aromatic rings which are fused or otherwise linked, for example a phenyl, naphthyl, biphenyl, tetrahydronaphthyl, alpha- or beta-tetralon-, indanyl- or indan-1-on-yl group. Phenyl is a preferred (C₆-C₁₀)aryl group.

A (C₄-C₁₀)heterocyclyl group means a 4-10 membered mono- or bicyclic ring system which comprises, apart from carbon, one or more heteroatoms such as, for example, 1, 2, 3 or 4 nitrogen atoms, 1 or 2 oxygen atoms, 1 or 2 sulfur atoms or combinations of different hetero atoms. For example, a C₆-heterocyclyl may contain 5 carbon atoms and 1 nitrogen atom as is the case in pyridyl or piperidinyl. The heterocyclyl residues can be bound at any positions, for example on the 1-position, 2-position, 3-position, 4-position, 5-
15 position, 6-position, 7-position or 8-position. Heterocyclyl comprises (1) aromatic (C₅-C₁₀)heterocyclyl groups [(C₅-C₁₀)heteroaryl groups] or (2) saturated (C₄-C₁₀)heterocyclyl groups or (3) mixed aromatic/saturated fused (C₈-C₁₀)heterocyclyl groups.

20 (C₅-C₁₀)heteroaryl groups are preferred as (C₄-C₁₀)heterocyclyl group.

Suitable (C₄-C₁₀)heterocyclyl group include acridinyl, azetidine, benzimidazolyl, benzofuryl, benzomorpholinyl, benzothienyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 25 4aH-carbazolyl, carbolinyl, furanyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinoliziny, quinoxaliny, quinuclidinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydroquinolinyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuran, furyl, furazanyl, homomorpholinyl, homopiperazinyl, imidazolidinyl, imidazoliny, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indoliziny,

- indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl (benzimidazolyl), isothiazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, prolinyl, pteridinyl, purynyl, pyranyl, pyrazinyl, pyroazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridonyl, pyridooxazoles, pyridoimidazoles, pyridothiazoles, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, thiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thienyl, triazolyl, tetrazolyl and xanthenyl. Pyridyl stands both for 2-, 3- and 4-pyridyl. Thienyl stands both for 2- and 3-thienyl. Furyl stands both for 2- and 3-furyl. Also included are the corresponding N-oxides of these compounds, for example, 1-oxy-2-, 3- or 4-pyridyl.
- Substitutions in (C₄-C₁₀)heterocyclyl residues can occur on free carbon atoms or on nitrogen atoms.

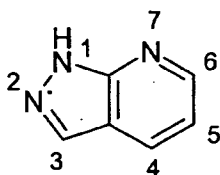
- Preferred examples of (C₄-C₁₀)heterocyclyl residues are 2- or 3-thienyl, 2 or 3-furyl, 1-, 2- or 3-pyrrolyl, 1-, 2-, 4- or 5-imidazolyl, 1-, 3-, 4- or 5-pyrazolyl, 1,2,3-triazol-1-, -4 or -5-yl, 1,2,4-triazol-1-, -3 or -5-yl, 1- or 5-tetrazolyl, 2-, 4- or 5-oxazolyl, 3-, 4- or 5-isoxazolyl, 1,2,3-oxadiazol-4 or -5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3 or -5-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl or -5-yl, 2-, 4- or 5-thiazolyl, 3-, 4- or 5-isothiazolyl, 1,3,4-thiadiazol-2 or -5-yl, 1,2,4-thiadiazol-3 or -5-yl, 1,2,3-thiadiazol-4 or -5-yl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-, 4-, 5- or 6-pyrimidinyl, 3- or 4-pyridazinyl, pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-indolyl, 1-, 2-, 4- or 5-benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-indazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-isochinolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-chinazolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-cinnolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- or 8-chinoxalyl, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-phthalazinyl. Enclosed are also the respective n-oxides, for example 1-oxy-2-, -3 or -4-pyridyl. Particularly preferred (C₄-C₁₀)heterocyclyl residues are 2- or 3-furyl, 2- or 3-pyrrolyl, 3-, 4- or 5-pyrazolyl, and 2-, 3- or 4-pyridyl.

In monosubstituted phenyl groups the substituent can be located in the 2-position, the 3-position or the 4-position, with the 3-position and the 4-position being preferred. If a phenyl group carries two substituents, they can be located in 2,3-position, 2,4-position, 2,5-position, 2,6-position, 3,4-position or 3,5-position. In phenyl groups carrying three substituents the substituents can be located in 2,3,4-position, 2,3,5-position, 2,3,6-position, 2,4,5-position, 2,4,6-position, or 3,4,5-position.

The above statements relating to phenyl groups correspondingly apply to divalent groups derived from phenyl groups, i.e. phenylene which can be unsubstituted or substituted 1,2-phenylene, 1,3-phenylene or 1,4-phenylene. The above statements also correspondingly apply to the aryl subgroup in arylalkylene groups. Examples of arylalkylene groups which can also be unsubstituted or substituted in the aryl subgroup as well as in the alkylene subgroup, are benzyl, 1-phenylethylene, 2-phenylethylene, 3-phenylpropylene, 4-phenylbutylene, 1-methyl-3-phenyl-propylene.

"Halogen" means fluoro, chloro, bromo or iodo.

Pyrazolopyridine substitution pattern are numbered according to IUPAC rules:



A preferred embodiment of the present invention is a compound of the formula (I) wherein R_1 and R_3 are as defined above; and

R_2 is phenyl or a (C_4-C_{10}) heterocyclyl group which are unsubstituted or substituted as defined above.

A further preferred embodiment of the present invention is a compound of the formula (I) wherein

R₁ is H;

R₂ is phenyl or a (C₄-C₁₀)heterocyclyl group which are unsubstituted or substituted as defined above; and

R₃ is H; (C₁-C₆)alkyl which is unsubstituted or substituted by OH, halogen, NH₂,

- 5 NH(C₁-C₆)alkyl or N[(C₁-C₆)alkyl]₂; or a (C₃-C₁₀)cycloalkyl group which is unsubstituted or substituted by one or more fluoro atoms;
or a physiologically acceptable salt thereof.

A further preferred embodiment of the present invention is a compound of the formula (I) wherein

R₁ is H;

R₂ is phenyl or a (C₄-C₁₀)heterocyclyl group which are unsubstituted or substituted as defined above; and

R₃ is H;

- 15 or a physiologically acceptable salt thereof.

A further preferred embodiment of the present invention is a compound of the formula (I) wherein

R₁ is H;

- 20 R₂ is phenyl or a (C₅-C₁₀)heteroaryl group which are unsubstituted or substituted as defined above or; and

R₃ is H;

or a physiologically acceptable salt thereof.

- 25 A further preferred embodiment of the present invention is a compound of the formula (I) wherein

R₁ is H;

R₂ is a (C₅-C₁₀)heteroaryl group which is unsubstituted or substituted as defined above; and

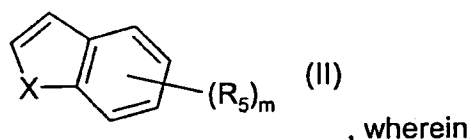
R₃ is H;

or a physiologically acceptable salt thereof.

5

Preferred (C₅-C₁₀)heteroaryl groups as group R₂ are benzofuranyl, indolyl, furanyl, pyridyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, pyrimidyl, quinolinyl, thienyl, tetrazolyl, triazolyl, morpholine, pyrrolidinyl, piperazinyl and piperidinyl. Especially preferred are benzofuranyl, indolyl, furanyl, pyridyl, pyrrolyl and pyrazolyl.

More preferred, the R₂ group is (C₅-C₁₀)heteroaryl of the formula (II),



X is N-R₄ or O,

15 R₄ is H, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkenyl, (C₁-C₄)alkynyl, (C₁-C₄)alkylene-phenyl or C(O)-(C₁-C₄)alkyl;

R₅ is

1. H,
2. (C₁-C₄)alkyl,
- 20 3. (C₁-C₄)alkenyl,
4. (C₂-C₄)alkynyl,
5. (C₁-C₄)alkylene-phenyl,
6. C(O)-(C₁-C₄)alkyl,
7. COOH,
- 25 8. C(O)O-(C₁-C₄)alkyl,

9. C(O)NH_2 ,
 10. halogen,
 11. OH ,
 12. $\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)alkyl}$,
 5 13. $\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)alkylene-OH}$,
 14. $\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)alkylene-NH}_2$,
 15. $\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)alkylene-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)alkyl}$,
 16. $\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)alkylene-phenyl}$,
 17. $\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)alkylene-(C}_5\text{-C}_6\text{)heterocyclyl}$,
 18. $\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)alkylene-C(O)OH}$,
 19. $\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)alkylene-C(O)O-(C}_1\text{-C}_6\text{)alkyl}$, or
 20. $\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)alkylene-C(O)NH}_2$;

m is 1 or 2;

or a furanyl group;

15 or a pyridyl group;

or a pyrrolyl group which is unsubstituted or substituted by $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$;

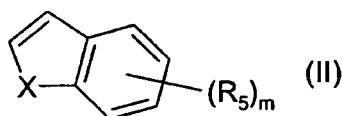
or a pyrazolyl group which is unsubstituted or substituted by phenyl.

A further preferred embodiment of the present invention is a compound of the formula (I)

20 wherein

R_1 is H; and

R_2 is a $(\text{C}_5\text{-C}_{10})\text{heteroaryl}$ group of the formula (II),



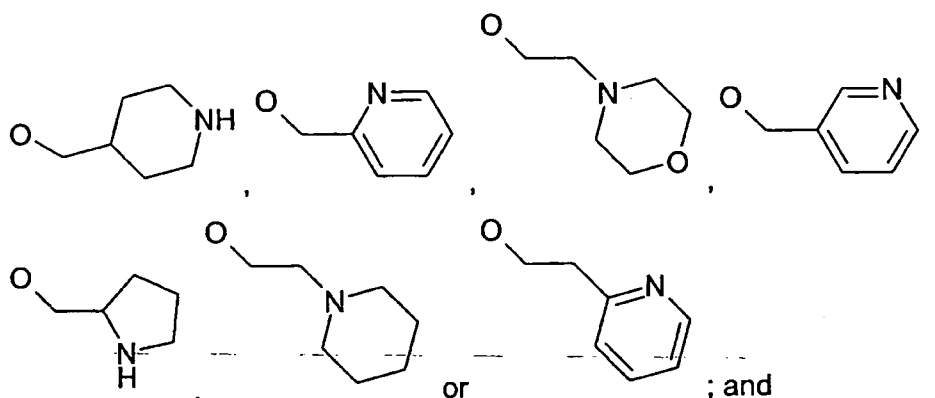
, wherein

X is N-R_4 ,

25 R_4 is H, CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, benzyl, C(=O)CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$ or $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$,

14

R₅ is H, CH₃, OCH₃, COOH, C(O)OCH₃, C(O)NH₂, O-benzyl, F, Cl, Br, OH, O(CH₂)₂OH, O(CH₂)₂OCH₃, O(CH₂)₂NH₂, OCH₂C(O)OH, OCH₂C(O)NH₂, OCH₂C(O)O-(tert-butyl),

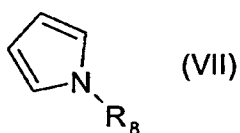


m is 1 or 2;

or R₂ is a pyridyl group;

or R₂ is a furanyl group;

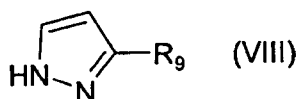
or R₂ is a pyrrolyl group of the formula (VII)



10

wherein R₈ is H or (C₁-C₆)alkyl;

or R₂ is a pyrazolyl group of the formula (VIII)



wherein R₉ is phenyl; and

15 R₃ is H;

or a physiologically acceptable salt thereof.

Optically active carbon atoms present in the compounds of the formula (I) can

independently of each other have R configuration or S configuration. The compounds of the formula (I) can be present in the form of pure enantiomers or pure diastereomers or in the form of mixtures of enantiomers and/or diastereomers, for example in the form of racemates. The present invention relates to pure enantiomers and mixtures of
5 enantiomers as well as to pure diastereomers and mixtures of diastereomers. The invention comprises mixtures of two or of more than two stereoisomers of the formula I, and it comprises all ratios of the stereoisomers in the mixtures. In case the compounds of the formula (I) can be present as E isomers or Z isomers (or cis isomers or trans isomers) the invention relates both to pure E isomers and pure Z isomers and to E/Z mixtures in all
10 ratios. The invention also comprises all tautomeric forms of the compounds of the formula (I).

Diastereomers, including E/Z isomers, can be separated into the individual isomers, for example, by chromatography. Racemates can be separated into the two enantiomers by
15 customary methods, for example by chromatography on chiral phases or by resolution, for example by crystallization of diastereomeric salts obtained with optically active acids or bases. Stereochemically uniform compounds of the formula (I) can also be obtained by employing stereochemically uniform starting materials or by using stereoselective reactions.

20

Physiologically acceptable salts of the compounds of formula (I) are nontoxic salts that are physiologically acceptable, in particular pharmaceutically utilizable salts. Such salts of compounds of the formula (I) containing acidic groups, for example a carboxylic group COOH, are for example alkali metal salts or alkaline earth metal salts such as sodium
25 salts, potassium salts, magnesium salts and calcium salts, and also salts with physiologically acceptable quaternary ammonium ions such as tetramethylammonium or tetraethylammonium, and acid addition salts with ammonia and physiologically acceptable organic amines, such as methylamine, dimethylamine, trimethylamine, ethylamine, triethylamine, ethanolamine or tris-(2-hydroxyethyl)-amine. Basic groups contained in the
30 compounds of the formula I, for example amino groups or amidino groups, form acid

addition salts, for example with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid or phosphoric acid, or with organic carboxylic acids and sulfonic acids such as formic acid, acetic acid, oxalic acid, citric acid, lactic acid, malic acid, succinic acid, malonic acid, benzoic acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid, methanesulfonic acid or p-toluenesulfonic acid. The present invention also includes acid addition salts of compounds of the formula (I) which contain, for example, two basic groups, with one or two acid equivalents.

Salts of compounds of the formula (I) can be obtained by customary methods known to those skilled in the art, for example by combining a compound of the formula (I) with an inorganic or organic acid or base in a solvent or diluent, or from other salts by cation exchange or anion exchange. The present invention also includes all salts of the compounds of the formula (I) which, because of low physiologically tolerability, are not directly suitable for use in pharmaceuticals but are suitable, for example, as intermediates for carrying out further chemical modifications of the compounds of the formula (I) or as starting materials for the preparation of physiologically acceptable salts.

The anions of the mentioned acids that may be present in acid addition salts of the compounds of the formula I, are also examples of anions that may be present in the compounds of the formula (I) if they contain one or more positively charged groups like trialkylammonio- substituents, i. e. groups of the formula (alkyl)₃N bonded via the positively charged nitrogen atom, representing R, or quaternized ring nitrogen atoms in heterocyclic groups. In general a compound of the formula (I) contains one or more physiologically acceptable anions or anion equivalents as counterions if it contains one or more permanently positively charged groups like trialkylammonio. Compounds of the formula (I) which simultaneously contain a basic group or a positively charged group and an acidic group, for example an amidino group and a carboxy group, can also be present as zwitterions (betaines) which are likewise included in the present invention.

The present invention furthermore includes all solvates of compounds of the formula (I),

for example hydrates or adducts with alcohols. The invention also includes derivatives and modifications of the compounds of the formula I, for example prodrugs, protected forms and other physiologically acceptable derivatives including esters and amides of acid groups, as well as active metabolites of the compounds of the formula I.

5

The compounds of the formula (I), which on account of its chemical structure occurs in enantiomeric forms, can be resolved into the pure enantiomers by salt formation with enantiomerically pure acids or bases, chromatography on chiral stationary phases or derivatization by means of chiral enantiomerically pure compounds such as amino acids, separation of the diastereomers thus obtained, and removal of the chiral auxiliary groups

10

The compounds of the formula (I) can be isolated either in free form or, in the case of the presence of acidic or basic groups, converting it into physiologically acceptable salts. The preparation of physiologically acceptable salts of compounds of the formula (I) capable of salt formation, including their stereoisomeric forms, is carried out in a manner known per se. With basic reagents such as hydroxides, carbonates, hydrogencarbonates, alkoxides and also ammonia or organic bases, for example trimethyl- or triethylamine, ethanolamine or triethanolamine or alternatively basic amino acids, for example lysine, ornithine or arginine, the carboxylic acids form stable alkali metal, alkaline earth metal or optionally substituted ammonium salts. If the compounds of the formula (I) contain basic groups, stable acid addition salts can also be prepared using strong acids. For this, both inorganic and organic acids such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, phosphoric, methanesulfonic, benzenesulfonic, p-toluenesulfonic, 4-bromobenzenesulfonic, cyclohexylamidodisulfonic, trifluoromethylsulfonic, acetic, oxalic, tartaric, succinic or

trifluoroacetic acid are suitable.

15

20

25

The present invention therefore also relates to the compounds of the formula (I) and/or their physiologically acceptable salts and/or their prodrugs for use as pharmaceuticals (or medicaments), to the use of the compounds of the formula (I) and/or their physiologically acceptable salts and/or their prodrugs for the production of pharmaceuticals for the

30

17
treatment and prevention of chronic heart failure, hypertension, myocardial ischemia and hepatitis C virus (HCV) infections, and for the prevention of opiate addiction.

The present invention furthermore relates to pharmaceutical preparations (or
5 pharmaceutical compositions) which contain an effective amount of at least one compound of the formula (I) and/or its physiologically acceptable salts and/or its prodrugs and a pharmaceutically acceptable carrier, i. e. one or more pharmaceutically acceptable carrier substances (or vehicles) and/or additives (or excipients).

10 The pharmaceuticals can be administered orally, for example in the form of pills, tablets, ~~lacquered tablets, coated tablets, granules, hard and soft gelatin capsules, solutions,~~ syrups, emulsions, suspensions or aerosol mixtures. Administration, however, can also be carried out rectally, for example in the form of suppositories, or parenterally, for example intravenously, intramuscularly or subcutaneously, in the form of injection solutions or
15 infusion solutions, microcapsules, implants or rods, or percutaneously or topically, for example in the form of ointments, solutions or tinctures, or in other ways, for example in the form of aerosols or nasal sprays.

The pharmaceutical preparations according to the invention are prepared in a manner
20 known per se and familiar to one skilled in the art, pharmaceutically acceptable inert inorganic and/or organic carrier substances and/or additives being used in addition to the compound(s) of the formula (I) and/or its (their) physiologically acceptable salts and/or its (their) prodrugs. For the production of pills, tablets, coated tablets and hard gelatin capsules it is possible to use, for example, lactose, corn starch or derivatives thereof, talc,
25 stearic acid or its salts, etc. Carrier substances for soft gelatin capsules and suppositories are, for example, fats, waxes, semisolid and liquid polyols, natural or hardened oils, etc. Suitable carrier substances for the production of solutions, for example injection solutions, or of emulsions or syrups are, for example, water, saline, alcohols, glycerol, polyols, sucrose, invert sugar, glucose, vegetable oils, etc. Suitable carrier substances for
30 microcapsules, implants or rods are, for example, copolymers of glycolic acid and lactic

acid. The pharmaceutical preparations normally contain about 0.5 to about 90 % by weight of the compounds of the formula (I) and/or their physiologically acceptable salts and/or their prodrugs. The amount of the active ingredient of the formula (I) and/or its physiologically acceptable salts and/or its prodrugs in the pharmaceutical preparations normally is from about 0.5 to about 1000 mg, preferably from about 1 to about 500 mg.

In addition to the active ingredients of the formula (I) and/or their physiologically acceptable salts and/or prodrugs and to carrier substances, the pharmaceutical preparations can contain one or more additives such as, for example, fillers, disintegrants, binders, lubricants, wetting agents, stabilizers, emulsifiers, preservatives, sweeteners, colorants, flavorings, aromatizers, thickeners, diluents, buffer substances, solvents, solubilizers, agents for achieving a depot effect, salts for altering the osmotic pressure, coating agents or antioxidants. They can also contain two or more compounds of the formula (I) and/or their physiologically acceptable salts and/or their prodrugs. In case a pharmaceutical preparation contains two or more compounds of the formula (I) the selection of the individual compounds can aim at a specific overall pharmacological profile of the pharmaceutical preparation. For example, a highly potent compound with a shorter duration of action may be combined with a long-acting compound of lower potency. The flexibility permitted with respect to the choice of substituents in the compounds of the formula (I) allows a great deal of control over the biological and physico-chemical properties of the compounds and thus allows the selection of such desired compounds. Furthermore, in addition to at least one compound of the formula (I) and/or its physiologically acceptable salts and/or its prodrugs, the pharmaceutical preparations can also contain one or more other therapeutically or prophylactically active ingredients.

25

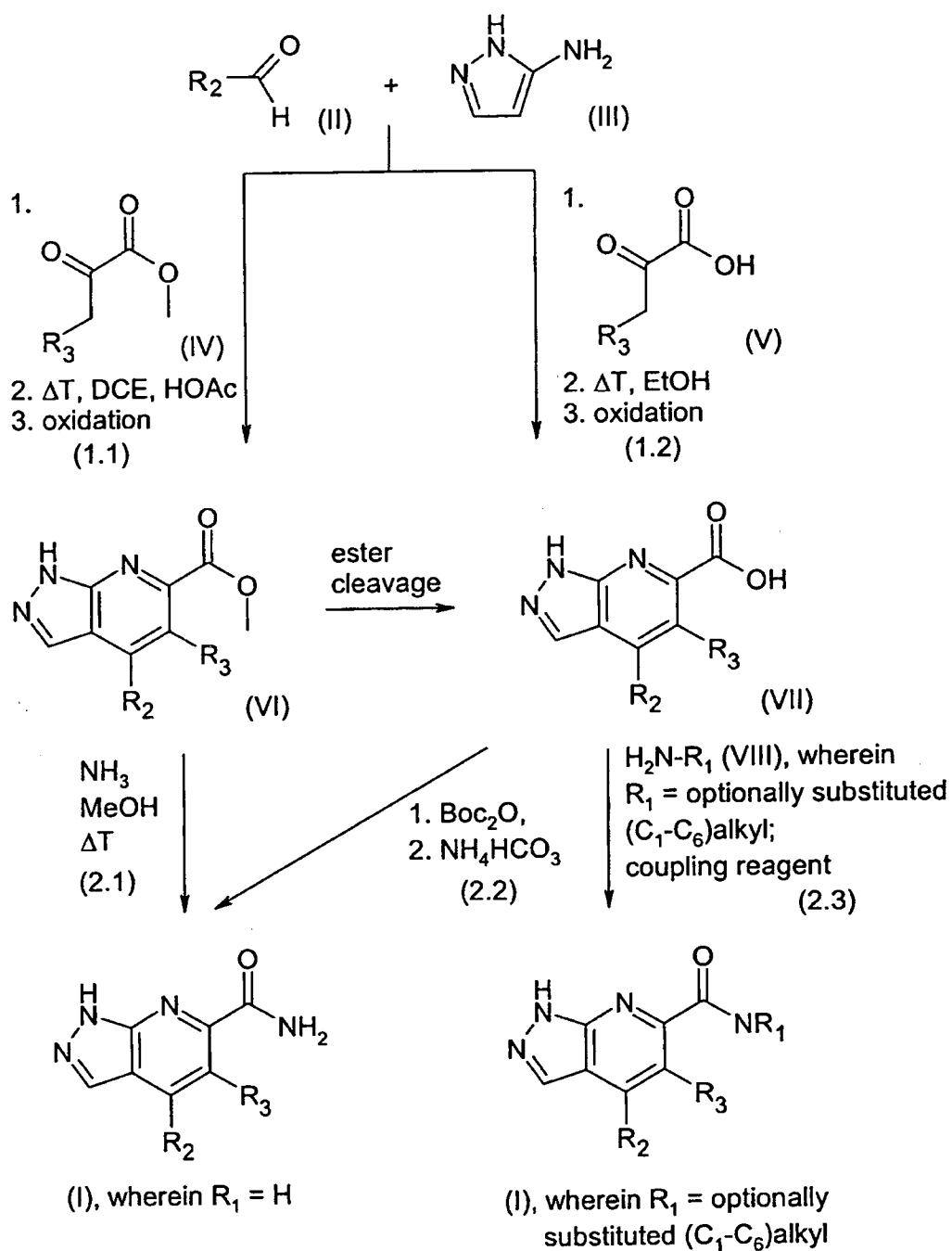
As inhibitors of GRK2 the compounds of the formula (I) and their physiologically acceptable salts and their prodrugs are generally suitable for the therapy and prophylaxis of conditions in which the activity of GRK2 or β ARK-1 plays a role or has an undesired extent, or which can favorably be influenced by inhibiting GRK2 or β ARK-1 or decreasing

its activity, or for the prevention, alleviation or cure of which an inhibition of GRK2 or β ARK-1 or a decrease in its activity is desired by the physician.

When using the compounds of the formula (I) the dose can vary within wide limits and, as
5 is customary and is known to the physician, is to be suited to the individual conditions in
each individual case. It depends, for example, on the specific compound employed, on the
nature and severity of the disease to be treated, on the mode and the schedule of
administration, or on whether an acute or chronic condition is treated or whether
prophylaxis is carried out. An appropriate dosage can be established using clinical
10 approaches well known in the medical art. In general, the daily dose for achieving the
desired results in an adult weighing about 75 kg is from about 0.01 to about 100 mg/kg
preferably from about 0.1 to about 50 mg/kg, in particular from about 0.1 to about 10
mg/kg, (in each case in mg per kg of body weight). The daily dose can be divided, in
particular in the case of the administration of relatively large amounts, into several, for
15 example 2, 3 or 4, part administrations. As usual, depending on individual behavior it may
be necessary to deviate upwards or downwards from the daily dose indicated.

Furthermore, the compounds of the formula (I) can be used as synthesis intermediates for
the preparation of other compounds, in particular of other pharmaceutical active
20 ingredients, which are obtainable from the compounds of the formula I, for example by
introduction of substituents or modification of functional groups.

The compounds of the formula (I) can generally be prepared according to the following
scheme:



In a first route, R_2 -aldehyde (II), 3-aminopyrazole (III) and R_3 -containing methyl pyruvate (IV) are mixed in dichloroethane (DCE) in the presence of an acid, preferably acetic acid,

and the mixture is heated to 50-120°C, preferably 60-100°C, and subsequently the reaction mixture is oxidized, preferably by exposure to air whereby the aromatic 1H-Pyrazolo[3,4-b]pyridine system (VI) is formed.

- 5 In an alternative route, R₂-aldehyde (II), 3-aminopyrazole (III) and R₃-containing methyl pyruvic acid (V) are mixed in ethanol and heated to 50-120°C, preferably 60-100°C. Subsequent oxidization, preferably by exposure to air yields the 1H-Pyrazolo[3,4-b]pyridine acid derivative (VII).
- 10 Ester cleavage can be achieved by standard methods by e.g. exposing the ester (VI) base. Details on methods for the preparation are given in various standard reference: like, for example, J. March, Advanced Organic Chemistry, 4th ed., John Wiley & Sons, 1992.
- 15 The respective amides of the formula (I) wherein R₁ is hydrogen can be formed by reacting the ester (VI) with a suitable reagent such as e.g. ammonia in methanol or by activating the carboxylic acid derivative (VII) with Boc₂O and treating the resulting tert-butyl ester with NH₄HCO₃. In the case a tert-butyl ester is formed at N1 or N2 of the pyrazolopyridine, it can be removed by treatment with TFA. Compounds of the formula (I)
- 20 wherein R₁ is an optionally substituted (C₁-C₆)alkyl group can be obtained by coupling the respective (C₁-C₆)alkyl-NH₂ derivative (VIII) to (VII) in the presence of a standard coupling reagent such as e.g. DIC, dicyclohexyl carbodiimide, EDC, HOBT etc.

- Protective groups that may still be present in the products obtained in the coupling
- 25 reaction are then removed by standard procedures. For example, tert-butyl protecting groups, in particular a tert-butoxycarbonyl group which is a protected form of an amidino group, can be deprotected, i. e. converted into the amidino group, by treatment with trifluoroacetic acid. As already explained, after the coupling reaction also functional groups can be generated from suitable precursor groups. In addition, a conversion into a

physiologically acceptable salt or a prodrug of a compound of the formula (I) can then be carried out by known processes.

In general, a reaction mixture containing a final compound of the formula (I) or an intermediate is worked up and, if desired, the product is then purified by customary processes known to those skilled in the art. For example, a synthesized compound can be purified using well known methods such as crystallization, chromatography or reverse phase-high performance liquid chromatography (RP-HPLC) or other methods of separation based, for example, on the size, charge or hydrophobicity of the compound. Similarly, well known methods such as amino acid sequence analysis, NMR, IR and mass spectrometry (MS) can be used for characterizing a compound of the invention.

It is understood that modifications that do not substantially affect the activity of the various embodiments of this invention are included within the invention disclosed herein. Accordingly, the following examples are intended to illustrate but not limit the present invention.

Abbreviations:

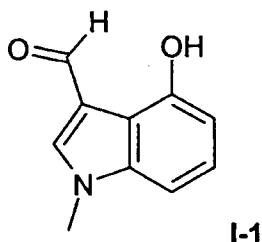
	ACN	acetonitrile
20	anh.	anhydrous
	cpd.	compound
	DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
	DIC	diisopropyl carbodiimid
	DMSO	dimethyl sulfoxide
25	Et ₂ O	ethyl ether
	MeOH	methanol
	DMF	dimethylformamide
	DCM	dichloromethane
	DCE	1,2-dichloroethane
30	eq	equivalent(s)

HPLC	high performance liquid chromatopgraphy
r.t.	room temperature
THF	tetrahydrofuran
TFA	trifluoroacetic acid
5 TLC	thin layer chromatography
h	hour(s)
R _t	retention time

Synthesis of Intermediates:

10

4-Hydroxy-1-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde (I-1)



Step 1:

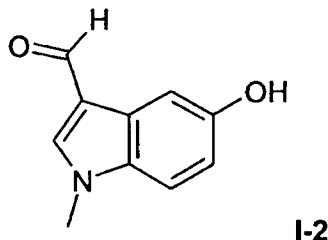
Synthesis of 4-Hydroxy-1-methyl-N-methyl-indole-3-carbaldehyde

To a solution of 4-Benzyloxy-1H-indole-3-carbaldehyde (0.5g, 2.0mmol) in anhydrous DMF (8.0mL) was added methyl iodide (0.148mL, 2.40mmol) and potassium carbonate (0.552g, 4.0mmol) with vigorous stirring. This solution was then allowed to stir for 36h at r.t. The solvent was evaporated to give a white solid. The solid was dissolved in ethyl acetate (100mL), filtered and evaporation of the solvent gave a light grey solid. The solid was triturated with Et₂O to remove residual DMF and filtration gave the product as a fluffy light grey solid 0.40g (yield: 75%); ¹H NMR (DMSO d₆) 3.85 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.9 (dd, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 10.3 (s, 1H); MS m/e 265 (M⁺).

25

Step 2:

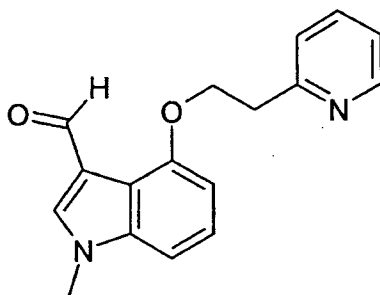
The compound derived from step 1 (0.5g, 1.9mmol) was dissolved in DCM (10mL) and to the solution was added 48% HBr (3.0mL). This solution was allowed to stir overnight at r.t. The solvent was evaporated to give a dark purple solid. The crude was triturated twice
5 with ethyl acetate, (following subsequent removal of ethyl acetate under reduced pressure). The crude material was purified by column chromatography. Conditions: 0.75g of crude compound on 25g of flash grade silica; hexanes/ethyl acetate (50/50). The appropriate fractions were collected and evaporated to give the product as a light green solid 0.275g (yield: 82%) ¹H NMR (DMSO d₆) 3.85 (s, 3H.), 6.60 (d, 1H), 7.00 (d, 1H),
10 7.20 (t, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.6 (s, 1H), 10.6 (s, 1H); MS m/e 175 (M⁺).

5-Hydroxy-1-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde (I-2)

To a solution of 5-Methoxy-1-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde (4.5g, 23.8 mmol, in 150 ml DCM) was added BBr₃ solution (2 M in DCM, 60 ml, 5 eq) at -10 °C with stirring for 5 min. The cooling bath was removed and the reaction mixture was slowly warmed up to r.t. The reaction was monitored by TLC (2% MeOH in DCM) and LCMS (after 3.5 h, no
20 starting material remained). The reaction mixture was then cooled to -10 °C, and 16 ml of MeOH were slowly added. The pH of mixture was adjusted to 8 by adding sat. NaHCO₃ and/or 4 N NaOH. The organic solvents were removed under reduced pressure and the remaining aqueous mixture was extracted with ethyl acetate (30 mlx5). The organic layers were combined, washed with brine (10mlx1), dried over Mg₂SO₄, filtered and dried
25 under reduced pressure to give the title compound as 4.06 g purple powder (yield: 97%)

that was used without further purification. LCMS (2-85 % ACN/H₂O in 7 min): 176.1 (40%). R_f 0.11 (2% MeOH in DCM).

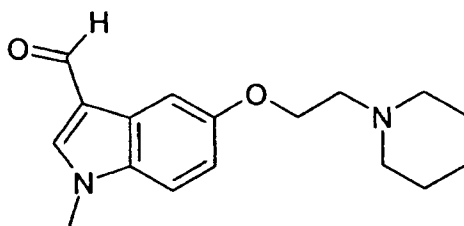
4-[2-(2-pyridyloxy)ethyl]-1-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde (I-3)



I-3

A solution of 88mg (0.5 mmol) I-1, 262 mg (1 mmol) PPh₃ and 123 mg (1mmol) dry 2 pyridyl-1-ethanol in 4 ml dry THF, and a solution of 202 mg (1 mmol) DIAD in 1ml dry THF were cooled to -10°C and quickly mixed. The temperature was raised to r.t. and stirred for 2 hours. The reaction was monitored by LCMS, evaporated and purified on HPLC (RP YMC-Pack ODS-AM, AM12S05-2520WT, S-5um, 12nm, gradient C / water (+0.1% TFA), 10-100 % in 20 min, 10ml/min, UV detection 280nm). Relevant fractions were lyophilized overnight. LCMS (2 to 85% ACN/H₂O): shows MH⁺ ion m/z = 281 (100%). Yield: 90mg (64%).

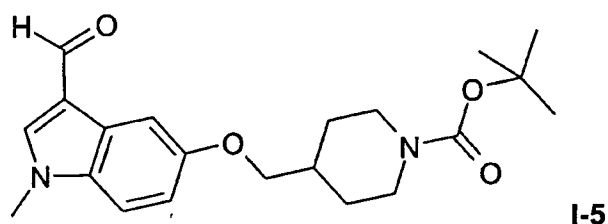
5-(N-piperidinoethoxy)-1-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde (I-4)



I-4

In analogy to the preparation of I-3, starting from 88 mg (0.5 mmol) of I-2 and 129 mg (1mmol) of 2-(N-piperidino)-ethanol LCMS shows MH⁺ ion m/z = 287 (100%). HPLC purification provided yield 65mg (yield: 45 %) from HPLC/lyophilization.

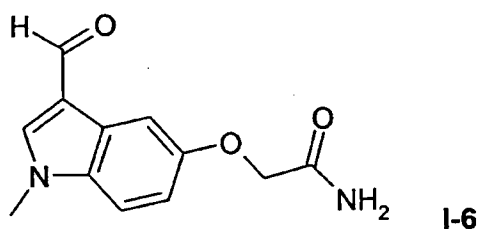
3-(3-formyl-1-methyl-1H-indol-5-yloxymethyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (I-5)



To a solution of aldehyde **I-2** (400 mg, 2.3 mmol) in DMF (10 ml), 3-bromomethyl-
 5 piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (760 mg, 2.7 mmol) and N'''-tert-butyl-N,N,N',N',N'',N''-hexamethyl-phosphorimidic triamide (1.16 ml, 4.6 mmol) were added. After heating at 100°C for 6 h, evaporation, and purification by silica gel chromatogra (ethyl acetate:hexane 6:4) 350 mg (Yield: 21 %) of the title compound could be yielded as solid after evaporation to dryness. LC/MS (M+H)⁺ 373.

10

2-(3-Formyl-1-methyl-1H-indol-5-yloxy)-acetamide (I-6)

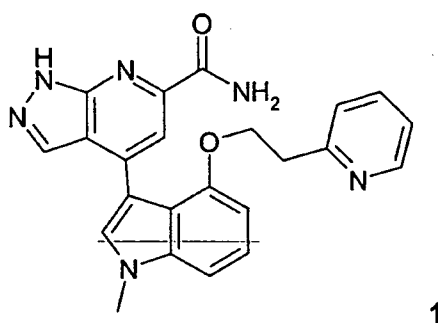


5-Hydroxy-1-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde (**I-2**) (0.5 g, 2.86 mmol), 2-Bromo-
 15 acetamide (0.43g, 3.1 mmol), and N'''-tert-butyl-N,N,N',N',N'',N''-hexamethyl-phosphorimidic triamide (2.18 mL, 8.6 mmol) were dissolved into anh. DMF (3 mL) in a seal tube. The resulting solution was then sealed and heated at 120 °C (monitored by LCMS). The reaction completed after 3.5 h. The mixture was cooled to room temperature, added 20 mL of water, and 6 N HCl to pH 2-3. The mixture was then extracted with ethyl acetate (20 mLx6). The organic layers were combined, washed with
 20 brine (10mLx2), dried over Mg₂SO₄, filtered and dried under reduced pressure to give the title compound as 0.5 g orange powder (crude yield: 76%, used without further

purification). LCMS (2-85 % ACN/H₂O in 7 min): M⁺ 233.1 (100%); 95% purity (at 220 nM).

Synthesis of Examples Compounds:

- 5 **4-{4-[2-(2-pyridyloxy)ethyl]-1-methyl-1*H*-indolyl}-7-aza-indazole-6-carboxamide**
(Example 1)



- 10 **Step 1: Synthesis of 4-{4-[2-(2-pyridyloxy)ethyl]-1-methyl-1*H*-indolyl}-6-methoxycarbonyl-7-aza-indazole:**

The solution of 86mg aldehyde I-3 (0.2mmol), 18 mg methyl pyruvate (0.2 mmol) and 20mg of 3-aminopyrazole (0.2 mmol) in DCE (2 ml, 1% acetic acid) was heated in a closed tube at 90 °C for 12 hours and cooled to r.t. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the residue separated by prep-HPLC (RP YMC-Pack ODS-AM, AM12S05-2520WT, S-5um, 12nm, gradient ACN/water (+0.1% TFA), 10-100 % in 20 min, 10ml/min, UV detection 280nm) Raw yield 32 mg (39 %),

Step 2:

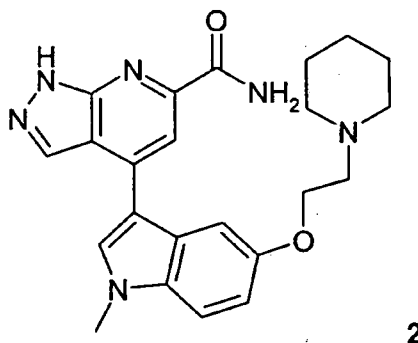
- 20 The raw product from step 1 was dissolved into 2ml of 7 N NH₃/MeOH, sealed and heated at 80 °C for 6 h and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified via prep-HPLC (RP YMC-Pack ODS-AM, AM12S05-2520WT, S-5um, 12nm, gradient ACN/water(+0.1% TFA), 10-100 % in 20 min, 10ml/min, UV

detection 280nm) and after lyophilization 1 mg pure product (1 % overall yield) were obtained.

¹H NMR (600 M Hz, DMSO-d₆, SM_6425) δ (ppm): 13.63 (bs, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.0, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (bs, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (bs, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.1, 7.1 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (bd, 1H), 6.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.37 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.13 (t, 2H).

LCMS (2 to 85% ACN/H₂O): shows MH⁺ ion *m/z* = 413 (100%), *R*_t = 3.27.

**5-[(N-piperidinoethoxy)-1-methyl -1*H*-indol-3-yl]-7-aza-indazole-6-carboxamide
(Example 2)....**



2

Step 1:

Synthesis of 5-(N-piperidinoethoxy)-1-methyl -1*H*-indol-3-yl]-6-methoxycarbonyl-7-aza-indazole

15

Preparation in analogy to step 1 of example 1, starting from 65 mg of I-4. Prep-HPLC purification provided 17 mg (yield: 18 %) that were used in the next step.

Step 2:

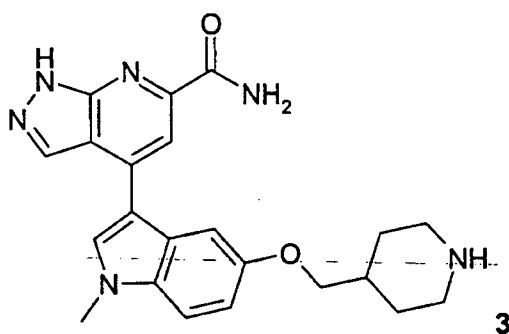
20 Preparation in analogy to step 2 of example 1, starting from 17 mg of the above described compound. Prep-HPLC purification provided 7 mg solid (yield: 7%)

¹H NMR (600 M Hz, DMSO-d₆, SM_6425) δ (ppm): 13.77 (bs, 1H) 8.50 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (bs, 1H), 7.71 (bs, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.4

30

Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.36 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.40-3.58 (m, 6H), 1.58-1.75 (m, 6H). (LCMS main peak: 287mmu). $R_t = 3.31$.

5 **4-(1-methyl-5-(piperidin-3-ylmethoxy)-1H-indol-3-yl)-1H-pyrazolo(3,4-b)pyridine-6-carboxylic acid amide (Example 3)**



Step 1:

10 **Synthesis of 4-(5-(tert-Butoxycarbonyl-piperidine-3-ylmethoxy)-1-methyl-1H-indol-3-yl)-1H-pyrazolo(3,4-b)pyridine-6-carboxylic acid methyl ester)**

To a solution of **1-5** (350 mg, 946 μ mol) in DCE (4ml) were added a solution of 1H-pyrazol-3-ylamine (83 mg, 1 mmol) in DCE (4 ml), a solution of methyl pyruvate (102 mg, 1 mmol) in DCM (4 ml) and acetic acid (500 μ l). The solution was stirred at 80°C for 8h,
 15 evaporated and purified by prep-HPLC (in water with 0.1 % TFA using a gradient of 25 to 85 % ACN over 9 minutes.) Evaporated to dryness yielded 108 mg (yield: 22%) of the compound as a solid. LC/MS (M+H)⁺ 520

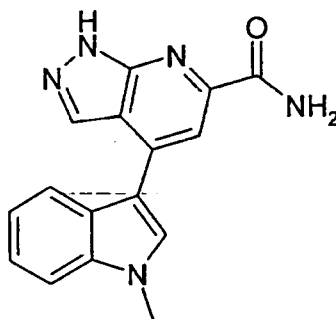
Step 2:

20 The product obtained from step 1 (200 mg, 385 μ mol) was treated with 20 ml 7N ammonia in methanol at 70 °C for 3 h, and evaporated to dryness. The solid was treated with 50% TFA in DCM (6 ml) for 2 h, and evaporated to dryness. Purification by prep-HPLC (in water with 0.1 % TFA using a gradient of 5 to 45 % ACN over 9 minutes) yielded 40 mg (yield: 48 %) of the product as a solid.

^1H NMR 600 MHz (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.90 (1H, m), 3.86 (3H, s), 6.92 (1H, d), 7.41 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.99 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.51 (1H, s), 13.82 (1H, s); NOE confirmed the assigned structure. LC/MS (M+H) $^+$ 405. R_t = 3.38.

5

4-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-1H-indazole-6-carboxylic acid amide (Example 4)



4

Step 1: Synthesis of 4-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-1H-indazole-6-carboxylic acid methyl ester

10

A solution of 1-Methyl-1H-indole-3-carbaldehyde (4 mmol, 0.636 g), methyl pyruvate (4 mmol, 0.361 ml) and 3-aminopyrazole (4 mmol, 0.388 g) in DCE (12 ml, 1% acetic acid) was heated in a sealed tube at 100 °C for 17.5 hours. After that the mixture was cooled

15

down to r.t. and evaporated under reduced pressure. Subsequently, 10 ml of Et₂O was added to the residue and the resulting precipitate was filtered, washed with Et₂O (10mlx2) and dried. The new precipitate from the mother liquid (reduced to 20mL) was filtered and washed again. After 2 additional cycles, 0.8 g crude product was obtained. The remaining solution was condensed again, 10 ml of MeOH was

20

added and the new precipitate was filtered and washed twice with 1 ml Et₂O. After twice repetitions 1.3 g of crude product could be obtained (LCMS: >90% pure @ 220 nM) and used without further purification in the next step. 70 mg of this crude product was further

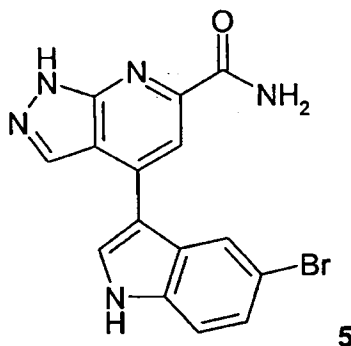
purified by MS-detected HPLC to afford 21 mg of the pure title compound as red powder. (LCMS main peak: 307mmu).

Step 2:

- 5 0.67 g of the above mentioned crude product was dissolved into 7 N NH_3/MeOH (25 ml), sealed and heated at 70-80 °C for 18 h. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified via silica gel chromatography (ethyl acetate/hexane) and 0.2 g of raw product was obtained, and re-purified by MS-triggered HPLC. Finally 7 mg of pure compound was obtained (overall Yield: 10 %).

^1H NMR (600 M Hz, DMSO-d_6) δ (ppm): 13.80 (br, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), NOE study (DMSO-d_6) confirmed the structure assignment. (LCMS main peak: 292.2 mmu). $R_t = 4,10$.

- 15 **4-(5-Bromo-1H-indol-3-yl)-1H-pyrazolo(3,4-b)pyridine-6-carboxylic acid amide**
(Example 5)



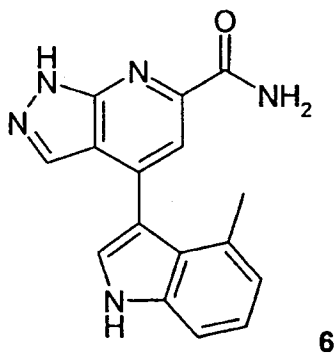
- 20 To a solution of 5-bromo-1-H-indole-3-carbaldehyde (1220 mg, 5.4 mmol) in dry ethanol (18 ml) was added a solution of pyruvic acid (475 mg, 5.4 mmol) in dry ethanol (18 ml). The mixture was heated at 80°C for 1 h, and a solution of 1H-pyrazol-3-ylamine (448 mg, 5.4 mmol) in dry ethanol (18 ml) added. The reaction was heated at 80°C for 24h,

exposed to air at r.t. for 24 h and evaporated to dryness to yield a raw solid. The solid was dissolved in pyridine/ethyl acetate 1:1 (60 ml) and treated with ammonium bicarbonate (948 mg, 12 mmol) and di-tert-butyl dicarbonate (2.19g, 12 mmol) for 16h at r.t. The mixture was then evaporated to dryness, redissolved in ethyl acetate (100 ml), and washed with water/brine (3x), dried (Na_2SO_4), filtered, and evaporated to dryness. The solid was treated with TFA (50% in DCM) for 2h at r.t, neutralized carefully with aqueous Na_2CO_3 , extracted with ethyl acetate, dried (Na_2SO_4), filtered, evaporated and purified by silica gel chromatography (ethyl acetate:hexane 8:2 to pure ethyl acetate gradient). The product was then re-purified by prep-HPLC chromatography in water with 0.1 % TFA using a gradient of 15 to 85 % ACN over 9 minutes. 3.3 mg (<1 % yield) of the product could be obtained as a solid.

^1H NMR (600 M Hz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7.37. (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.01(s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.29 (s,1H), 8.48 (s, 1H), 12.12 (s, 1H), 13.80 (s,1H).

NOE confirmed the assigned structure. LC/MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 356. R_t = 4.11.

4-(4-methyl-1H-indol-3-yl)-1H-pyrazolo(3,4-b)pyridine-6-carboxylic acid amide (Example 6)



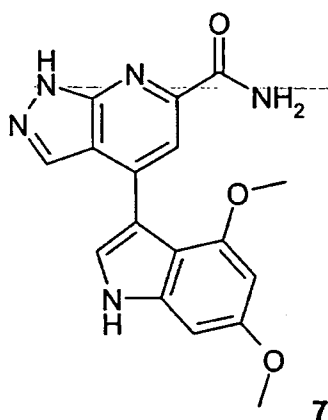
In analogy to the preparation of example 5, 4-methyl-1-H-indole-3-carbaldehyde (477 mg, 3 mmol) was converted yielding 11mg (yield: 1%) of a solid product.

34

^1H NMR 600 MHz (DMSO- d_6) δ ppm: 2.20(s, 3H), 6.87 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.12(s, 1H), 11.72 (s, 1H), 13.79 (s, 1H); NOE confirmed the assigned structure. LC/MS (M+H) $^+$ 292. R_t = 3,86.

5

4-(4,6-dimethoxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)-1H-pyrazolo(3,4-b)pyridine-6-carboxylic acid amide (Example 7)



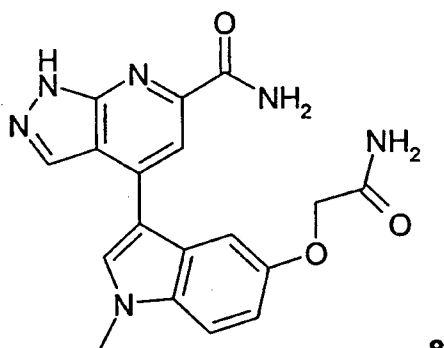
10 In analogy to the preparation of example 5, 4,6-dimethoxy-1-methyl-1H-indole-3-carbaldehyde (657 mg, 3 mmol) was converted yielding 11mg (yield: 1 %) of a solid product.

LC/MS (M+H) $^+$ 352. ^1H NMR 600 MHz (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.32 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.59 (s, 1H) 7.74 (s, 1H), 7, 90(s, 1H), 8.11 (s, 15 1H), 8.23 (s, 1H), 13.66 (s, 1H); NOE confirmed the assigned structure.

20

35

4-(5-Carbamoylmethoxy-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-6-carboxylic acid amide (Example 8)



Step 1:

Synthesis of 4-(5-Carbamoylmethoxy-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-6-carboxylic acid methyl ester

10 A mixture of 2-(3-Formyl-1-methyl-1*H*-indol-5-yloxy)-acetamide (I-6, crude, ~ 3 mmol, 0.7 g), methyl pyruvate (3 mmol, 0.3 mL), 3-aminopyrazole (3 mmol, 0.29 g) and Na₂SO₄ (anh. 0.5 g) in DCE (10 mL) was heated with vigorously stirring in a sealed tube at 100 °C for 17 hours. After that the mixture was cooled down to r.t. and evaporated under reduced pressure.

15 Subsequently, 12 ml of H₂O, 12 ml of DMF and 15 ml of MeOH were added to the residue. The mixture was sonicated for 5 minutes and stirred for additional 10 minutes. The resulting precipitate was filtered, washed with H₂O (2 mLx5) and dried (0.3 g). Both liquid layer and precipitate were analyzed by LCMS, and the precipitate contained most of the expected title compound (*M*⁺: 380.2 (100%); LCMS: 90% purity @ 220 nM). The crude product was used without further purification in the next step.

20

Step 2:

Synthesis of 4-(5-Carbamoylmethoxy-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-6-carboxylic acid amide

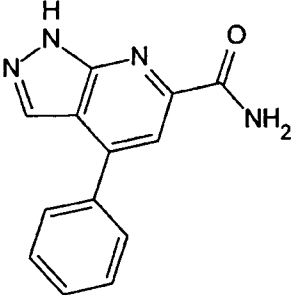
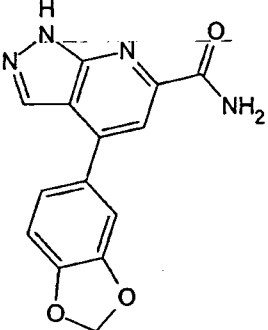
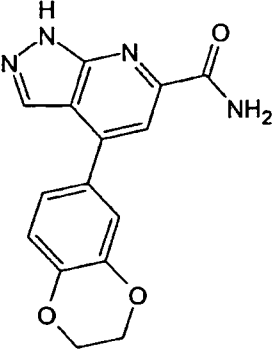
The above crude product (0.3 g) was dissolved into 7 N NH_3/MeOH (60 ml), sealed and heated at 80 °C overnight. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved into DMSO (5 ml), filtered and purified by MS-triggered HPLC, and gave 0.1 g pure compound (overall Yield: 10%). LCMS (2 to 85% ACN/ H_2O): 365.2 (100%); 100 % purity at 220 nM. $R_t = 3.38$.

^1H NMR (600 M Hz, DMSO-d_6) δ (ppm): 13.81 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.07 (dd, $J = 2.3, 9.0$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.93 (s, 3H). NOE study (DMSO-d_6) confirmed the structure assignment.

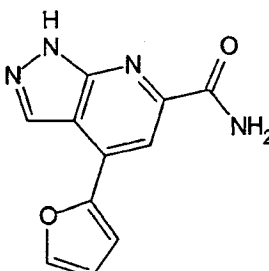
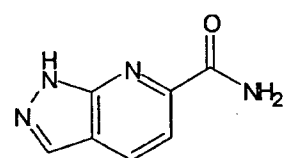
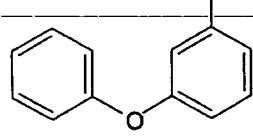
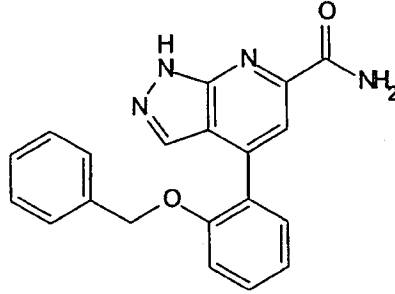
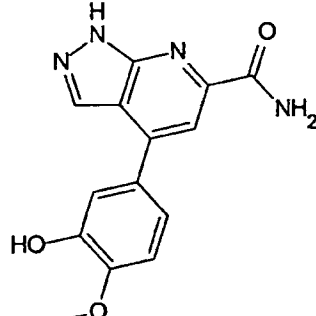
The examples in the following Table 1 can be obtained in analogy to the above procedures. MS peaks are given as parent main peaks. A slight modified procedure was applied for Example 55 which was prepared in analogy to example 5 yielding the corresponding carboxylic acid and was subsequently coupled with aminoethanol according to standard amid coupling conditions using DIC as coupling reagent.

The LC/MS system used to obtain the r.t. and MS main peak data was a Waters 2790-ZQ, the column a YMC ProC18 S-5 120A 2x50 mm, the method was 0.1% TFA in water with a gradient of ACN 2-85% over 6.85 minutes. MS ionization method was ESI technique.

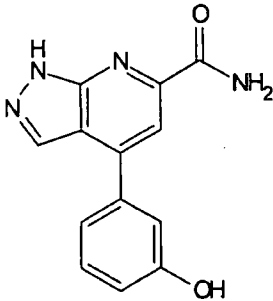
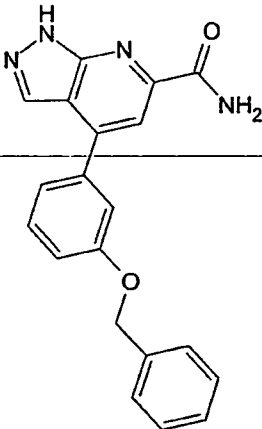
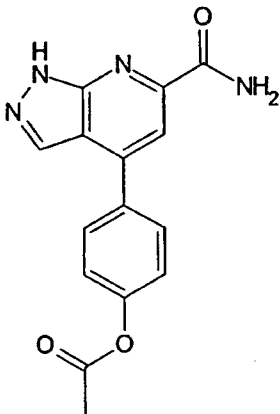
Table 1:

Example Compound	Structural formula	R _t	MS main peak
9		3,87	239
10		3,84	283
11		3,85	297

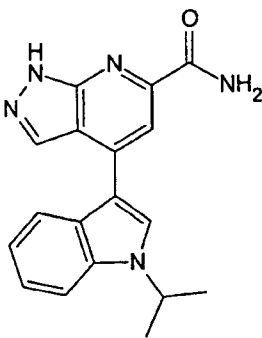
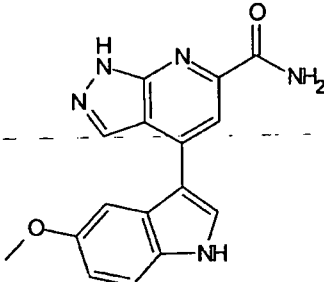
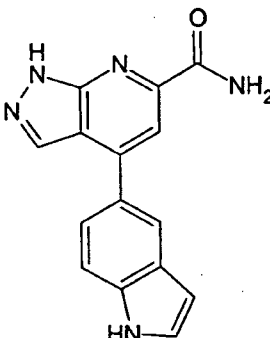
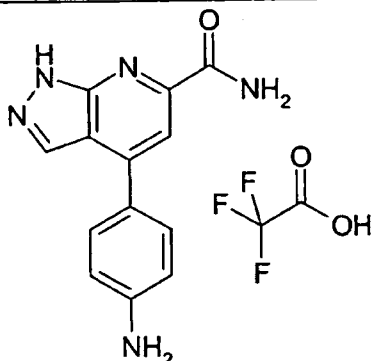
38

12		3,48	229
13		5,02	331
			
14		4,81	345
15		3,30	284

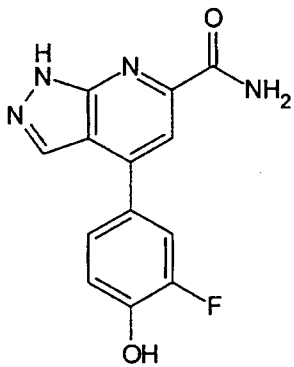
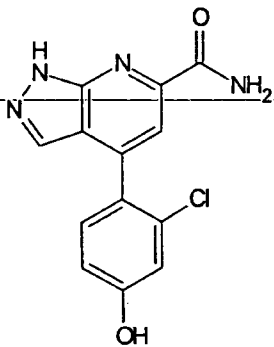
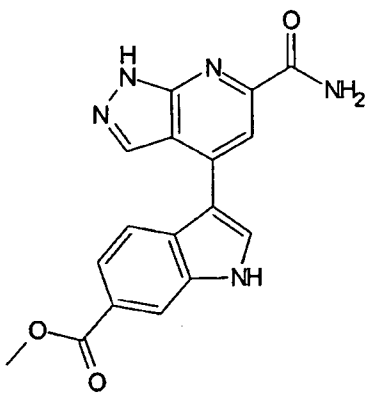
39

16		3,21	255
17		4,90	345
18		3,77	297

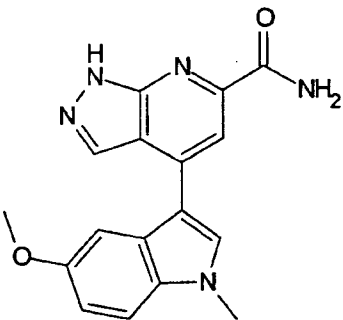
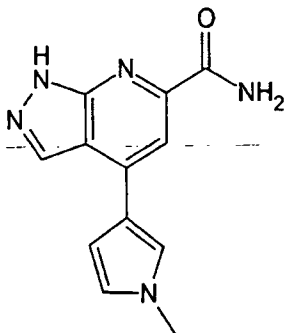
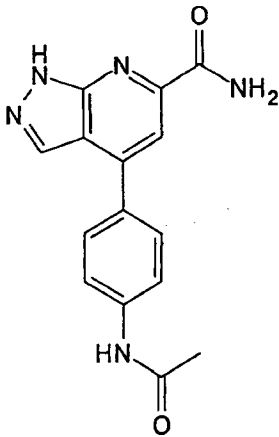
40

19		4,55	320
20		3,71	308
21		3,53	278
22		2,40	254

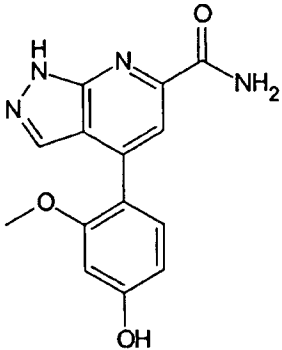
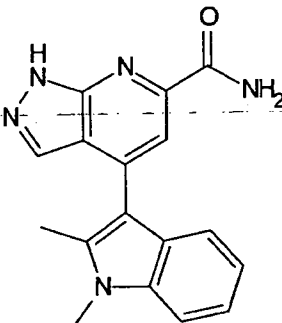
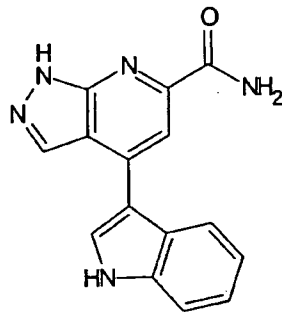
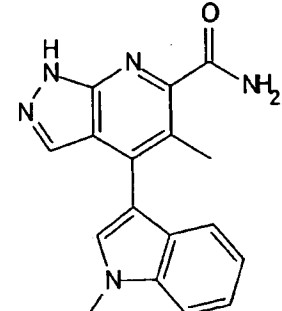
41

23		3,15	273
24		3,36	289
25		3,36	336

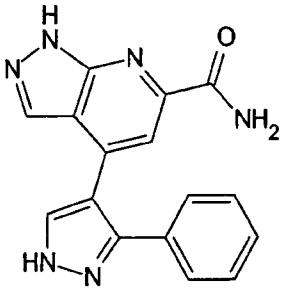
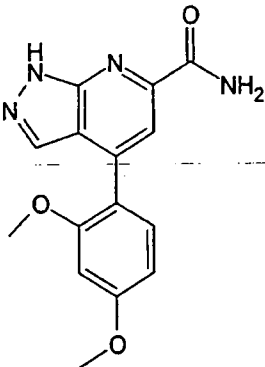
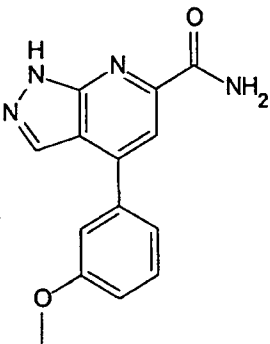
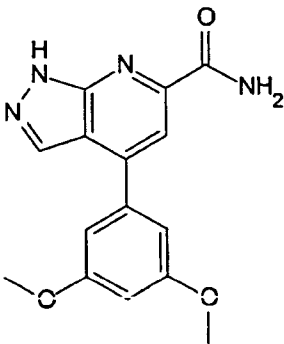
42

26		4,09	322
27		3,22	242
28		3,03	296

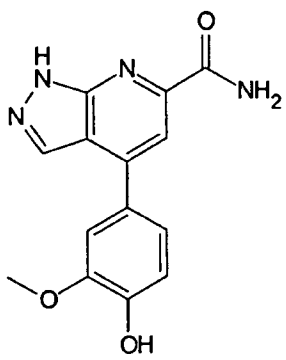
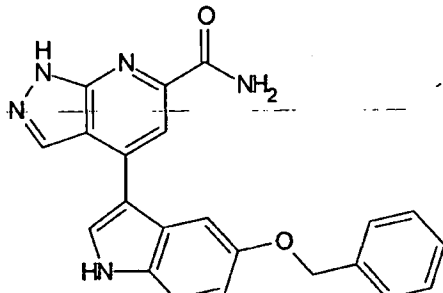
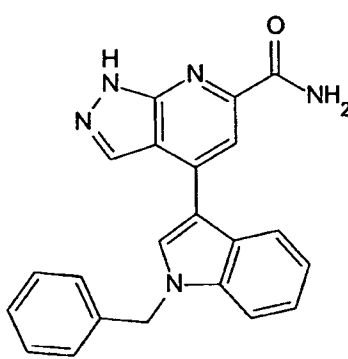
43

29		3,04	285
30		4,15	306
31		3,67	278
32		4,00	306

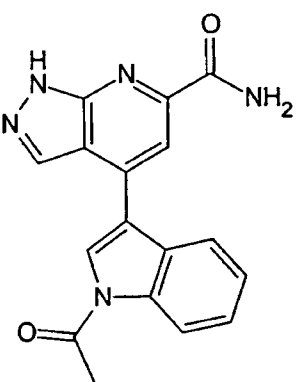
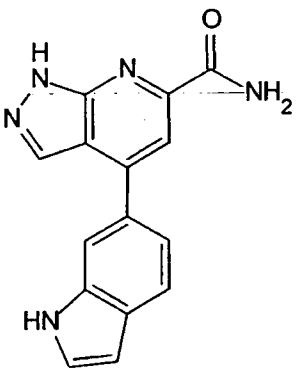
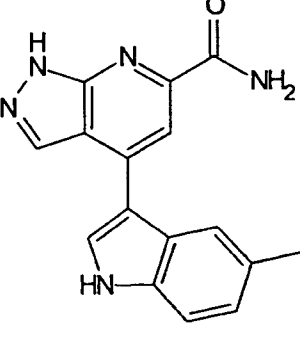
44

33		3,19	305
34		3,81	299
35		3,80	269
36		3,94	299

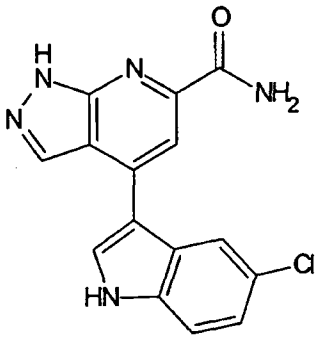
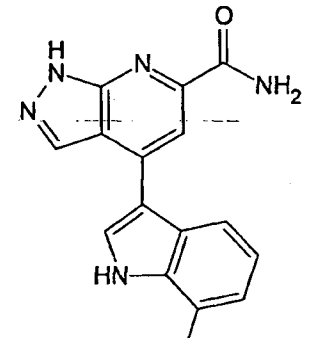
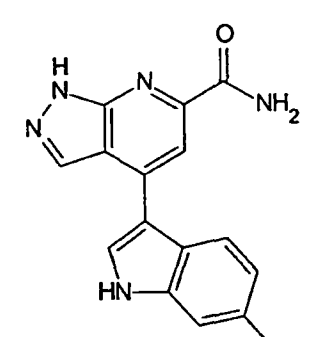
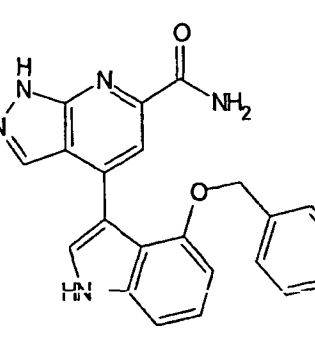
45

37		2,98	285
38		4,56	384
39		4,91	368

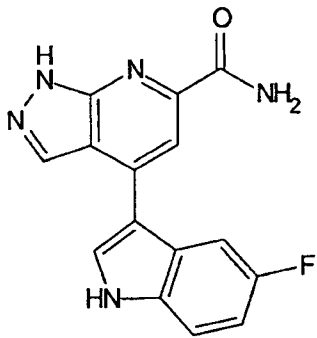
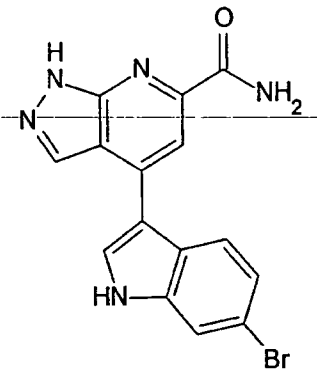
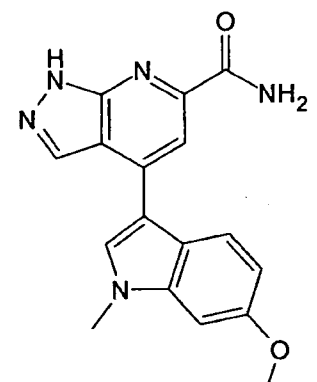
46

40		4,57	320
41		3,58	278
42		3,87	292

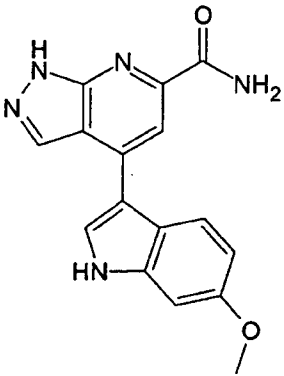
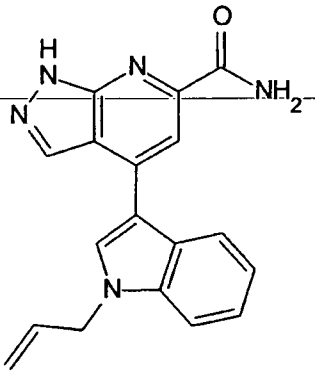
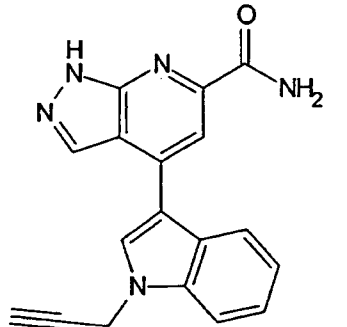
47

43		4,04	312
44		3,89	292
45		3,89	292
46		4,28	384

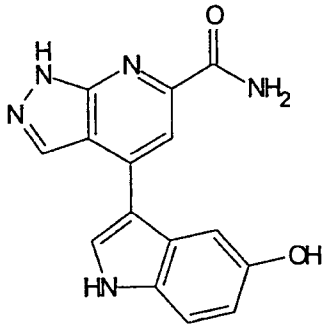
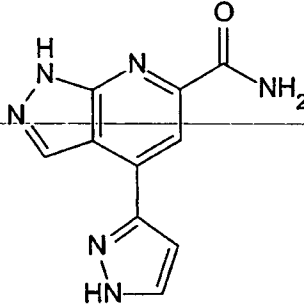
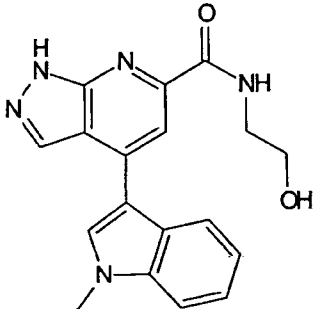
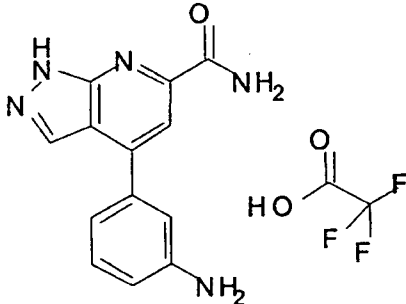
48

47		3,73	296
48		4,23	356
49		4,08	322

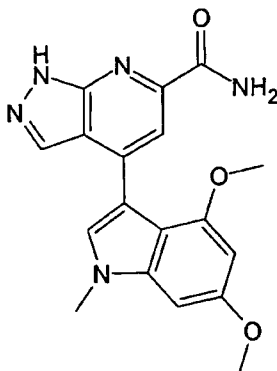
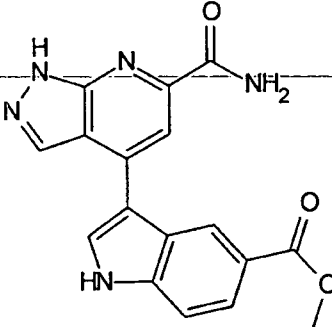
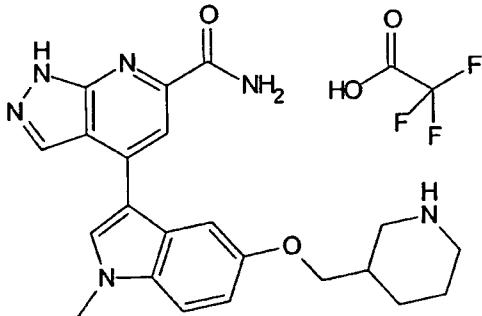
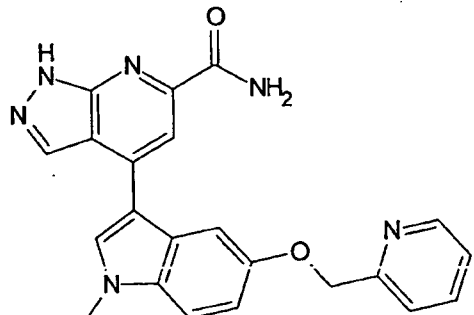
49

50		3,68	308
51		4,48	318
52		4,03	316

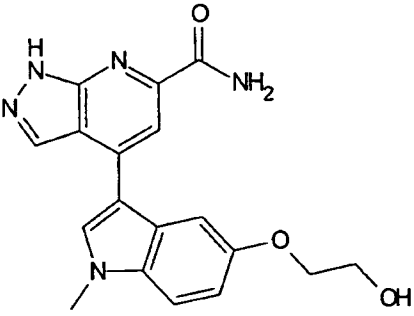
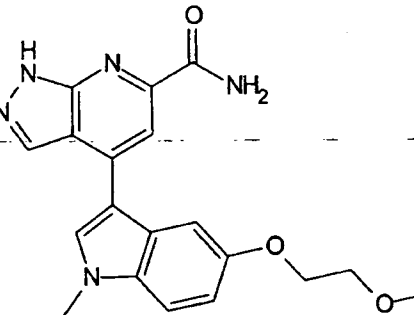
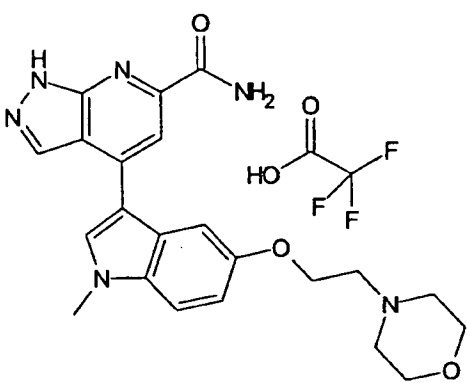
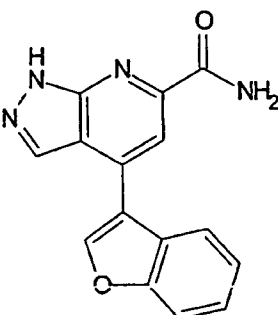
50

53		3,01	294
54		2,68	229
55		4,03	336
56		2,50	254

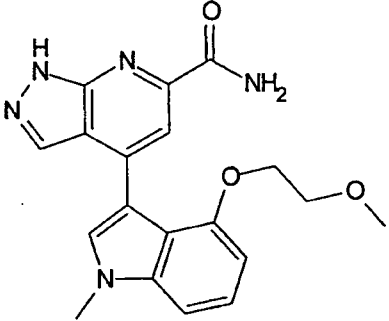
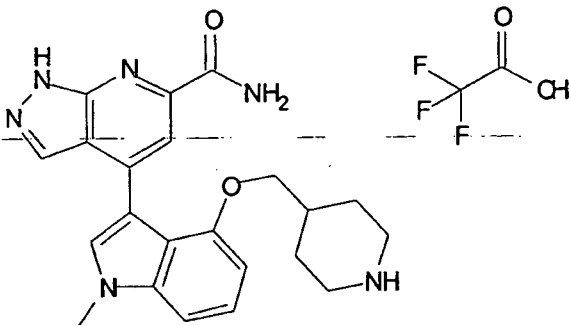
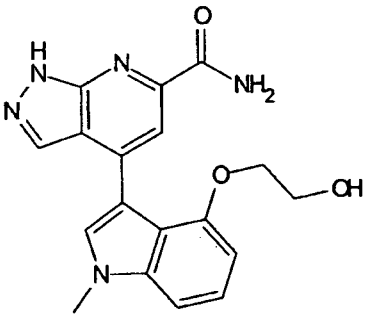
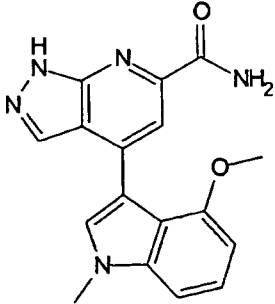
51

57		4,07	352
58		3,63	336
59		3,44	405
60		3,36	399

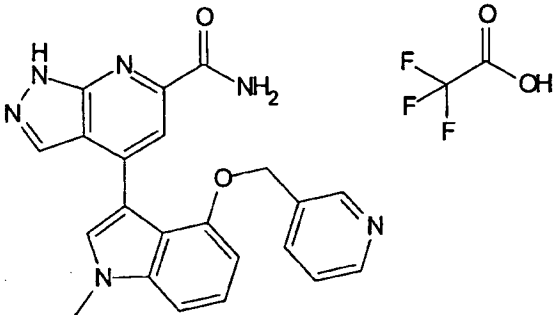
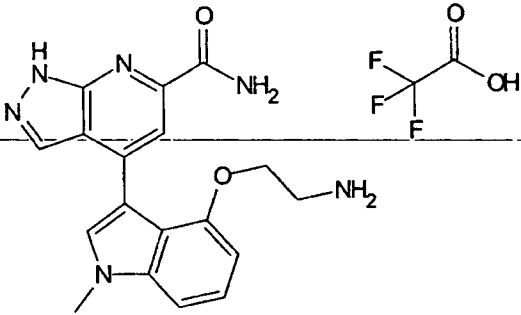
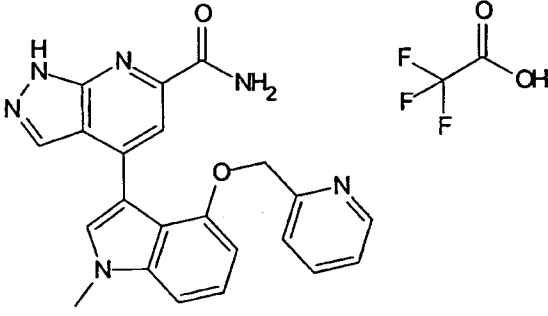
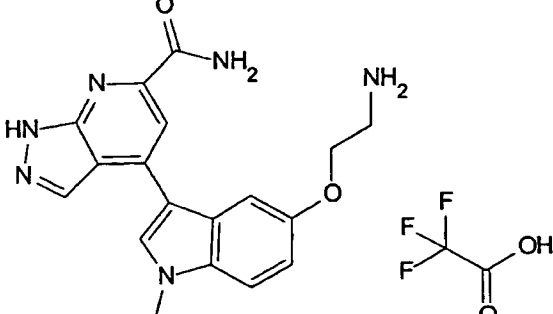
52

61		3,53	352
62		4,08	366
63		3,19	421
64		3,59	421

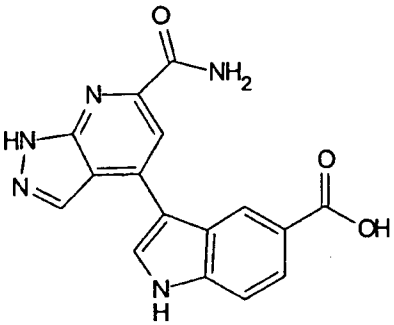
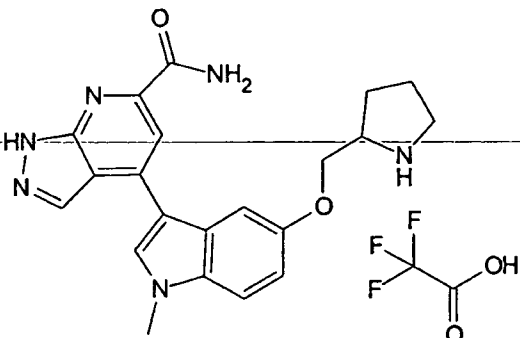
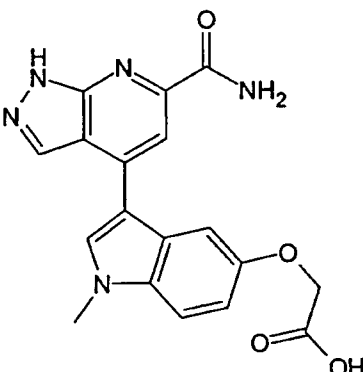
53

65		4,01	366
66		3,49	405
67		3,84	352
68		4,12	322

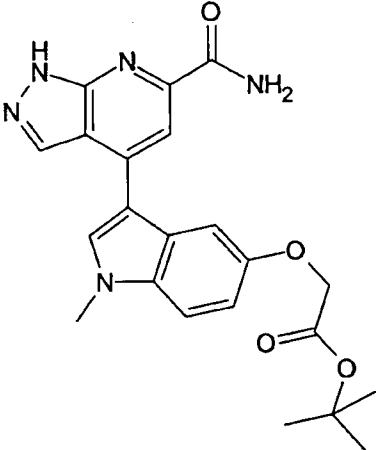
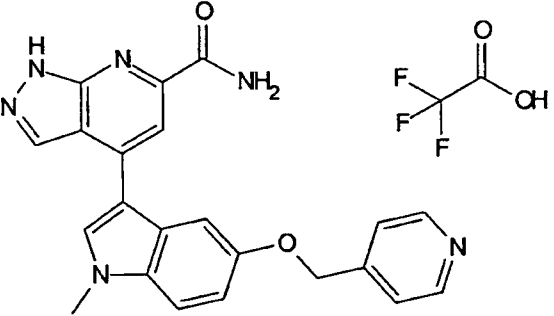
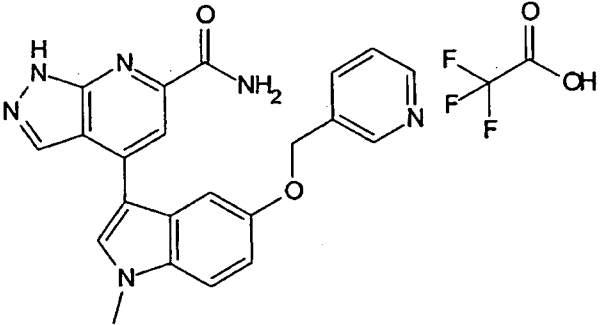
54

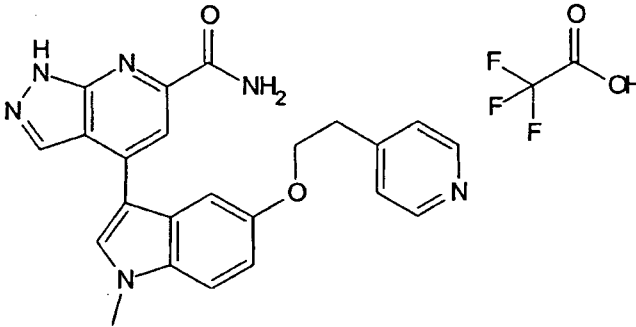
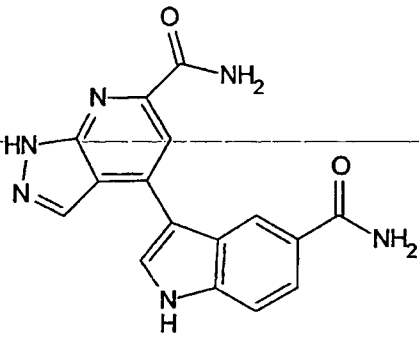
69		3,38	399
70		3,18	351
71		3,31	399
72		2,99	351

55

73		3,56	322
74		3,22	391
75		3,62	366

56

76		4,69	422
77		3,38	399
78		3,41	399

79		3,38	413
80		2,98	321

Materials and methods:

- 5 The assay determines phosphorylation of biotinylated bovine tubulin dimers (250 nM; TEBU-BIO, # T333) coated to 384 well StreptaWell plates by 100 nM GRK2 which has been pre-incubated with inhibitor cpd. for 30 minutes at room temperature in assay buffer (20 mM Tris-HCl pH 7.4, 2 mM EDTA) containing 2.25% DMSO. The phosphorylation reaction was started by adding tubulin, MgCl₂ (10 mM), ATP (3 μM), [γ-³³P]-ATP (0.4
- 10 μCi/40 μl) to the preincubated GRK2/compound complex. Then the assay mix was incubated for 30 min at room temperature before the kinase reaction was stopped adding 0.8% BSA, 0.8% Triton X 100, 80 mM EDTA and 400 μM ATP) followed by an 2-24 h incubation at +4 °C. Due to the high energy of the γ-particles free ³³P-ATP is removed by a washing step (3 x with 100 μl 1 x PBS pH 8.0) using a Tecan Power washer 384 to

reduce background activity. Bound ^{33}P is determined by scintillation counting (60 μl scintillator, Ultimagold MV, 30 sec mix) using a Microbeta-counter (delay time 30 min).

Table 2:

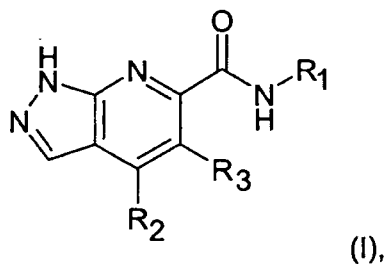
Example	IC50 ($\beta\text{ARK-1}$), [μM]
3	0.7
4	0.27
8	0.02
16	2.1
64	1.3

2005/031 WO

59

Claims

1. A compound of the formula (I)



5

wherein

R_1 is H or (C₁-C₆)alkyl, wherein the (C₁-C₆)alkyl group is unsubstituted or substituted
10 by one or more OH, halogen or NH₂ groups; and

R_2 is phenyl, (C₃-C₁₀)cycloalkyl or a (C₄-C₁₀)heterocyclyl group which are
unsubstituted or substituted by 1, 2 or 3 residues independently selected from

1. (C₁-C₆)alkyl,
- 15 2. (C₂-C₆)alkenyl,
3. (C₂-C₆)alkynyl,
4. (C₁-C₆)alkylene-COOH,
5. (C₁-C₆)alkylene-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl,
6. (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH₂,
- 20 7. (C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,
8. (C₁-C₆)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl,
9. (C₁-C₆)alkylene-OH,
10. (C₁-C₆)alkylene-NH₂,
11. (C₁-C₆)alkylene-NH-(C₁-C₆)alkyl,
- 25 12. (C₁-C₆)alkylene-N[(C₁-C₆)alkyl]₂.

13. CN,
14. COOH,
15. C(O)O-(C₁-C₆)alkyl,
16. C(O)NH₂,
5 17. C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,
18. C(O)N[(C₁-C₆)alkyl]₂,
19. C(O)-(C₁-C₆)alkyl,
20. halogen,
21. NH₂,
10 22. NH(C₁-C₆)alkyl,
23. N[(C₁-C₆)alkyl]₂,
24. NH-C(O)-(C₁-C₆)alkyl,
25. OH,
26. O-(C₁-C₆)alkyl,
15 27. O-(C₂-C₆)alkenyl,
28. O-(C₂-C₆)alkinyl,
29. O-(C₁-C₆)alkylene-C(O)OH,
30. O-(C₁-C₆)alkylene-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl,
31. O-(C₁-C₆)alkylene-C(O)NH₂,
20 32. O-(C₁-C₆)alkylene-C(O)NH-(C₁-C₆)alkyl,
33. O-(C₁-C₆)alkylene-OH,
34. O-(C₁-C₆)alkylene-O-(C₁-C₆)alkyl,
35. O-(C₁-C₆)alkylene-NH₂,
36. O-(C₁-C₆)alkylene-NH-(C₁-C₆)alkyl,
25 37. O-C(O)-(C₁-C₆)alkyl,
38. S-(C₁-C₆)alkyl,
39. S(O)₂-(C₁-C₄)alkyl,

40. (C₆-C₁₀)aryl,
 41. (C₄-C₁₀)heterocyclyl,
 42. (C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl,
 43. (C₁-C₆)alkylene-(C₄-C₁₀)heterocyclyl,
 5 44. (C₁-C₆)alkylene-O-(C₆-C₁₀)aryl,
 45. (C₁-C₆)alkylene-O-(C₄-C₁₀)heterocyclyl,
 46. O-(C₆-C₁₀)aryl,
 47. O-(C₄-C₁₀)heterocyclyl,
 48. O-(C₁-C₆)alkylene-(C₆-C₁₀)aryl,
 10 49. O-(C₁-C₆)alkylene-(C₄-C₁₀)heterocyclyl,

wherein the (C₆-C₁₀)aryl and (C₄-C₁₀)heterocyclyl groups in residues 40. to 49. are unsubstituted or substituted by 1, 2 or 3 residues independently selected from OH, halogen, NH₂, O-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkyl, S(O)₂-(C₁-C₄)alkyl or (C₃-C₁₀)cycloalkyl;

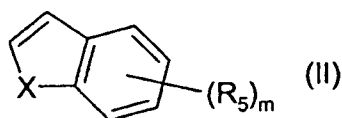
15 and/or is vicinally substituted by a residue of the formula -O-(CH₂)_n-O-, wherein n is 1, 2 or 3 and wherein one or more hydrogen atoms may be replaced by halogen atoms; and

R₃ is H; (C₁-C₆)alkyl or O-(C₁-C₆)alkyl, wherein the (C₁-C₆)alkyl group is unsubstituted
 20 or substituted by OH, halogen, NH₂, NH(C₁-C₆)alkyl or N[(C₁-C₆)alkyl]₂; or (C₃-C₁₀)cycloalkyl, wherein (C₃-C₁₀)cycloalkyl is unsubstituted or substituted by one or more fluoro atoms;

or a physiologically acceptable salt thereof.

25 2. A compound according to claim 1, wherein R₂ is phenyl or a (C₄-C₁₀)heterocyclyl group.

3. A compound according to claim 2, wherein
R₁ is H; and
R₃ is H; (C₁-C₆)alkyl which is unsubstituted or substituted by OH, halogen, NH₂,
NH(C₁-C₆)alkyl or N[(C₁-C₆)alkyl]₂; or a (C₃-C₁₀)cycloalkyl group which is unsubstituted
5 or substituted by one or more fluoro atoms.
4. A compound according to any of claims 2 or 3 wherein
R₁ is H; and
R₃ is H.
- 10 5. A compound according to any of claims 2 to 4 wherein
R₁ is H;
R₂ is phenyl or a (C₅-C₁₀)heteroaryl group; and
R₃ is H.
- 15 6. A compound according to any of claims 1 to 5 wherein R₂ is a (C₅-C₁₀)heteroaryl
group.
7. A compound according to any of claims 1 to 6 wherein the (C₅-C₁₀)heteroaryl
20 group is benzofuranyl, indolyl, furanyl, pyridyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, pyrimidyl,
quinoliny, thienyl, tetrazolyl, triazolyl, morpholine, pyrrolidinyl, piperazinyl or piperidinyl.
8. A compound according to any of claims 1 to 7 wherein the R₂ (C₅-C₁₀)heteroaryl
group is a group of the formula (II),



, wherein

X is N-R₄ or O,

R₄ is H, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkenyl, (C₁-C₄)alkynyl, (C₁-C₄)alkylene-phenyl or C(O)-(C₁-C₄)alkyl;

R₅ is

1. H,
- 5 2. (C₁-C₄)alkyl,
3. (C₁-C₄)alkenyl,
4. (C₂-C₄)alkynyl,
5. (C₁-C₄)alkylene-phenyl,
6. C(O)-(C₁-C₄)alkyl,
- 10 7. COOH,
8. C(O)O-(C₁-C₄)alkyl,
9. C(O)NH₂,
10. halogen,
11. OH,
- 15 12. O-(C₁-C₄)alkyl,
13. O-(C₁-C₄)alkylene-OH,
14. O-(C₁-C₄)alkylene-NH₂,
15. O-(C₁-C₄)alkylene-O-(C₁-C₄)alkyl,
16. O-(C₁-C₄)alkylene-phenyl,
- 20 17. O-(C₁-C₄)alkylene-(C₅-C₆)heterocyclyl,
18. O-(C₁-C₄)alkylene-C(O)OH,
19. O-(C₁-C₄)alkylene-C(O)O-(C₁-C₆)alkyl, or
20. O-(C₁-C₄)alkylene-C(O)NH₂; and

m is 1 or 2;

25 or a furanyl group;

or a pyridyl group;

or a pyrrolyl group which is unsubstituted or substituted by (C₁-C₆)alkyl;

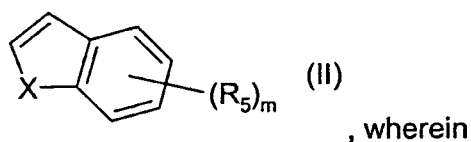
64

or a pyrazolyl group of the formula (VIII) which is unsubstituted or substituted by phenyl.

9. A compound according to any of claims 1 to 8 wherein

R_1 is H; and

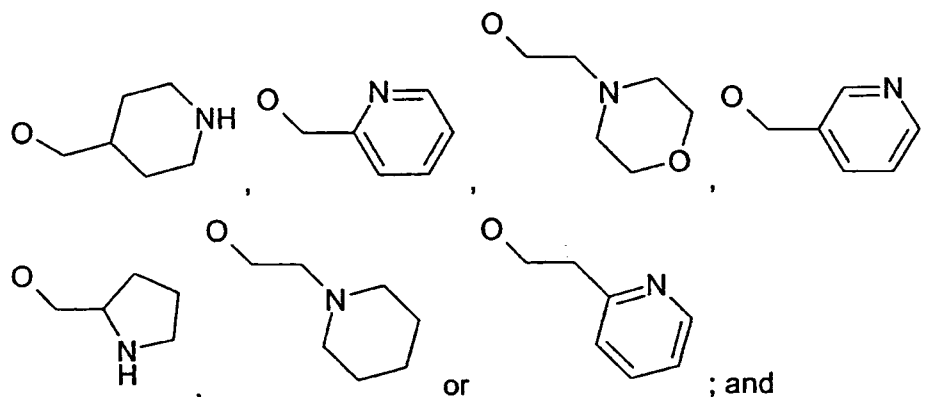
5 R_2 is a (C₅-C₁₀)heteroaryl group of the formula (II),



X is N-R₄,

R_4 is H, CH₃, CH(CH₃)₂, benzyl, C(=O)CH₃, CH₂CH=CH₂ or CH₂C≡CH,

10 R_5 is H, CH₃, OCH₃, COOH, C(O)OCH₃, C(O)NH₂, O-benzyl, F, Cl, Br, OH, O(CH₂)₂OH, O(CH₂)₂OCH₃, O(CH₂)₂NH₂, OCH₂C(O)OH, OCH₂C(O)NH₂, OCH₂C(O)O-(tert-butyl),

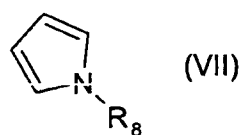


m is 1 or 2;

15 or R_2 is a pyridyl group;

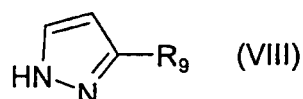
or R_2 is a furanyl group;

or R_2 is a pyrrolyl group of the formula (VII)



65

wherein R₈ is H or (C₁-C₆)alkyl;
 or R₂ is a pyrazolyl group of the formula (VIII)



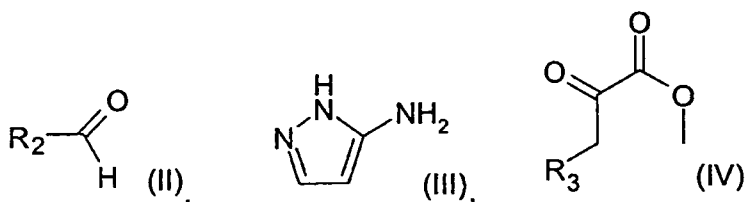
wherein R₉ is phenyl; and

5 R₃ is H.

10. Method for the preparation of a compound of the formula (I) as claimed in claim 1, wherein

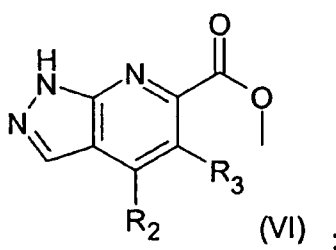
10 in a first step

in a first alternative (1.1) R₂-aldehyde (II), 3-aminopyrazole (III) and an R₃-substituted methyl pyruvate (IV)



15

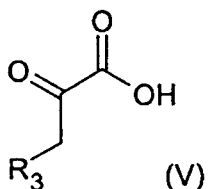
are mixed in dichloroethane in the presence of an acid, and the mixture is heated to 50-120°C and subsequently is oxidized, preferably by exposure to air whereby the aromatic 1H-Pyrazolo[3,4-b]pyridine system (VI)



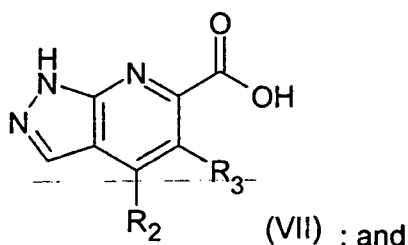
20

66

or (1.2) R_2 -aldehyde (II), 3-aminopyrazole (III) and R_3 -containing methyl pyruvic acid (V)



are mixed in ethanol and heated to 50-120°C, subsequently oxidized to yield the 1H-Pyrazolo[3,4-b]pyridine acid derivative (VII)



in a second step

in a first alternative (2.1) the ester (VI) is reacted with a suitable reagent such as e.g. ammonia in methanol to yield a compound of the formula (I) wherein R_1 is hydrogen,

or (2.2) the carboxylic acid derivative (VII) is activated with Boc_2O and treated with NH_4HCO_3 to yield a compound of the formula (I) wherein R_1 is hydrogen,

or (2.3) the carboxylic acid derivative (VII) is reacted with a coupling reagent and $R_1\text{-NH}_2$ derivative (VIII) to yield a compound of the formula (I) wherein R_1 is an optionally substituted ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl group;

and wherein optionally the carboxylic acid derivative (VII) is obtained by exposing the ester (VI) to a base.

11. Use of at least one compounds of the formula (I) and/or their physiologically acceptable salt as claimed in one of claims 1 to 9 for producing a medicament.
12. Use of at least one compounds of the formula (I) and/or their physiologically acceptable salt as claimed in one of claims 1 to 9 for producing a medicament for the treatment and prevention of chronic heart failure, hypertension, myocardial ischemia and hepatitis C virus (HCV) infections, and for the prevention of opiate addiction.
13. A medicament comprising an effective amount of at least one compound as claimed in any of claims 1 to 9 and/or a pharmacologically acceptable salt thereof, physiologically tolerated excipients and carriers and, where appropriate, further additives and/or other active ingredients.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/005649

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61K31/4162 A61K31/437 A61P9/00 A61P25/36

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)

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, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/014910 A (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION; KOHARA, TOSHIYUKI; FUKUNAGA, KENJI; HAN) 19 February 2004 (2004-02-19) page 4; claims; examples	1-13
A	WO 2004/076450 A (J. URIACH Y COMPANIA S.A; ROSALES, CARMEN, ALMANSA; BERNADO, MARINA, V) 10 September 2004 (2004-09-10) cited in the application claims; examples	1-13
A	WO 03/068773 A (GLAXO GROUP LIMITED; WITHERINGTON, JASON) 21 August 2003 (2003-08-21) cited in the application page 50; table 1	1-13
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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

31 October 2006

Date of mailing of the international search report

09/11/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fazzi, Raffaella

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/005649

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/30710 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 24 June 1999 (1999-06-24) claims -----	1-13
A	LYNCH, BRIAN MAURICE ET AL: "Pyrazolo[3,4-b]pyridines: syntheses, reactions, and nuclear magnetic resonance spectra" CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, 66(3), 420-8 CODEN: CJCHAG; ISSN: 0008-4042, 1988, XP000566972 page 426 -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/005649

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004014910	A	19-02-2004	AU 2003250539 A1	25-02-2004
			BR 0313262 A	12-07-2005
			CA 2494785 A1	19-02-2004
			CN 1675209 A	28-09-2005
			EP 1537106 A1	08-06-2005
			JP 2005534713 T	17-11-2005
			MX PA05001434 A	06-06-2005
WO 2004076450	A	10-09-2004	AU 2004215644 A1	10-09-2004
			BR PI0407811 A	14-02-2006
			CA 2515197 A1	10-09-2004
			EP 1611131 A1	04-01-2006
			HR 20050682 A2	31-05-2006
			IS 7939 A	14-07-2005
			JP 2006519205 T	24-08-2006
			KR 20060002782 A	09-01-2006
			MX PA05009069 A	19-10-2005
			US 2006167040 A1	27-07-2006
WO 03068773	A	21-08-2003	AU 2003245700 A1	04-09-2003
WO 9930710	A	24-06-1999	AU 747705 B2	23-05-2002
			AU 1629799 A	05-07-1999
			CA 2314355 A1	24-06-1999
			EP 1043998 A1	18-10-2000
			JP 2002508324 T	19-03-2002
			ZA 9811178 A	07-06-2000

Derivados de pirazolopiridina como inhibidores del receptor β -adrenérgico cinasa 1

5 El sistema nervioso simpático que es un regulador crítico de la función cardíaca ha estado involucrado en la incapacidad de la insuficiencia cardíaca para responder a tensiones o lesiones. En respuesta a la tensión, las catecolaminas (es decir, el neurotransmisor del simpático norepinefrina y la hormona suprarrenal epinefrina) se unen a los receptores adrenérgicos miocárdicos (AR). Estos receptores, que comprenden los AR β_1 y β_2 modulan la
10 función cardíaca acoplándose a las proteínas G y activándolas y por lo tanto pertenecen a la gran superfamilia de los receptores acoplados a la proteína G (GPCR). La unión del agonista a un β AR genera una alteración de la conformación en el receptor. Esta alteración de la conformación permite al β AR interactuar con una proteína G unida a la membrana. La interacción produce la disociación del heterotrímero la proteína G en dos componentes, a saber
15 las subunidades G_α y $G_\beta\gamma$. Una de estas dos subunidades puede modular las proteínas efectoras citosólicas, que a su vez pueden regular la producción de las moléculas mensajeras intracelulares. En el caso del β AR miocárdico activado por catecolamina, una proteína G específica, G_s , estimula la adenilil ciclasa para producir AMPc en el interior de la célula, que aumenta la cronotropía e inotropía cardíacas (Petrofski y Koch, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2003, 35,
20 1167-1174).

La desensibilización homóloga de los β AR tiene lugar a través de una familia de serina/treonina cinasas conocidas como cinasas del receptor acoplado a la proteína G (GRK). Hasta la fecha se han identificado siete miembros de la familia GRK. Dos (GRK1 o rodopsina cinasa y GRK7) están localizados principalmente en la retina, mientras que los cinco restantes
25 (GRK2-7) se expresan de manera omnipresente en varios tejidos incluyendo el corazón. Las GRK presentan un estructura en tridominio con un dominio catalítico central, flanqueado por los dominios amino-terminal (NT) y carboxi-terminal (CT) que contienen secuencias reguladoras específicas (Iaccarino y Koch, *Assay and Drug Develop. Technol.* 2003, 1(2), 347-355). Una interacción entre la subunidad $G_\beta\gamma$ y la CT de la GRK citosólica produce la transposición de
30 GRK a la membrana, donde puede fosforilar el receptor activado. El enlace de $G_\beta\gamma$ tiene lugar con un tramo aproximado de 100 aminoácidos que es parte del dominio de la homología de plectrina (PH) hallado en la CT de GRK2. La desensibilización frente a la presencia agonista persistente se denomina desensibilización homóloga y requiere no únicamente una GRK sino también la proteína adicional, β -arrestina. Las β -arrestinas evitan estéricamente el

acoplamiento de las G al β AR unido a la catecolamina (Petrofski y Koch, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2003, 35, 1167-1174).

La desensibilización puede ser una respuesta adaptativa a la estimulación por GPCR, pero puede conducir también a la pérdida patológica de señalización del receptor. A destacar que, en la insuficiencia cardíaca humana, la activación crónica del sistema nervioso simpático tiene implicaciones desfavorables y puede acelerar la cardiopatía. La estimulación constante de los receptores adrenérgicos por las catecolaminas conduce a la regulación por disminución selectiva de β 1AR (Bristow *et al.*, *New Engl. J. Med.* 1982, 307 (4), 205-211). En la insuficiencia cardíaca humana en fase terminal, el ARNm de GRK2 y la proteína, y la actividad están elevados aproximadamente tres veces y esto produce señalización disfuncional de β AR y la pérdida de reserva inotrópica en el corazón frágil (Ungerer *et al.*, *Circulation* 1993, 87, 454-463). Además, isquemia de miocardio y la hipertensión, ambas causas importantes en la insuficiencia cardíaca, están también correlacionadas con concentraciones elevadas de GRK2 (Petrofski y Koch, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2003, 35, 1167-1174).

Rockman *et al.* (*Nature* 2002, 415, 206-212) ha demostrado que GRK2 desempeña una función importante en la patofisiología de la insuficiencia cardíaca. La inhibición dirigida de GRK2 por consiguiente representa un método terapéutico para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Además de en la insuficiencia cardíaca crónica, los inhibidores de GRK2 pueden ser valiosos en el tratamiento de la hipertensión dado que se ha demostrado que elevadas concentraciones de GRK2 en los linfocitos de la sangre periférica de un subgrupo de pacientes hipertensos con insuficiencia de vasodilatación mediada por β 2AR. Debido a que la regulación de β 1AR en los linfocitos es paralela a la observada en las células del músculo liso vascular en individuos hipertensos, el aumento de GRK2 observado en estos linfocitos se sugiere que es fundamental para la atenuación de la vasodilatación mediada por β 2AR en los individuos hipertensos estudiados (Gros R. *et al.*, *J. Clin. Invest.* 1997, 99, 2087-2093).

Los inhibidores de GRK2 pueden aplicarse también al tratamiento de la isquemia de miocardio dado que se pudieron demostrar elevadas concentraciones de GRK2 en el músculo cardíaco de rata privado de oxígeno durante periodos prolongados y este aumento se correlaciona temporalmente con la sensibilidad decreciente de la actividad de la ciclase estimulada por el receptor β -adrenérgico (Ungerer *et al.*, *Circ. Res.* 1996, 79, 455-460).

El descubrimiento de que este aumento de las concentraciones de GRK2 pudo detectarse en el locus cerúleo de las ratas tras el tratamiento crónico con morfina sugiere que los inhibidores de GRK2 pueden utilizarse para impedir la adicción a los opioides. El aumento

de actividad de GRK2 puede tanto compensar la hiperestimulación de los receptores opioides en el sistema nervioso central como contribuir al problema de tolerancia de los opioides (Terwilliger *et al.*, *J. Neurochem* 1994, 63, 1983-1986).

El documento WO 2003054228 (Axxima Pharmaceuticals AG) da a conocer que GRK2 (entre otras proteína cinasas, metaloproteasas y fosfatasas) es una diana potencial para la intervención médica contra las infecciones por el virus de la hepatitis C (HCV).

Las expresiones receptor cinasa 2 acoplado a la proteína G (GRK2) y receptor β -adrenérgico cinasa 1 (β ARK-1) se utilizan como sinónimos.

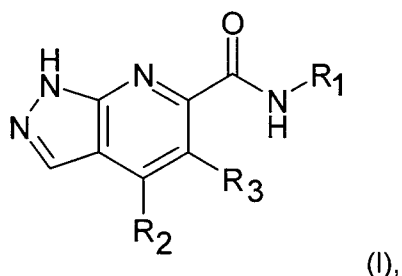
El documento WO 2004/076450 describe los derivados de pirazolopiridina sustituidos con 6-heterociclilo o fenilo útiles como inhibidores de p38 cinasa.

El documento WO 03/068773 describe los derivados de pirazolopiridina como inhibidores de GSK-3 útiles para una variedad de indicaciones en las que la posición 6 está opcionalmente sustituida por cicloalquilo (C_3 - C_8), heterociclilo, heteroarilo o arilo.

El documento WO 03/045949 describe derivados de pirazolopiridina como inhibidores de GSK-3 en los que la posición 6 está insustituida.

El documento WO 95/34563 y la EP 1149583 describen genéricamente derivados de pirazolopiridina útiles como antagonistas de CRF en los que la posición 6 está sustituida por alquilo (C_1 - C_4), flúor, cloro, bromo, yodo, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-O$ alquilo (C_1 - C_3), $-S$ alquilo (C_1 - C_3) o $-SO_2$ alquilo (C_1 - C_3).

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en la que

R_1 es H o alquilo (C_1 - C_6), en los que el grupo alquilo (C_1 - C_6) está insustituido o sustituido por uno o más grupos OH, halógeno o NH_2 ; y

R_2 es fenilo, cicloalquilo (C_3 - C_{10}) o un grupo heterociclilo (C_4 - C_{10}) que están insustituidos o sustituidos por 1, 2 o 3 restos independientemente seleccionados de

1. alquilo (C₁-C₆);
2. alquenilo (C₂-C₆),
3. alquinilo (C₂-C₆),
4. alquilenos (C₁-C₆)-COOH,
- 5 5. alquilenos (C₁-C₆)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆),
6. alquilenos (C₁-C₆)-C(O)NH₂,
7. alquilenos (C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
8. alquilenos (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆),
9. alquilenos (C₁-C₆)-OH,
- 10 10. alquilenos (C₁-C₆)-NH₂,
11. alquilenos (C₁-C₆)-NH-alquilo (C₁-C₆),
12. alquilenos (C₁-C₆)-N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
13. CN,
14. COOH,
- 15 15. alquilo C(O)O-(C₁-C₆),
16. C(O)NH₂,
17. alquilo C(O)NH-(C₁-C₆),
18. C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
19. alquilo C(O)-(C₁-C₆),
- 20 20. halógeno,
21. -NH₂,
22. alquilo NH(C₁-C₆),
23. N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
24. alquilo NH-C(O)-(C₁-C₆),
- 25 25. OH,
26. alquilo O-(C₁-C₆) ,
27. alquenilo O-(C₂-C₆) ,
28. alquinilo O-(C₂-C₆) ,
29. alquilenos O-(C₁-C₆)-C(O)OH,
- 30 30. alquilenos (C₁-C₆)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆),

31. alquileo O-(C₁-C₆)-C(O)NH₂,
 32. alquileo O-(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
 33. alquileo O-(C₁-C₆)-OH,
 34. alquileo O-(C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆),
 5 35. alquileo O-(C₁-C₆)-NH₂,
 36. alquileo O-(C₁-C₆)-NH-alquilo (C₁-C₆),
 37. alquilo O-C(O)-(C₁-C₆),
 38. alquilo S-(C₁-C₆);
 39. alquilo S(O)₂-(C₁-C₄),
 10 40. arilo (C₆-C₁₀),
 41. heterociclilo (C₄-C₁₀),
 42. alquileo (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀),
 43. alquileo (C₁-C₆)-heterociclilo (C₄-C₁₀),
 44. alquileo (C₁-C₆)-O-arilo (C₆-C₁₀),
 15 45. alquileo (C₁-C₆)-O-heterociclilo (C₄-C₁₀),
 46. arilo (C₆-C₁₀),
 47. heterociclilo O-(C₄-C₁₀),
 48. alquileo O-(C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀),
 49. alquileo O-(C₁-C₆)-heterociclilo (C₄-C₁₀),
 20 en las que los grupos arilo (C₆-C₁₀) y heterociclilo (C₄-C₁₀) en los restos 40. a 49. están insustituídos o sustituidos por 1, 2 o 3 restos independientemente seleccionados de OH, halógeno, NH₂, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), S(O)₂- alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₁₀) ;
 y/o están sustituidos en las proximidades por un resto de fórmula -O-(CH₂)_n-O-, en la que
 25 n es 1, 2 o 3 y en la que uno o más átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por átomos de halógeno; y

R₃ es H; alquilo (C₁-C₆) o O-alquilo (C₁-C₆), en la que el grupo alquilo (C₁-C₆) está insustituído o sustituido por OH, halógeno, NH₂, NH alquilo (C₁-C₆) o N[alquilo (C₁-C₆)]₂; o

cicloalquilo (C_3-C_{10}), en la que el cicloalquilo (C_3-C_{10}) está insustituido o sustituido por uno o más átomos de flúor;

o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

- 5 Las expresiones alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_6) o alquileo (C_1-C_6) se entienden como un resto hidrocarbonado que puede ser lineal, es decir de cadena lineal o ramificada y tiene 1, 2, 3 o 4, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, respectivamente. Esto también se aplica si un grupo alquilo aparece a como sustituyente en otro grupo, por ejemplo en un grupo alcoxi (O-alquilo), un grupo tio (S-alquilo) o un $-O(CH_2)_n-O-$, un grupo alcóxicarbonilo o un grupo arilalquilo. Ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, los n-isómeros de todos estos grupos, isopropilo, isobutilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, isohexilo, sec-butilo, terc-butilo o terc-pentilo. Los grupos alquilo pueden halogenarse (si no se manifiesta de otra manera) una o más veces, es decir los grupos alquilo pueden fluorarse, es decir perfluorarse. Ejemplos de grupos alquil
- 10 halogenados son CF_3 y CH_2CF_3 , OCF_3 , $S-CF_3$, $-O-(CF_2)_2-O-$.

Alquienilos son, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (= alilo), 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 5-hexenilo o 1,3-pentadienilo.

Alquiniilos son, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (= propargilo) o 2-butinilo.

- Los grupos cicloalquilo (C_3-C_{10}) son grupos cicloalquilo que contienen 3,4,5, 6, 7, 8, 9 o
- 20 10 átomos de carbono en el anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, que también pueden estar sustituidos y/o ser insaturados. Los grupos alquilo cíclicos insaturados y los grupos cicloalquilo insaturados como, por ejemplo, tetrahidronaftilo, ciclopentilo o ciclohexenilo pueden estar unidos por cualquier átomo de carbono. El término alquilo tal como se utiliza en la presente memoria comprende asimismo
- 25 grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo como ciclopropilmetil-, ciclobutilmetil-, ciclopentilmetil-, 1-ciclopropiletil-, 1-ciclobutiletil-, 1-ciclopentiletil-, 2-ciclopropiletil-, 2-ciclobutiletil-, 2-ciclopentiletil-, 3-ciclopropilpropil-, 3-ciclobutilpropil-, etc. en cuyos grupos el subgrupo cicloalquilo así como el subgrupo acíclico pueden estar insaturados y/o sustituidos. Por supuesto, un grupo alquilo cíclico debe contener por lo menos tres átomos de carbono, y un
- 30 grupo alquilo insaturado debe contener por lo menos dos átomos de carbono. Por lo tanto, un grupo como alquilo (C_1-C_4) debe entenderse que comprende, entre otros, alquilo (C_1-C_4) acíclico saturado, cicloalquilo (C_3-C_4), ciclopropil-metilo.

Un grupo arilo (C_6-C_{10}) significa un anillo aromático o un sistema de anillo que

comprende dos anillos aromáticos que están fusionados o de otra manera unidos, por ejemplo un grupo fenilo, naftilo, bifenilo, tetrahidronaftilo, alfa- o beta-tetralon-, indanil- o indan-1-on-ilo. Un grupo arilo (C_6-C_{10}) preferido es el fenilo.

- 5 Un grupo heterociclilo (C_4-C_{10}) significa un sistema de anillo mono- o bicíclico de 4 a 10 elementos que comprende, aparte del carbono, uno o más heteroátomos tales como, por ejemplo, p. ej. 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno, 1 o 2 átomos de oxígeno, 1 o 2 átomos de azufre o combinaciones de diferentes heteroátomos. Por ejemplo, un heterociclilo C_6 puede contener 5 átomos de carbono y 1 átomo de nitrógeno como es el caso en piridilo o piperidinilo.
- 10 Los restos heteroarilo pueden estar unidos en cualquiera de las posiciones, por ejemplo, en la posición 1, la posición 2, la posición 3, la posición 4, la posición 5, la posición 6, la posición 7 o la posición 8. Heterociclilo comprende (1) grupos heterociclilo (C_5-C_{10}) aromáticos [grupos heteroarilo (C_5-C_{10})] o (2) grupos heterociclilo (C_4-C_{10}) saturados o (3) grupos heterociclilo (C_8-C_{10}) aromáticos/saturados fusionados mezclados.
- 15 Se prefieren los grupos heteroarilo (C_5-C_{10}) como grupo heterociclilo (C_4-C_{10}).
- El grupo heterociclilo (C_4-C_{10}) adecuado incluye acridinilo, azetidina, bencimidazolilo, benzoformolinilo, benzotienilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, furanilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofurano, furilo, furazanilo, homomorfolinilo, homopiperazinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, prolinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, pididonilo, piridooxazoles, piridoimidazoles, piridotiazoles, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo y xantenilo. Piridilo significa tanto 2-, 3- como 4-piridilo. Tienilo significa tanto 2-tienilo como 3-tienilo. Furilo significa tanto 2-furilo como 3-furilo.
- 20
- 25
- 30

También se incluyen los correspondientes N-óxidos de estos compuestos, por ejemplo 1-oxi-2-, 3-piridilo ó 4-piridilo.

Las sustituciones en los restos de heterociclilo (C_4-C_{10}) pueden producirse los átomos de carbono o en los átomos de nitrógeno libres.

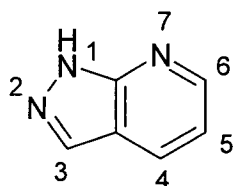
5 Ejemplos preferidos de restos de heterociclilo (C_4-C_{10}) son 2- o 3-tienilo, 2 o 3-furilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 1,2,3-triazol-1-, -4 o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3 o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4 o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3 o -5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo o -5-ilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazol-2 o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3 o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4 o -5-ilo, 10 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinnolinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-ftalazinilo. Están comprendidos asimismo los respectivos n-óxidos, por ejemplo 1-oxi-2-, -3 o -4-piridilo. Los 15 restos de heterociclilo (C_4-C_{10}) particularmente preferidos son 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 3 -, 4- o 5-pirazolilo y 2-, 3- o 4-piridilo.

En los grupos fenilo monosustituídos, el sustituyente puede estar ubicado en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4, prefiriéndose la posición 3 y la posición 4. Si un grupo fenilo lleva dos sustituyentes, éstos pueden estar ubicados en la posición 2,3, en la posición 20 2,4, en la posición 2,5, en la posición 2,6, en la posición 3,4 o en la posición 3,5. En los grupos fenilo que llevan tres sustituyentes, los sustituyentes pueden estar situados en la posición 2,3,4, en la posición 2,3,5, en la posición 2,3,6, en la posición 2,4,5, en la posición 2,4,6 o en la posición 3,4,5.

Las anteriores declaraciones en relación con los grupos fenilo aplican igualmente a 25 grupos divalentes derivados de grupos fenilo, es decir fenileno que puede ser 1,2-fenileno, 1,3-fenileno o 1,4-fenileno insustituído o sustituido. Las anteriores declaraciones asimismo aplican igualmente al subgrupo arilo en grupos arilalquileo. Ejemplos de grupos arilalquileo que pueden asimismo estar insustituídos o sustituidos en el subgrupo arilo así como en el subgrupo alquileo, son bencilo, 1-feniletileno, 2-feniletileno, 3-fenilpropileno, 4-fenilbutileno y 1-metil-3- 30 fenil-propileno.

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Los modelos de sustitución de la pirazolopiridina se numeran según las reglas de la IUPAC:



Una realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en la que:

- 5 R_1 y R_3 son como se definieron anteriormente; y
 R_2 es fenilo o un grupo heterociclilo (C_4 - C_{10}) que están insustituídos o sustituidos como se definieron anteriormente.

Una realización más preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en la que:

- 10 R_1 es H;
 R_2 es fenilo o un grupo heterociclilo (C_4 - C_{10}) que están insustituídos o sustituidos como se definieron anteriormente; y
 R_3 es H; alquilo (C_1 - C_6) que está insustituído o sustituido por OH, halógeno, NH_2 , alquilo $NH(C_1$ - $C_6)$ o $N[alquilo (C_1$ - $C_6)]_2$; o un grupo cicloalquilo (C_3 - C_{10}) que está insustituído o
 15 sustituido por uno o más átomos de flúor;
 o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

Una realización más preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en la que:

- R_1 es H;
 20 R_2 es fenilo o un grupo heterociclilo (C_4 - C_{10}) que están insustituídos o sustituidos como se definieron anteriormente; y
 R_3 es H;
 o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

Una realización más preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en la que:

- R_1 es H;
 R_2 es fenilo o un grupo heterociclilo (C_5 - C_{10}) que están insustituídos o sustituidos como se definieron anteriormente o; y
 R_3 es H;
 30 o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

Una realización más preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en la que:

R₁ es H;

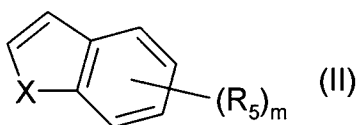
5 R₂ es un grupo heteroarilo (C₅-C₁₀) que está insustituido o sustituido como se definió anteriormente; y

R₃ es H;

o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

10 Los grupos heteroarilo preferidos (C₅-C₁₀) como grupo R₂ son benzofuranilo, indolilo, furanilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidilo, quinolinilo, tienilo, tetrazolilo, triazolilo, morfolina, pirrolidinilo, piperazinilo y piperidinilo. Especialmente preferidos son benzofuranilo, indolilo, furanilo, piridilo, pirrolilo y pirazolilo.

El grupo R₂ más preferido es heteroarilo (C₅-C₁₀) de fórmula (II),



15 en la que

X es N-R₄ u O,

R₄ es H, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₁-C₄), alquinilo (C₁-C₄), alquilen-fenilo (C₁-C₄) o alquilo C(O)-(C₁-C₄);

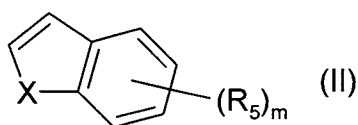
20 R₅ es

1. H,
2. alquilo (C₁-C₄),
3. alquenilo (C₁-C₄),
4. alquinilo (C₂-C₄),
- 25 5. alquilen-fenilo (C₁-C₄),
6. alquilo C(O)-(C₁-C₄),
7. COOH,
8. alquilo C(O)O-(C₁-C₄),
9. C(O)NH₂,

10. halógeno,
 11. OH,
 12. alquilo O-(C₁-C₄),
 13. alquilen-OH O-(C₁-C₄),
 5 14. alquilen-NH₂ O-(C₁-C₄),
 15. alquilen-O-(C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄),
 16. alquilen-fenilo O-(C₁-C₄),
 17. alquilen-O-(C₁-C₄)-heterociclilo (C₅-C₆),
 18. alquilen-C(O)OH O-(C₁-C₄),
 10 19. alquilen-O-(C₁-C₄)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆), o
 20. alquilen-C(O)NH₂ O-(C₁-C₄);
 m es 1 o 2;
 o un grupo furanilo;
 o un grupo piridilo;
 15 o un grupo pirrolilo que está insustituido o sustituido por alquilo (C₁-C₆);
 o un grupo pirazolilo que está insustituido o sustituido por fenilo.

Una realización más preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en la que:

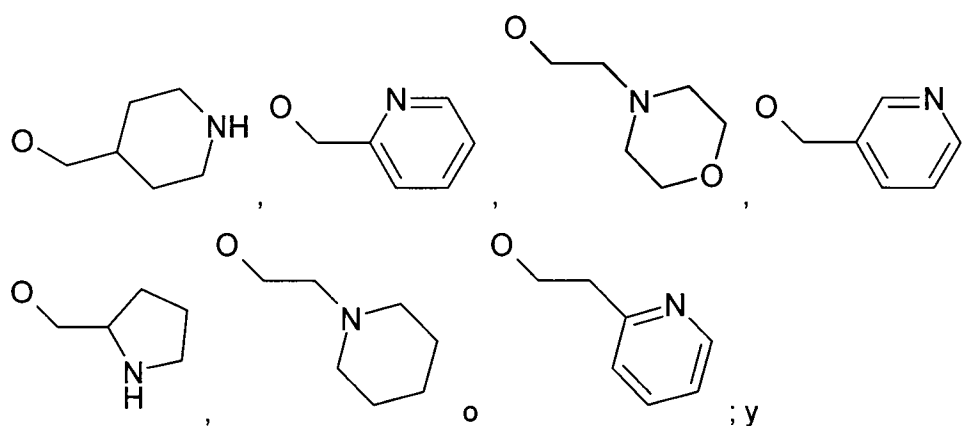
- 20 R₁ es H; y
 R₂ es un grupo heteroarilo (C₅-C₁₀) de fórmula (II),



en la que

- X es N-R₄,
 R₄ es H, CH₃, CH(CH₃)₂, bencilo, C(=O)CH₃, CH₂CH=CH₂ o CH₂C≡CH,
 25 R₅ es H, CH₃, OCH₃, COOH, C(O)OCH₃, C(O)NH₂, O-bencilo, F, Cl, Br, OH,
 O(CH₂)₂OH, O(CH₂)₂OCH₃, O(CH₂)₂NH₂, OCH₂C(O)OH, OCH₂C(O)NH₂,
 OCH₂C(O)O-(terc-butil),

12

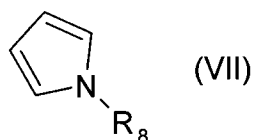


m es 1 o 2;

o R_2 es un grupo piridilo;

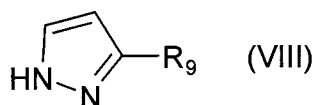
5 o R_2 es un grupo furanilo;

o R_2 es un grupo pirrolilo de fórmula (VII)



en la que R_8 es H o alquilo (C_1-C_6);

o R_2 es un grupo pirazolilo de fórmula (VIII)



10

en la que R_9 es fenilo; y

R_3 es H;

o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

15 Los átomos de carbono ópticamente activos presentes en los compuestos de fórmula (I) pueden, independientemente unos de los otros, presentar la configuración R o la configuración S. Los compuestos de fórmula (I) pueden estar presentes en forma de enantiómeros puros o diastereoisómeros puros o en forma de mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, por ejemplo, en forma de racematos. La presente invención se refiere a enantiómeros puros y a

20 mezclas de enantiómeros, así como a diastereoisómeros puros y a mezclas de diastereoisómeros. La invención comprende mezclas de dos o más de dos estereoisómeros de fórmula I y comprende todas las proporciones de los estereoisómeros en las mezclas. En el

caso en el que los compuestos de fórmula (I) puedan estar presentes en forma de isómeros E o isómeros Z (o isómeros cis o isómeros trans) la invención se refiere tanto a isómeros E puros como a isómeros Z puros como a mezclas E/Z en todas las proporciones. La invención comprende también todas las formas tautómeras de los compuestos de fórmula (I).

5 Los diaestereómeros, que incluyen isómeros E/Z, se pueden separar en isómeros individuales, por ejemplo, por cromatografía. Los racematos pueden separarse en los dos enantiómeros por los métodos habituales, por ejemplo por cromatografía en fases quirales o por resolución, por ejemplo, por cristalización de sales diastereoméricas obtenidas con ácidos o bases ópticamente activos. Los compuestos estereoquímicamente uniformes de fórmula (I)
10 también se pueden obtener empleando materiales de partida estereoquímicamente uniformes o usando reacciones estereoselectivas.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) son sales no tóxicas que son fisiológicamente aceptables, en particular sales farmacéuticamente utilizables. Dichas sales de los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos ácidos, por ejemplo un
15 grupo carboxilo COOH, son, por ejemplo, sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos tales como sales de sodio, sales de potasio, sales de magnesio y sales de calcio, y también sales con iones de amonio cuaternario fisiológicamente aceptables, tales como sales de tetrametilamonio o tetraetilamonio y de adición de ácido con amoníaco y aminas orgánicas fisiológicamente aceptables, como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina,
20 trietilamina, etanolamina o tris-(2-hidroxietil)amina. Los grupos básicos contenidos en los compuestos de fórmula I, por ejemplo grupos amino o grupos amidino, forman sales de adición de ácido, por ejemplo con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico o con ácidos carboxílicos orgánicos y ácidos sulfónicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido láctico,
25 ácido málico, ácido succínico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metansulfónico o ácido p-toluensulfónico. La presente invención incluye asimismo sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula (I) que contienen, por ejemplo, dos grupos básicos, con uno o dos equivalentes ácidos.

Las sales de los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener por métodos habituales
30 conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo combinando un compuesto de fórmula (I) con una base o ácido inorgánico u orgánico en un disolvente o diluyente, o a partir de otras sales por intercambio de cationes o intercambio de aniones. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de fórmula (I) que, debido a su baja tolerancia fisiológica, no son directamente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos pero son

adecuadas, por ejemplo, como productos intermedios para llevar a cabo otras modificaciones químicas de los compuestos de fórmula (I) o como materiales de partida para la preparación de sales fisiológicamente aceptables.

5 Los aniones de los ácidos mencionados que pueden estar presentes en las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I, son también ejemplos de aniones que pueden estar presentes en los compuestos de fórmula (I) si contienen uno o más grupos con carga positiva como sustituyentes trialkilamonio, es decir grupos de fórmula (alquilo)₃N unidos por el átomo de nitrógeno cargado positivamente, que representa R, o por los átomos de nitrógeno cuaternarios del anillo en los grupos heterocíclicos. En general un compuesto de fórmula (I) 10 contiene uno o más aniones o equivalentes aniónicos fisiológicamente aceptables como contraiones si contiene uno o más grupos con carga positiva permanentemente como trialkilamonio. Los compuestos de las fórmulas (I) que contienen un grupo básico o un grupo con carga positiva y un grupo ácido simultáneamente, por ejemplo un grupo amidino y un grupo carboxi, también pueden estar presentes en forma de iones dipolares (betaínas), los cuales 15 están asimismo incluidos en la presente invención.

La presente invención incluye además todos los solvatos de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo hidratos o aductos con alcoholes. La invención también incluye derivados y modificaciones de los compuestos de fórmula I, por ejemplo profármacos, formas protegidas y otros derivados fisiológicamente aceptables incluyendo ésteres y amidas de grupos ácidos, así 20 como metabolitos activos de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula (I), que debido a su estructura química se producen en formas enantiómeras, pueden resolverse en enantiómeros puros mediante la formación salina con ácidos o bases enantioméricamente puros, una cromatografía en fases estacionarias quirales o una modificación mediante compuestos quirales enantioméricamente puros tales 25 como aminoácidos, separación de los diastereómeros obtenidos de esta manera, y eliminación de los grupos auxiliares quirales.

Los compuestos de fórmula (I) pueden aislarse ya sea en forma libre o, en el caso de presencia de grupos ácidos o básicos, convertirse en sales fisiológicamente aceptables. La preparación de sales fisiológicamente toleradas de compuestos de fórmula (I) que son aptos 30 para formar sales, incluyendo sus formas estereoisómeras, tiene lugar de una manera conocida por si misma. Los ácidos carboxílicos forman sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos amónicas estables o de amonio opcionalmente sustituidas, con reactivos básicos tales como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, alcóxidos y también amoniaco o bases orgánicas, por ejemplo trimetilamina o trietilamina, etanolamina o trietanolamina, o si no

aminoácidos básicos, por ejemplo lisina, ornitina o arginina. Si los compuestos de fórmula (I) contienen grupos básicos, también pueden prepararse sales de adición de ácido estables utilizando ácidos fuertes. Para esto, son adecuados tanto los ácidos inorgánicos como orgánicos tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, metansulfónico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, 4-bromobencensulfónico, ciclohexilamidossulfónico, trifluorometilsulfónico, acético, oxálico, tartárico, succínico o trifluoroacético.

La presente invención por consiguiente se refiere asimismo a los compuestos de fórmula (I) y/o a sus sales fisiológicamente aceptables y/o a sus profármacos para su utilización como productos farmacéuticos (o medicamentos), para la utilización de los compuestos de fórmula (I) y/o a sus sales fisiológicamente aceptables y/o a sus profármacos para la producción de productos farmacéuticos destinados al tratamiento y prevención de la insuficiencia cardíaca crónica, la hipertensión, la isquemia de miocardio y las infecciones por el virus de la hepatitis C (HCV), y para la prevención de la adicción a los opioides.

La presente invención se refiere además a preparaciones farmacéuticas (o composiciones farmacéuticas) que contienen una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o a sus sales fisiológicamente tolerables y/o a sus profármacos y a un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir, a una o más sustancias o excipientes portadores farmacéuticamente aceptables, es decir, una o más sustancias portadoras (o vehículos) y/o a aditivos (o excipientes) farmacéuticamente aceptables.

Los productos farmacéuticos se pueden administrar por vía oral, por ejemplo en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos laqueados, comprimidos recubiertos, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, disoluciones, jarabes, emulsiones, suspensiones o mezclas en aerosol. Sin embargo, la administración también se puede llevar a cabo por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea, en forma de soluciones inyectables o soluciones para infusión, microcápsulas, implantes o barras, o por vía percutánea o tópica, por ejemplo, en forma de pomadas, soluciones o tinturas, o en otras formas, por ejemplo en forma de aerosoles o pulverizadores nasales.

Las preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se preparan de forma conocida por sí misma y conocida para un experto en la materia, utilizándose sustancias portadoras orgánicas y/o inorgánicas inertes farmacéuticamente aceptables además del o los compuestos de fórmula I o y/o su o sus sales fisiológicamente aceptables y/o su o sus profármacos. Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos y cápsulas de gelatina dura es posible utilizar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o sus derivados,

talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Los vehículos para cápsulas de gelatina blanda y supositorios son, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o hidrogenados, etc. Los vehículos adecuados para la producción de disoluciones, por ejemplo disoluciones para inyectables o de emulsiones o jarabes son, por ejemplo, agua, solución salina, alcoholes, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, aceites vegetales, etc. Los vehículos adecuados para microcápsulas, implantes o barras son, por ejemplo, copolímeros del ácido glicólico y del ácido láctico. Las preparaciones farmacéuticas normalmente contienen aproximadamente 0,5% a aproximadamente 90% en peso de los compuestos de fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o sus profármacos. La cantidad de ingrediente activo de fórmula (I) y/o de sus sales fisiológicamente aceptables y/o sus profármacos en las preparaciones farmacéuticas es normalmente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg.

Además de los principios activos de fórmula (I) y/o de sus sales fisiológicamente aceptables y/o de sus profármacos y de las sustancias portadoras, las preparaciones farmacéuticas pueden contener uno o más aditivos tales como, por ejemplo, cargas, disgregadores, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, agentes potenciadores de sabor, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tampón, disolventes, solubilizantes, agentes para lograr un efecto retardante, sales para alterar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes. Pueden contener también dos o más compuestos de fórmula (I) y/o sus sales fisiológicamente aceptables y/o sus profármacos. En caso de que una preparación farmacéutica contenga dos o más compuestos de fórmula (I), la selección de los compuestos individuales puede dirigirse a un perfil farmacológico general específico de la preparación farmacéutica. Por ejemplo, un compuesto de gran potencia con una duración más breve de la acción se puede combinar con un compuesto de larga duración de menor potencia. La flexibilidad permitida con respecto a la selección de sustituyentes en los compuestos de fórmula (I) permite un gran control sobre las propiedades biológicas y físico-químicas de los compuestos y, por lo tanto, permite la selección de dichos compuestos deseados. Asimismo, además de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o de sus sales fisiológicamente aceptables y/o de sus profármacos, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener uno o más ingredientes terapéuticos o profilácticamente activos.

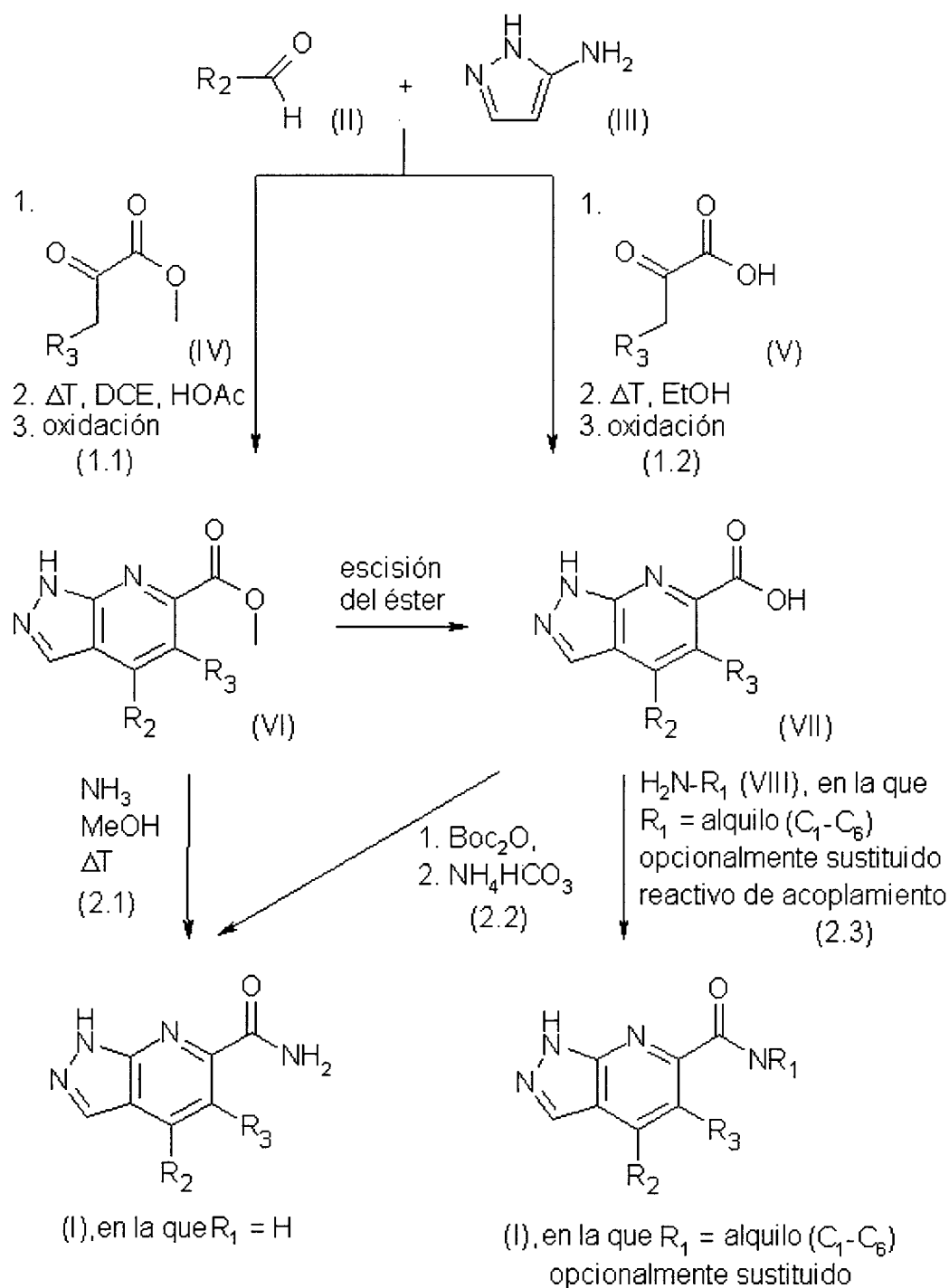
Como inhibidores de GRK2 los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y sus profármacos son generalmente adecuados para la terapia y profilaxis de

afecciones en las que la actividad de GRK2 o β ARK-1 desempeña una función o tiene un alcance no deseado, o que puede estar influida de forma favorable por la inhibición de GRK2 o β ARK-1 o por la disminución de su actividad, o para la prevención, alivio o curación de las cuales el médico desee una inhibición de GRK2 o β ARK-1 o una disminución de su actividad.

5 Al utilizar los compuestos de fórmula (I), la dosis puede variar dentro de amplios límites y, como es habitual y sabido por el médico, se podrá adaptar a las condiciones individuales en cada caso particular. Depende, por ejemplo, del compuesto específico empleado, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad que se ha de tratar, del modo y el plan de administración, de si la afección tratada es una afección aguda o crónica o si se lleva a cabo
10 una profilaxis. Se puede establecer una dosis apropiada usando métodos clínicos bien conocidos en la técnica médica. En general, la dosis diaria para lograr los resultados deseados en un adulto que pesa aproximadamente 75 kg está comprendida entre 0,01 mg/kg y 100 mg/kg, preferiblemente entre 0,1 mg/kg y 50 mg/kg, en particular entre 0,1 mg/kg y 10 mg/kg, (en cada caso en mg por kg de peso corporal). La dosis diaria se puede dividir, en particular en
15 el caso de la administración de cantidades relativamente grandes, en varias, por ejemplo 2, 3 ó 4, administraciones independientes. Como es habitual, dependiendo del comportamiento individual puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis diaria indicada.

 Además, los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar como productos intermedios de síntesis para la preparación de otros compuestos, en particular de otros
20 ingredientes farmacéuticos activos, que se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo mediante la introducción de sustituyentes o la modificación de grupos funcionales.

 Los compuestos de fórmula (I) generalmente pueden prepararse según el esquema siguiente:



En una primera vía, R_2 -aldehído (II), 3-aminopirazol (III) y piruvato de metilo que contiene R_3 (IV) se mezclan en dicloroetano (DCE) en presencia de ácido, preferentemente ácido acético, y la mezcla se calienta entre 50 y 120°C, preferentemente entre 60 y 100°C, y

posteriormente la mezcla de reacción se oxida, preferentemente por exposición al aire por lo cual se forma el sistema aromático de 1H-pirazolo[3,4-b]piridina (VI).

En una vía alternativa, el R₂-aldehído (II), el 3-aminopirazol (III) y el ácido metilpirúvico que contiene R₃ (V) se mezclan en etanol y se calientan entre 50 y 120°C, preferentemente entre 60 y 100°C. La oxidación posterior, preferentemente por exposición al aire proporciona el derivado ácido de 1H-pirazolo[3,4-b]piridina (VII).

La escisión del éster puede conseguirse por los métodos habituales p. ej. exponiendo el éster (VI) a una base. Los detalles sobre los métodos de preparación se proporcionan en varias referencias estándar como, por ejemplo, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4ª ed., John Wiley & Sons, 1992.

Las amidas respectivas de fórmula (I) en las que R₁ es hidrógeno pueden formarse haciendo reaccionar con el éster (VI) con un reactivo adecuado tal como p. ej. amoníaco en metanol o activando el derivado del ácido carboxílico (VII) con Boc₂O y tratando el éster terc-butílico resultante con NH₄HCO₃. En caso de que se forme un éster terc-butílico en N1 o N2 de la pirazolopiridina, puede eliminarse por tratamiento con TFA. Los compuestos de fórmula (I) en los que R₁ es un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido pueden obtenerse acoplando los derivados alquilo (C₁-C₆)-NH₂ (VIII) a (VII) respectivos en presencia de un reactivo de acoplamiento habitual tales como p. ej. DIC, diciclohexilcarbodiimida, EDC, HOBT, etc.

Los grupos protectores que pueden estar presentes todavía en los productos obtenidos en la reacción de acoplamiento se eliminan a continuación por procedimientos normalizados. Por ejemplo, los terc-butilo grupos protectores, en particular un grupo terc-butoxicarbonilo que es una forma protegida de un grupo amidino, puede desprotegerse, es decir convertirse en el grupo amidino, por tratamiento con ácido trifluoroacético. Como ya se explicó, tras la reacción de acoplamiento también pueden generarse grupos funcionales a partir de grupos precursores adecuados. Además, a continuación puede realizarse una conversión en una sal fisiológicamente aceptable o un profármaco de un compuesto de fórmula (I) por procedimientos conocidos.

En general, se prepara una mezcla de reacción que contiene un compuesto final de fórmula (I) o un producto intermedio y, si se desea, el producto se purifica a continuación por los procedimientos habituales conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, puede purificarse un compuesto sintetizado utilizando métodos bien conocidos tales como cristalización, cromatografía o cromatografía líquida de alta resolución-fase inversa (RP-HPLC) u otros métodos de separación basados, por ejemplo, en el tamaño, la carga o la hidrofobia del

compuesto. Asimismo, para caracterizar un compuesto de la invención pueden utilizarse métodos bien conocidos, tales como análisis de la secuencia de aminoácidos, RMN, IR y espectrometría de masas (MS).

Se ha de entender que las modificaciones que no afecten sustancialmente la actividad de las distintas realizaciones de la invención se incluyen dentro de la invención descrita en la presente memoria. Por consiguiente, los ejemplos siguientes tienen como fin ilustrar pero no limitar la presente invención.

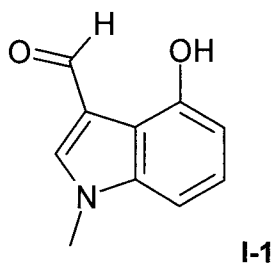
Abreviaturas:

10	ACN	acetonitrilo
	anh.	anhidro
	cpd.	compuesto
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	DIC	diisopropilcarbodiimida
15	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	Et ₂ O	éter etílico
	MeOH	metanol
	DMF	dimetilformamida
	DCM	diclorometano
20	DCE	1,2-dicloroetano
	eq	equivalente(s)
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	t.a.	temperatura ambiente
	THF	tetrahidrofurano
25	TFA	ácido trifluoroacético
	TLC	cromatografía en capa fina
	h	hora(s)
	R _t	tiempo de retención

30 **Síntesis de productos intermedios:**

4-hidroxi-1-metil-1H-indol-3-carbaldehído (I-1)

21



Etapla 1: Síntesis de 4-hidroxi-1-metil-N-metil-indol-3-carbaldehído

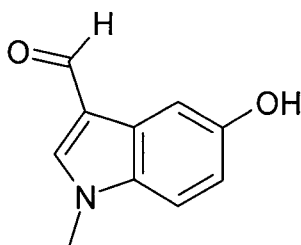
A una solución de 4-benciloxi-1H-indol-3-carbaldehído (0,5 g, 2,0 mmoles) en DMF anhidra (8,0 ml) se añadió yoduro de metilo (0,148 ml, 2,40 mmoles) y carbonato de potasio (0,552 g, 4,0 mmoles) con agitación intensa. Esta solución se deja a continuación en agitación durante 36 h a t.a. Se evapora el disolvente para dar un sólido blanco. Se disolvió el sólido en acetato de etilo (100 ml), se filtró y la evaporación del disolvente proporcionó un sólido gris claro. Se disgregó el sólido con Et₂O para eliminar el DMF residual y la filtración dio el producto en forma de un sólido gris claro esponjoso, 0,40 g (rendimiento: 75%); ¹H RMN (DMSO d₆) 3,85 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,9 (dd, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,55 (m, 2H), 8,1 (s, 1H), 10,3 (s, 1H); MS m/e 265 (M⁺).

Etapla 2:

El compuesto procedente de la etapa 1 (0,5 g, 1,9 mmoles) se disolvió en DCM (10 ml) y a la solución se añadió HBr al 48% (3,0 ml). Esta solución se dejó en agitación durante la noche a t.a. Se evaporó el disolvente para dar un sólido púrpura oscuro. El producto en bruto se disgregó dos veces con acetato de etilo, (después de la eliminación posterior del acetato de etilo a presión reducida). El material en bruto se purificó por cromatografía en columna. Condiciones: 0,75g del compuesto en bruto en 25 g de sílice de calidad cromatografía de flash; hexanos/acetato de etilo (50/50). Se recogieron y se evaporaron las fracciones apropiadas para dar el producto en forma de un sólido verde claro, 0,275 g (rendimiento: 82%) ¹H RMN (DMSO d₆) 3,85 (s, 3H), 6,60 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,6 (s, 1H), 10,6 (s, 1H); MS m/e 175 (M⁺).

5-hidroxi-1-metil-1H-indol-3-carbaldehído (I-2)

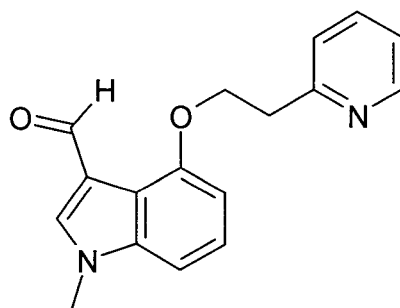
22



I-2

A una solución de 5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído (4,5 g, 23,8 mmoles, en 150 ml DCM) se añadió solución de BBr₃ (2 M en DCM, 60 ml, 5 eq) a -10°C en agitación durante 5 min. Se retiró el baño de refrigeración y la mezcla de reacción se calentó lentamente a t.a. Se controló la reacción por TLC (MeOH al 2% en DCM) y LCMS (después de 3,5 h, no quedó ningún material de partida). La mezcla de reacción se enfrió a continuación a -10°C y se añadieron lentamente 16 ml de MeOH. El pH de la mezcla se ajustó a 8 añadiendo NaHCO₃ sat. y/o NaOH 4 N. Se eliminaron los disolventes orgánicos a presión reducida y la mezcla acuosa restante se extrajo con acetato de etilo (30 mlx5). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (10 mlx1), se secaron sobre Mg₂SO₄, se filtraron y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título como 4,06 g de un polvo púrpura (rendimiento: 97%) que se utilizó sin adicional purificación. LCMS (2-85 % ACN/H₂O en 7 min): 176,1 (40%). R_f 0.11 (2% MeOH en DCM).

4-[2-(2-piridiloxi)etil]-1-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído (I-3)

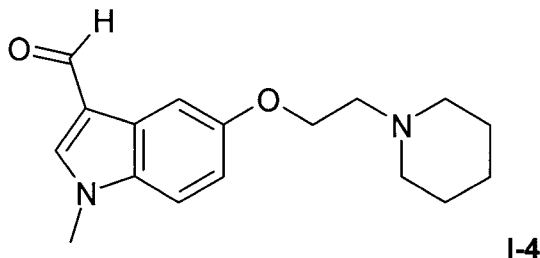


I-3

Una solución de 88 mg (0,5 mmoles) I-1, 262 mg (1 mmoles) de PPh₃ y 123 mg (1 mmol) de 2-piridil-1-etanol anhidro en 4 ml de THF anhidro y una solución de 202 mg (1 mmol) de DIAD en 1 ml de THF anhidro se enfriaron a -10°C y se mezclaron rápidamente. La temperatura se elevó hasta la t.a. y se agitó durante 2 horas. Se controló la reacción por LCMS, se evaporó y se purificó sobre HPLC (RP YMC-Pack ODS-AM, AM12S05-2520WT, S-5um, 12nm, gradiente C / agua (+0,1% de TFA), 10-100 % en 20 min, 10 ml/min, detección

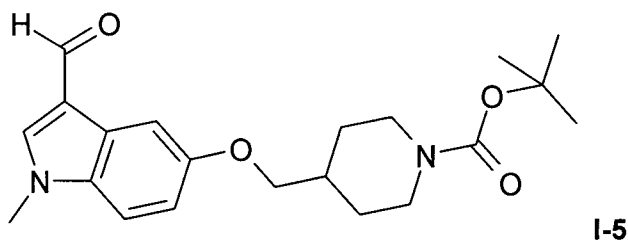
por UV a 280nm). Se liofilizaron las fracciones apropiadas durante la noche. LCMS (2 al 85% ACN/H₂O): presenta m/z del ión MH⁺ = 281 (100%). Rendimiento: 90 mg (64%).

5-(N-piperidinoetilo)-1-metil-1H-indol-3-carbaldehído (I-4)



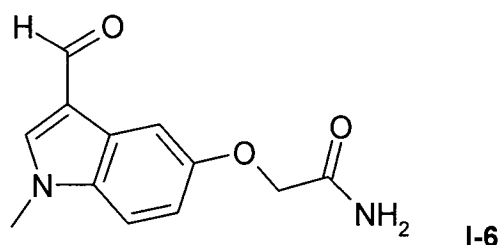
De manera análoga a la preparación de I-3, partiendo de 88 mg (0,5 mmoles) de I-2 y 129 mg (1 mmol) de 2-(N-piperidino)-etanol LCMS presenta m/z del ion MH⁺ = 287 (100%). La purificación por HPLC proporcionó un rendimiento de 65 mg (rendimiento: 45 %) de HPLC/liofilización.

Éster terc-butílico del ácido 3-(3-formil-1-metil-1H-indol-5-iloximetil)-piperidina-1-carboxílico (I-5)



A una solución de aldehído I-2 (400 mg, 2,3 mmoles) en DMF (10 ml), se añadieron éster terc-butílico del ácido 3-bromometil-piperidina-1-carboxílico (760 mg, 2,7 mmoles) y triamida N'''-terc-butil-N,N,N',N',N'',N''-hexametil-fosforimídica (1,16 ml, 4.6 mmoles). Tras el calentamiento a 100°C durante 6 h, evaporación y purificación por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano 6:4) se pudieron obtener 350 mg (rendimiento: 21 %) de compuesto del título en forma solida tras la evaporación a sequedad. LC/MS (M+H)⁺ 373.

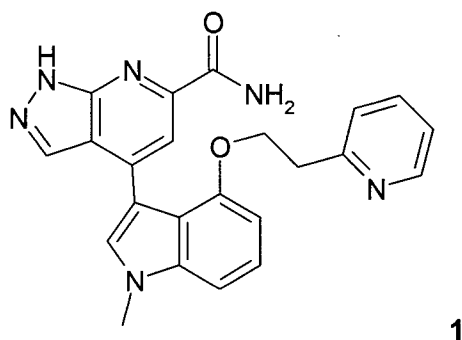
2-(3-formil-1-metil-1H-indol-5-iloxi)-acetamida (I-6)



5-hidroxi-1-metil-1H-indol-3-carbaldehído (I-2) (0,5 g, 2,86 mmoles), 2-bromo-acetamida (0,43 g, 3,1 mmoles) y triamida N'''-terc-butil-N,N,N',N',N'',N''-hexametil-fosforimidica (2,18 ml, 8,6 mmoles) se disolvieron en DMF anh. (3 ml) en un tubo sellado. La solución resultante se selló a continuación y se calentó a 120°C (controlada por LCMS). Se completó la reacción después de 3,5 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se añadieron 20 ml de agua y HCl 6 N a pH 2-3. A continuación se extrajo la mezcla con acetato de etilo (20 mlx6). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (10 mlx2), se secaron sobre Mg₂SO₄, se filtraron y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título como 0,5 g de un polvo naranja (rendimiento en bruto: 76%, utilizado sin purificación adicional). LCMS (2-85 % ACN/H₂O en 7 min): M⁺ 233,1 (100%); 95% de pureza (a 220 nM).

Síntesis de compuestos de los Ejemplos:

4-{-4-[2-(2-piridiloxi)etil]-1-metil-1H-indolil}-7-aza-indazol-6-carboxamida (Ejemplo 1)



Etapas 1: Síntesis de 4-{4-[2-(2-piridiloxi)etil]-1-metil-1H-indolil}-6-metoxycarbonil-7-aza-indazol:

La solución de 86 mg de aldehído I-3 (0,2 mmoles), 18 mg de piruvato de metilo (0,2 mmoles) y 20 mg de 3-aminopirazol (0,2 mmoles) en DCE (2 ml, 1% de ácido acético) se calentó en un tubo cerrado a 90°C durante 12 horas y se enfrió a t.a. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se separó por HPLC de preparación (RP YMC-Pack

ODS-AM, AM12S05-2520WT, S-5um, 12nm, gradiente ACN/agua (+0,1% de TFA), 10-100 % en 20 min, 10 ml/min, detección por UV a 280nm) Rendimiento en bruto 32 mg (39%),

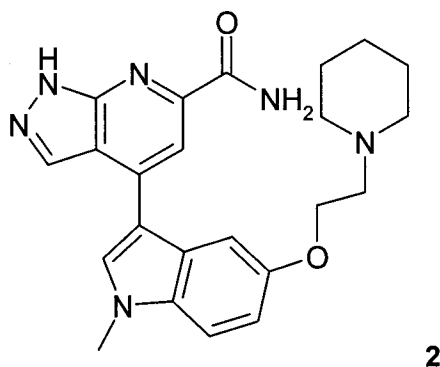
Etapa 2:

- 5 El producto en bruto de la etapa 1 se disolvió en 2 ml de NH_3 7 N/MeOH, se selló y se calentó a 80°C durante 6 h y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de preparación (RP YMC-Pack ODS-AM, AM12S05-2520WT, S-5um, 12nm, gradiente ACN/agua (+0,1% TFA), 10-100 % en 20 min, 10 ml/min, detección por UV a 280nm) y después de la liofilización se obtuvo 1 mg de producto puro (rendimiento total 1 %).
- 10 ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6 , SM_6425) δ ppm: 13,63 (bs, 1H), 8,41 (d, $J = 5,0$, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (bs, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (bs, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,1$, 7,1 Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,87 (bd, 1H), 6,71 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,37 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,13 (t, 2H).

LCMS (2 al 85% ACN/ H_2O): presenta m/z del ion $\text{MH}^+ = 413$ (100%), $R_t = 3,27$.

15

5-[(N-piperidinoetiloxy)-1-metil -1*H*-indol-3-il]-7-aza-indazol-6-carboxamida (Ejemplo 2)



Etapa 1: Síntesis de 5-(N-piperidinoetiloxy)-1-metil -1*H*-indol-3-il}-6-metoxycarbonil-7-aza-indazol

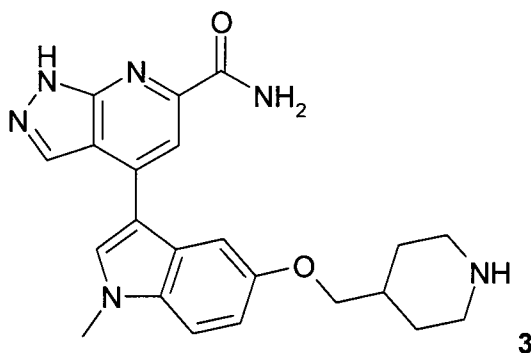
- 20 Preparación de manera análoga a la etapa 1 del ejemplo 1, partiendo de 65 mg de I-4. La purificación por HPLC de preparación proporcionó 17 mg (rendimiento: 18 %) que se utilizaron en la etapa siguiente.

Etapa 2:

Preparación de manera análoga a la etapa 2 del ejemplo 1, partiendo de 17 mg del compuesto descrito anteriormente. La purificación por HPLC de preparación proporcionó 7 mg de sólido (rendimiento: 7%)

¹H RMN (600 M Hz, DMSO-d₆, SM_6425) δ ppm: 13,77 (bs, 1H) 8,50 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (bs, 1H), 7,71 (bs, 1H), 7,56 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 4,36 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,40-3,58 (m, 6H), 1,58-1,75 (m, 6H). (pico principal por LCMS: 287 mmu). *R*_t = 3,31.

Amida del ácido 4-(1-metil-5-(piperidin-3-ilmetoxi)-1H-indol-3-il)-1H-pirazolo(3,4-b)piridina-6-carboxílico (Ejemplo 3)



Etapla 1: Síntesis del éster metílico del ácido 4-(5-(terc-butoxicarbonil-piperidina-3-ilmetoxi)-1-metil-1H-indol-3-il)-1H-pirazolo(3,4-b)piridina-6-carboxílico)

A una solución de **1-5** (350 mg, 946 μmol) en DCE (4 ml) se añadieron una solución de 1H-pirazol-3-ilamina (83 mg, 1 mmoles) en DCE (4 ml), una solución de piruvato de metilo (102 mg, 1 mmoles) en DCM (4 ml) y ácido acético (500 μl). La solución se agitó a 80°C durante 8 h, se evaporó y se purificó por HPLC de preparación (en agua con TFA al 0,1 % utilizando un gradiente de 25 a 85% de ACN durante 9 minutos.) El evaporado a sequedad dio 108 mg (rendimiento: 22%) del compuesto en forma de un sólido. LC/MS (M+H)⁺ 520

Etapla 2:

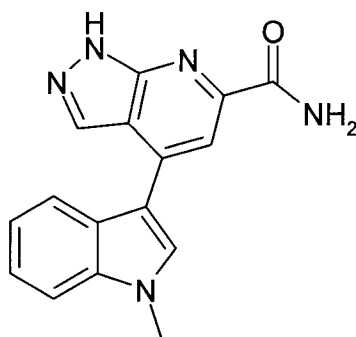
El producto obtenido en la etapa 1 (200 mg, 385 μmol) se trató con 20 ml de amoníaco 7N en metanol a 70°C durante 3 h, y se evaporó a sequedad. El sólido se trató con TFA al 50% en DCM (6 ml) durante 2 h, y se evaporó a sequedad. La purificación por HPLC de preparación

(en agua con TFA al 0,1% utilizando un gradiente de 5 a 45 % de ACN durante 9 minutos) dio 40 mg (rendimiento: 48 %) del producto en forma de un sólido.

^1H RMN 600 MHz (DMSO- d_6) δ (ppm): 3,90 (1H, m), 3,86 (3H, s), 6,92 (1H, d), 7,41 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, m), 8,12 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,51 (1H, s), 13,82 (1H, s);

5 NOE confirmó la estructura asignada. LC/MS (M+H) $^+$ 405. R_t = 3,38.

Amida del ácido 4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-1*H*-indazol-6-carboxílico (Ejemplo 4)



4

10 **Etapla 1:** Síntesis del éster metílico del ácido 4-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-1*H*-indazol-6-carboxílico

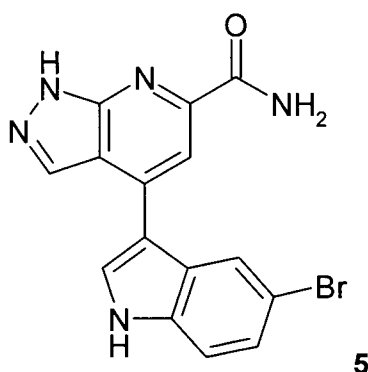
Una solución de 1-metil-1*H*-indol-3-carbaldehído (4 mmoles, 0,636 g), piruvato de metilo (4 mmoles, 0,361 ml) y 3-aminopirazol (4 mmoles, 0,388 g) en DCE (12 ml, ácido acético al 1%) se calentó en un tubo sellado a 100°C durante 17,5 horas. Después de esto se enfrió la mezcla a t.a. y se evaporó a presión reducida.

15 Posteriormente, se añadieron 10 ml de Et₂O al residuo y el precipitado resultante se filtró, se lavó con Et₂O (10 mlx2) y se secó. El nuevo precipitado del líquido madre (reducido hasta 20 ml) se filtró y se lavó de nuevo. Después de 2 ciclos adicionales, se obtuvieron 0,8 g de producto en bruto. La solución restante se condensó de nuevo, se añadieron 10 ml de MeOH y el nuevo precipitado se filtró y se lavó dos veces con 1 ml de Et₂O. Después de dos repeticiones pudo obtenerse 1,3 g de producto en bruto (LCMS: >90% pureza @ 220 nM) y se utilizó sin purificación adicional en la etapa siguiente. 70 mg de este producto en bruto se purificaron más por HPLC detectada por MS para proporcionar 21 mg del compuesto del título puro en forma de polvo rojo. (pico principal por LCMS: 307 mmu).

Etapla 2:

0,67 g del producto en bruto mencionado anteriormente se disolvieron en NH_3 7 N/MeOH (25 ml), se selló y se calentó entre 70 y 80°C durante 18 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se obtuvieron 0,2 g de producto en bruto, y se volvió a purificar por HPLC 5 activada por MS. Por último se obtuvieron 7 mg de compuesto puro (rendimiento total: 10%).

^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 13,80 (br, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,1$, 8,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,1$, 8,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), el estudio NOE (DMSO-d_6) confirmó la 10 asignación de la estructura. (pico principal por LCMS: 292,2 mmu). $R_t = 4,10$.

Amida del ácido 4-(5-bromo-1H-indol-3-il)-1H-pirazolo(3,4-b)piridina-6-carboxílico (Ejemplo 5)

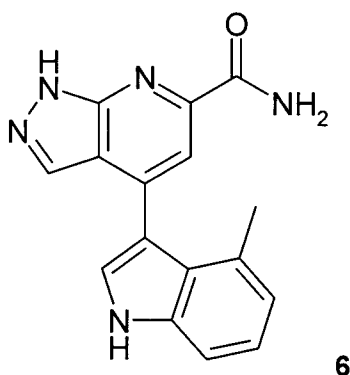
A una solución de 5-bromo-1H-indol-3-carbaldehído (1220 mg, 5,4 mmoles) en etanol anhidro (18 ml) se añadió una solución de ácido pirúvico (475 mg, 5,4 mmoles) en etanol anhidro (18 ml). Se calentó la mezcla a 80°C durante 1 h, y se añadió una solución de 1H-pirazol-3-ilamina (448 mg, 5,4 mmoles) en etanol anhidro (18 ml). Se calentó la reacción a 80°C durante 24 h, se expuso al aire a t.a. durante 24 h y se evaporó a sequedad para dar un sólido en bruto. Se disolvió el sólido en piridina/acetato de etilo 1:1 (60 ml) y se trató con bicarbonato amónico (948 mg, 12 mmoles) y bicarbonato di-terc-butilico (2,19 g, 12 mmoles) durante 16 h a t.a. A continuación se evaporó a sequedad la mezcla, se redisolvió en acetato de etilo (100 ml), y se lavó con agua/salmuera (3x), se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se evaporó a sequedad. Se trató el sólido con TFA (50% en DCM) durante 2 h a t.a., se neutralizó con 25

cuidado con Na_2CO_3 acuoso, se extrajo con acetato de etilo, se secó (Na_2SO_4), se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano 8:2 hasta gradiente de acetato de etilo puro). El producto se volvió a purificar por cromatografía HPLC de preparación en agua con TFA al 0,1% utilizando un gradiente de 15 a 85 % de ACN durante 9 minutos. Pudo obtenerse 3,3 mg (<1 % de rendimiento) del producto en forma de un sólido.

^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,37. (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,01(s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,29 (s,1H), 8,48 (s, 1H), 12,12 (s, 1H), 13,80 (s,1H).

NOE confirmó la estructura asignada. LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 356. R_t = 4,11.

10 **Amida del ácido 4-(4-metil-1H-indol-3-il)-1H-pirazolo(3,4-b)piridina-6-carboxílico (Ejemplo 6)**

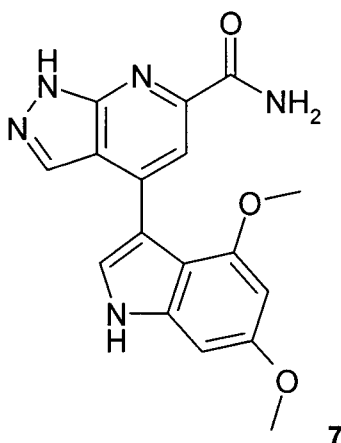


De manera análoga a la preparación del ejemplo 5, se convirtió el 4-metil-1-H-indol-3-carbaldehído (477 mg, 3 mmoles) dando 11 mg (rendimiento: 1%) de un producto sólido.

^1H RMN 600 MHz (DMSO-d_6) δ ppm: 2,20(s, 3H), 6,87 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,12(s, 1H), 11,72 (s, 1H), 13,79 (s, 1H);

NOE confirmó la estructura asignada. LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 292. R_t = 3,86.

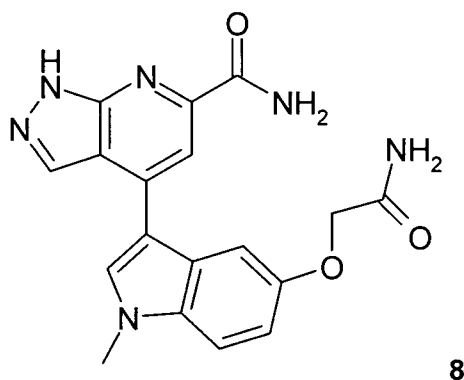
20 **Amida del ácido 4-(4,6-dimetoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1H-pirazolo(3,4-b)piridina-6-carboxílico (Ejemplo 7)**



De manera análoga a la preparación del ejemplo 5, se convirtió el 4,6-dimetoxi-1-metil-1H-indol-3-carbaldehído (657 mg, 3 mmoles) dando 11 mg (rendimiento: 1 %) de un producto sólido.

- 5 LC/MS (M+H)⁺ 352. ¹H RMN 600 MHz (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,71 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,32 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 13,66 (s, 1H); NOE confirmó la estructura asignada.

- 10 **Amida del ácido 4-(5-carbamoylmetoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-6-carboxílico (Ejemplo 8)**



Etapla 1: Síntesis del éster metílico del ácido 4-(5-carbamoylmetoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-6-carboxílico

15

Una mezcla de 2-(3-formil-1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida (I-6, en bruto, ~ 3 mmoles, 0,7 g), piruvato de metilo (3 mmoles, 0,3 ml), 3-aminopirazol (3 mmoles, 0,29 g) y Na₂SO₄ (anh. 0,5 g) en DCE (10 ml) se calentó con agitación intensa en un tubo sellado a

100°C durante 17 horas. Después de esto se enfrió la mezcla a t.a. y se evaporó a presión reducida.

Posteriormente, se añadieron al residuo 12 ml de H₂O, 12 ml de DMF y 15 ml de MeOH. La mezcla se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos y se agitó durante 10 minutos más. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H₂O (2 mlx5) y se secó (0,3 g). Tanto la
5 capa líquida como el precipitado se analizaron por LCMS, y el precipitado contenía la mayor parte del compuesto del título esperado (M⁺: 380,2 (100%); LCMS: 90% de pureza @ 220 nM). El producto en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 **Etapla 2:** Síntesis de la amida del ácido 4-(5-carbamoilmetoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-carboxílico

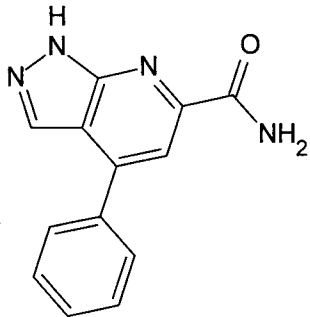
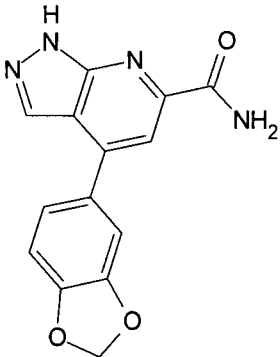
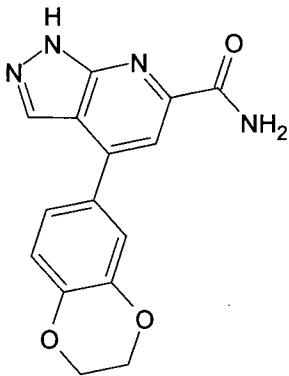
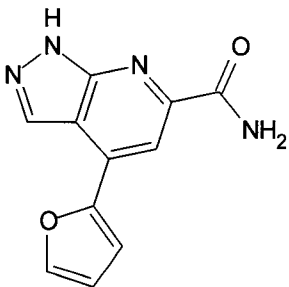
El producto en bruto anterior (0,3 g) se disolvió en NH₃/MeOH 7 N (60 ml), se selló y se calentó a 80°C durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se
15 disolvió en DMSO (5 ml), se filtró y se purificó por HPLC activada por MS, y dio 0,1 g de compuesto puro (rendimiento total: 10%). LCMS (2 al 85% ACN/H₂O): 365,2 (100%); 100 % de pureza a 220 nM. R_t = 3,38.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13,81 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 2,3, 9,0 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,93 (s, 3H). El estudio NOE (DMSO-*d*₆)
20 confirmó la asignación de la estructura.

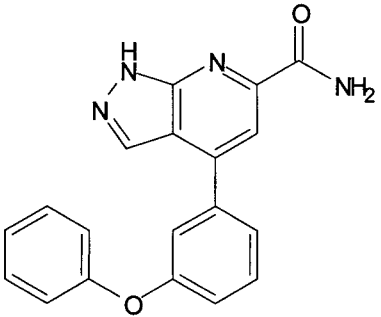
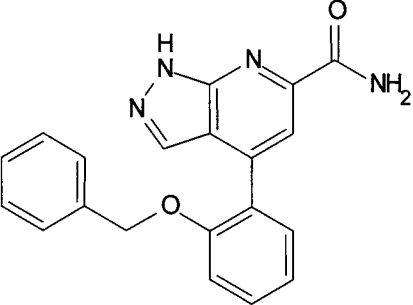
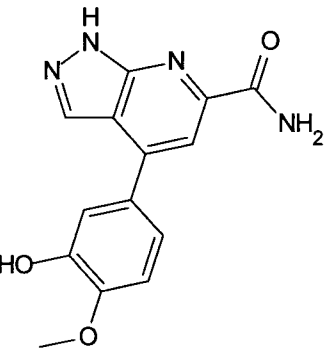
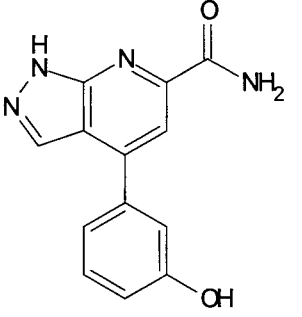
Los ejemplos de la Tabla 1 siguiente pueden obtenerse de manera análoga a los procedimientos anteriores. Los picos de MS se dan como picos precursores principales. Se
25 aplicó un procedimiento algo modificado para el Ejemplo 55 que se preparó de manera análoga al ejemplo 5 proporcionando el correspondiente ácido carboxílico y se acopló posteriormente con aminoetanol según las condiciones normales de acoplamiento de amidas utilizando DIC como reactivo de acoplamiento.

30 El sistema LC/MS utilizado para obtener la t.a. y los datos MS del pico principal fue un Waters 2790-ZQ, la columna una YMC ProC18 S-5 120A 2x50 mm, el método fue TFA al 0,1% en agua con un gradiente de ACN 2-85% durante 6,85 minutos. El método de ionización MS fue la técnica ESI.

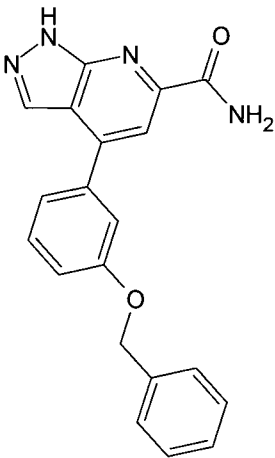
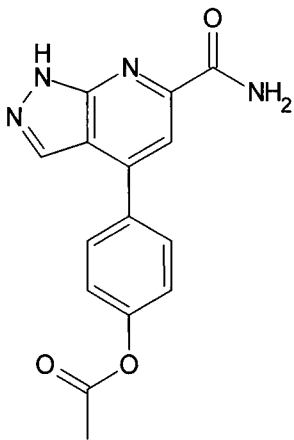
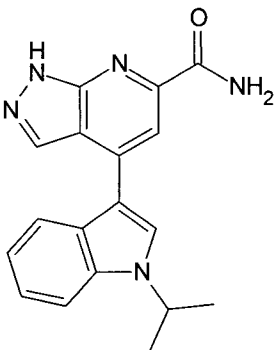
Tabla 1:

Compuesto ilustrativo	Fórmula estructural	R _t	Pico principal MS
9		3,87	239
10		3,84	283
11		3,85	297
12		3,48	229

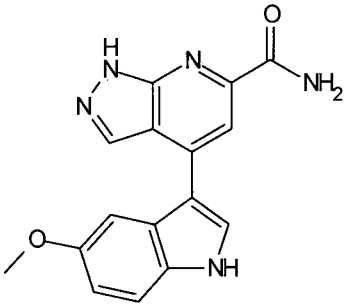
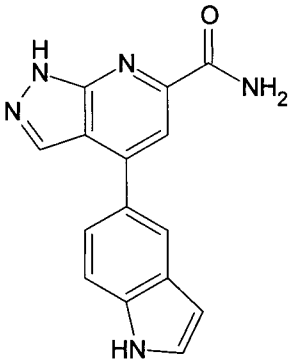
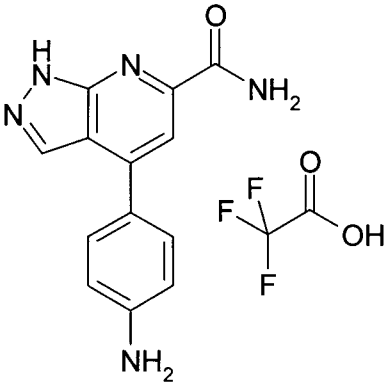
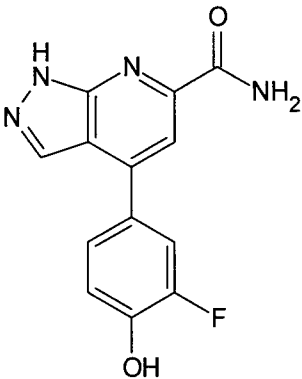
33

13		5,02	331
14		4,81	345
15		3,30	284
16		3,21	255

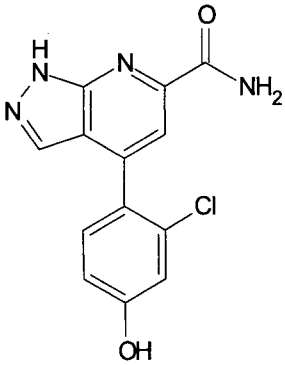
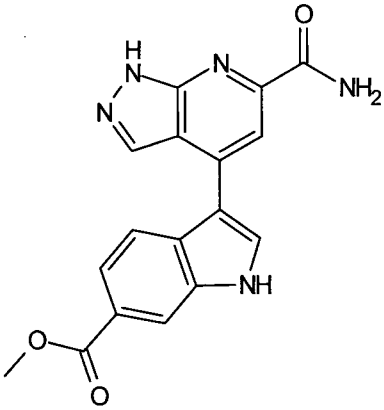
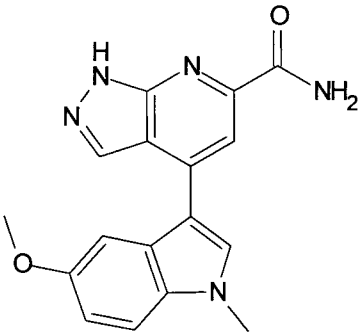
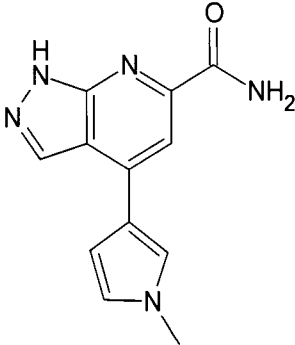
34

17		4,90	345
18		3,77	297
19		4,55	320

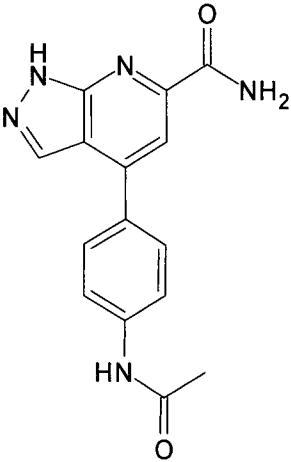
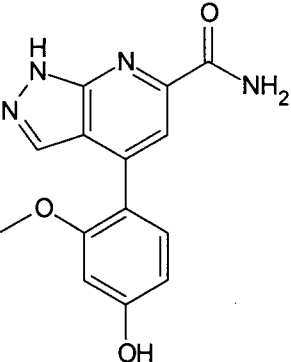
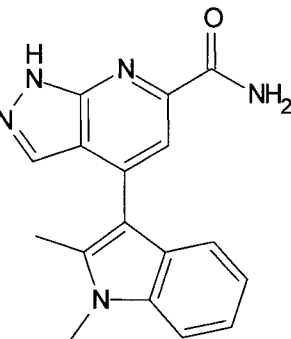
35

20		3,71	308
21		3,53	278
22		2,40	254
23		3,15	273

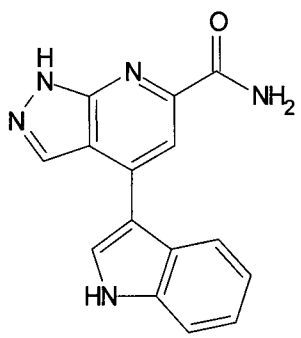
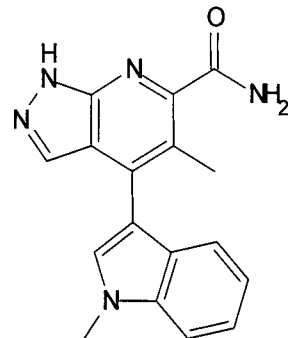
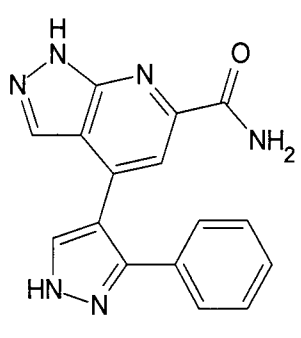
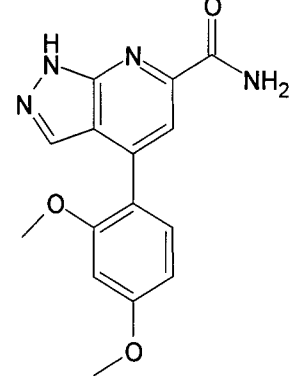
36

24		3,36	289
25		3,36	336
26		4,09	322
27		3,22	242

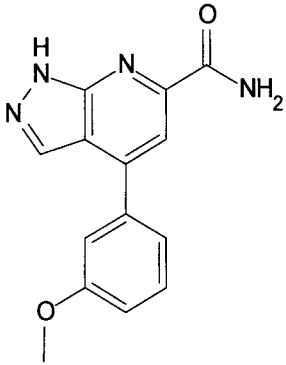
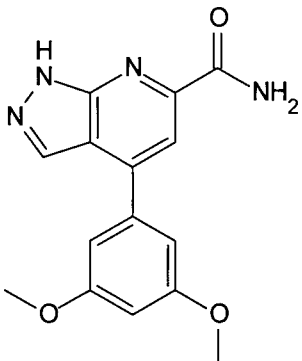
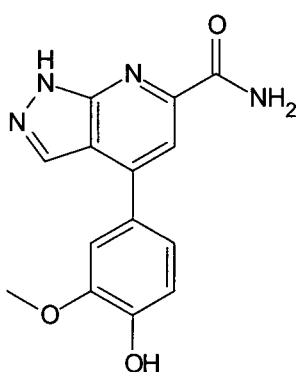
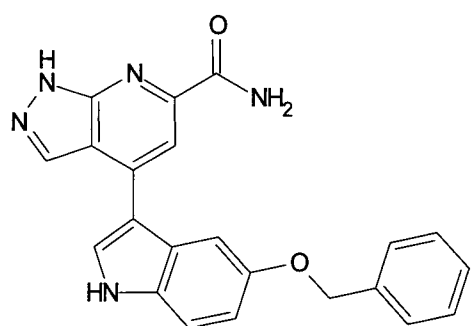
37

28		3,03	296
29		3,04	285
30		4,15	306

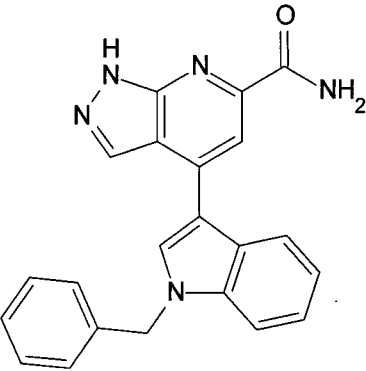
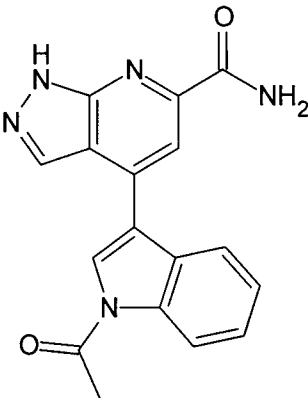
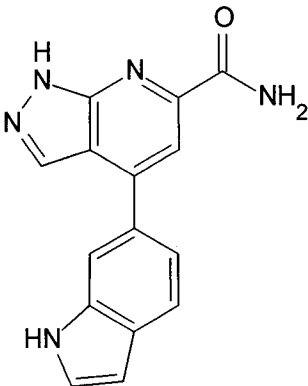
38

31		3,67	278
32		4,00	306
33		3,19	305
34		3,81	299

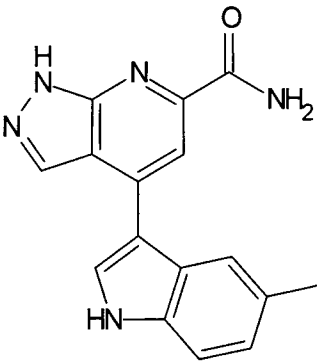
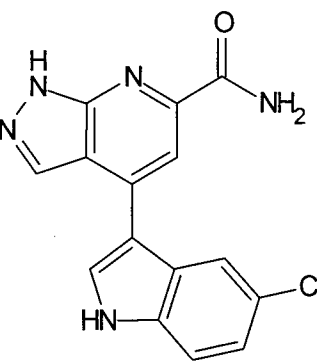
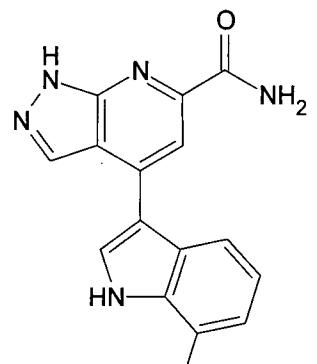
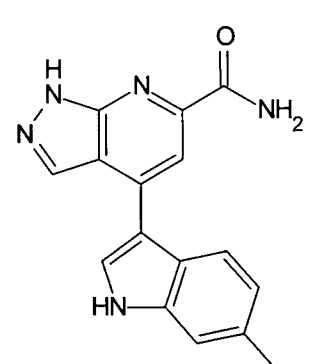
39

35		3,80	269
36		3,94	299
37		2,98	285
38		4,56	384

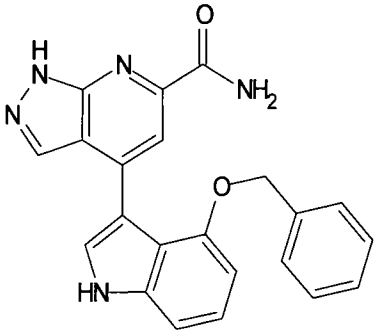
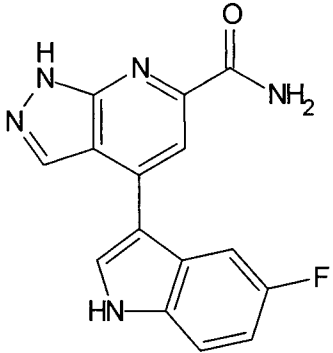
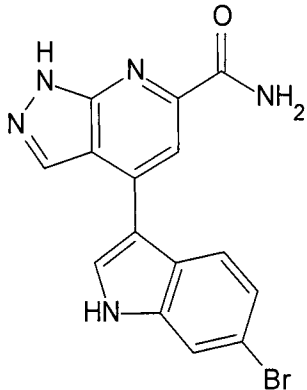
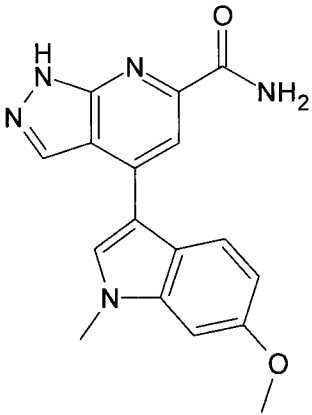
40

39		4,91	368
40		4,57	320
41		3,58	278

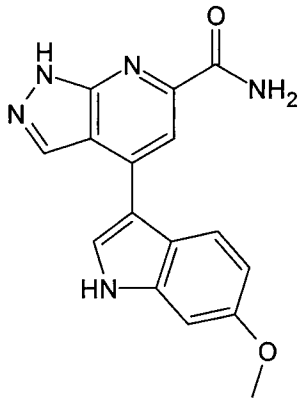
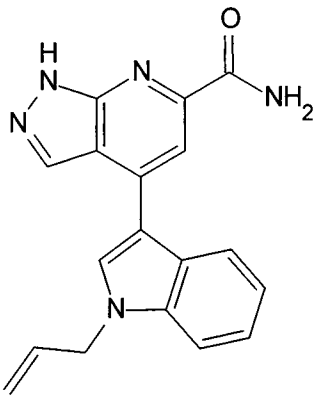
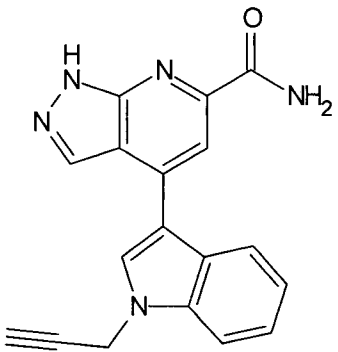
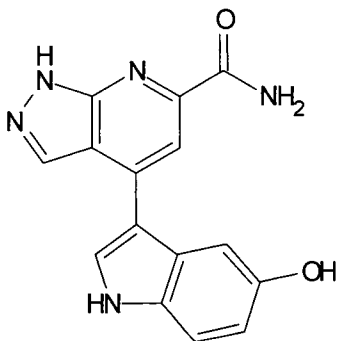
41

42		3,87	292
43		4,04	312
44		3,89	292
45		3,89	292

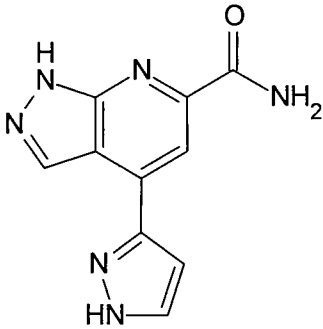
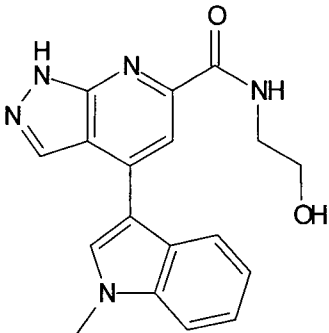
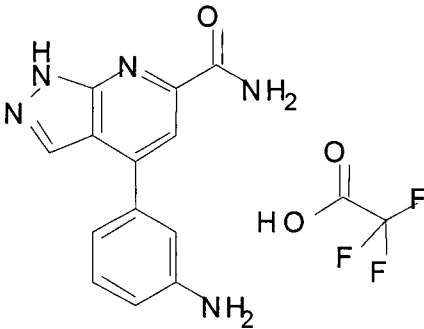
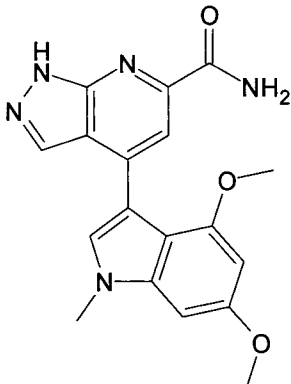
42

46		4,28	384
47		3,73	296
48		4,23	356
49		4,08	322

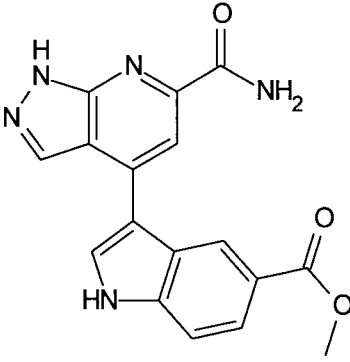
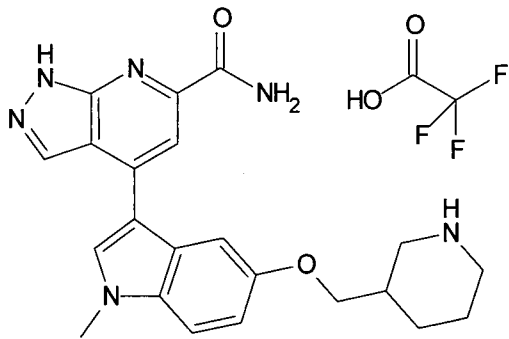
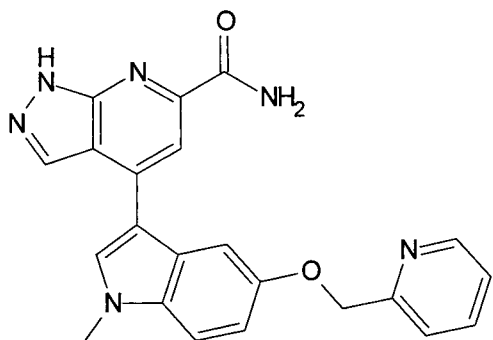
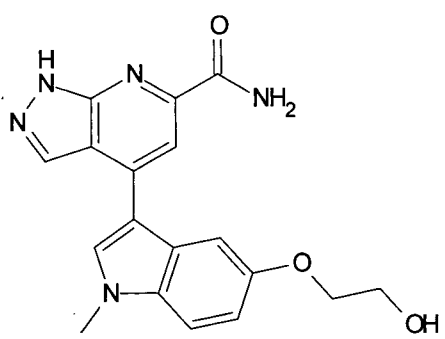
43

50		3,68	308
51		4,48	318
52		4,03	316
53		3,01	294

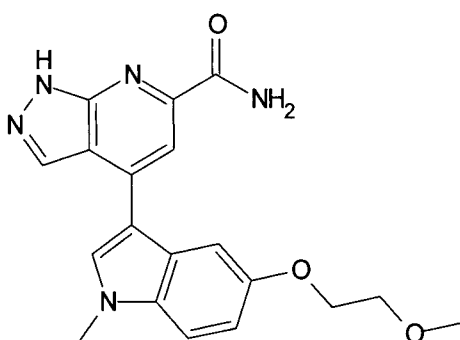
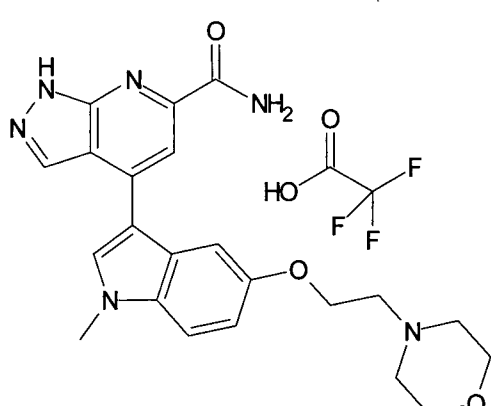
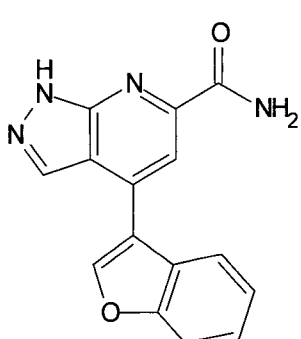
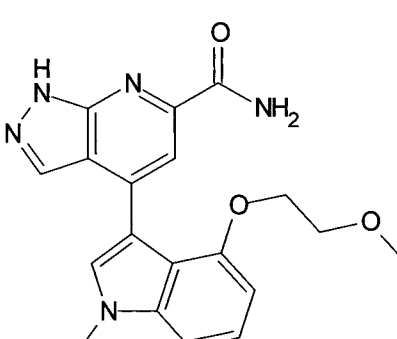
44

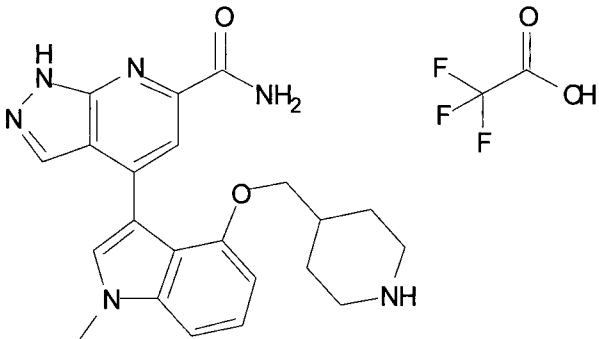
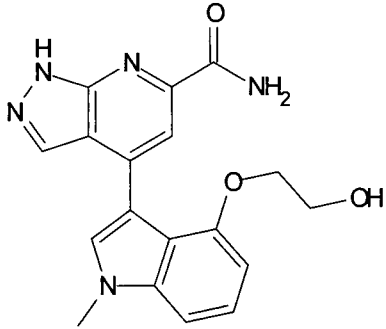
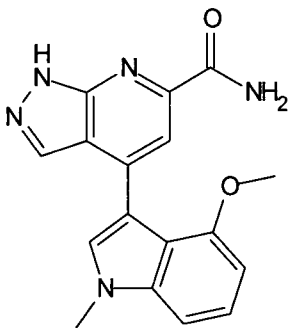
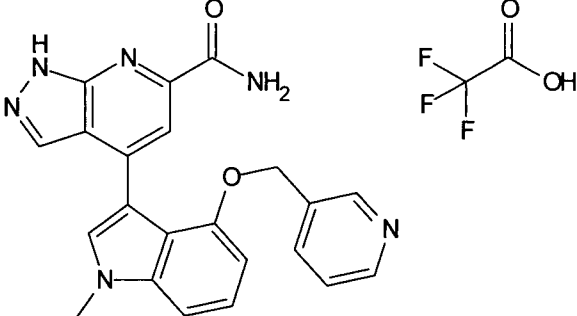
54		2,68	229
55		4,03	336
56		2,50	254
57		4,07	352

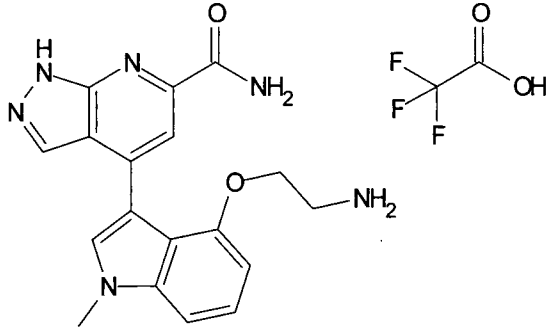
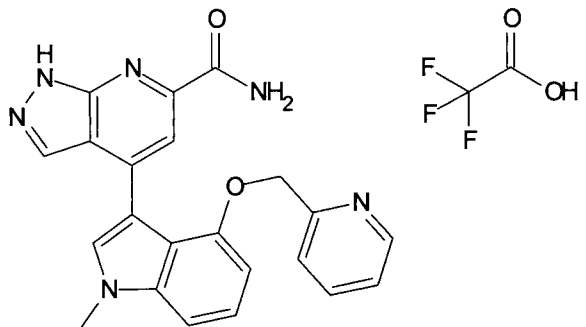
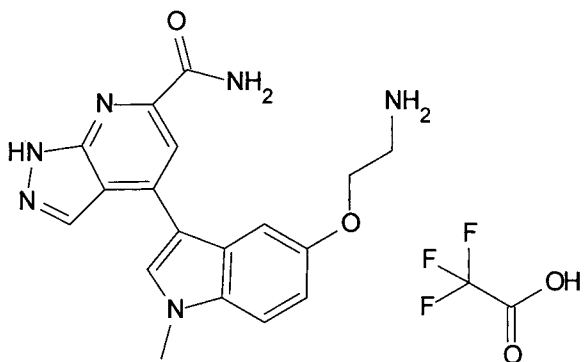
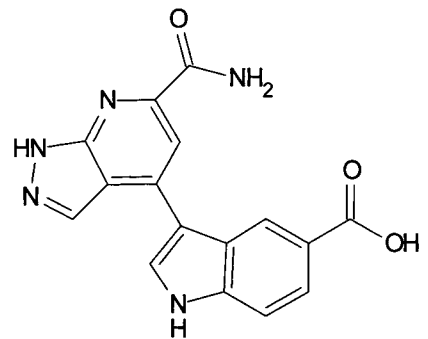
45

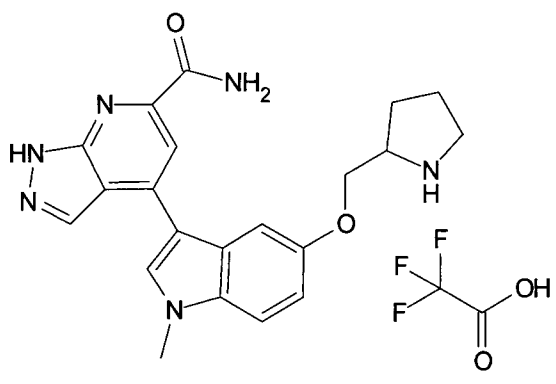
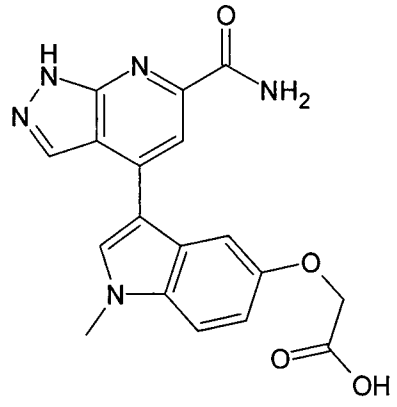
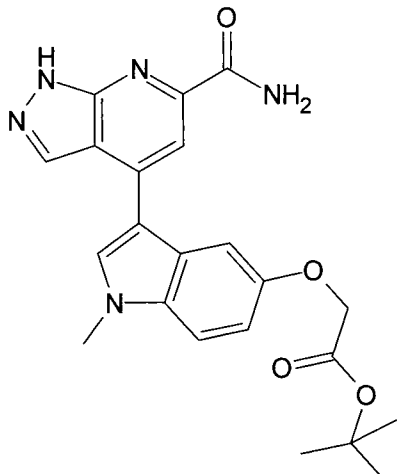
58		3,63	336
59		3,44	405
60		3,36	399
61		3,53	352

46

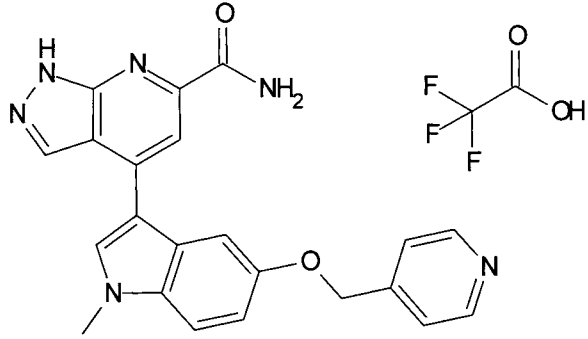
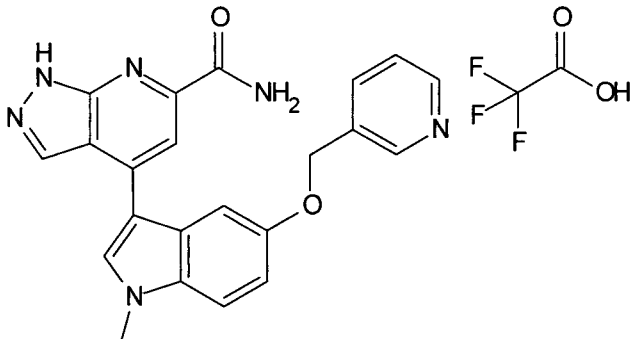
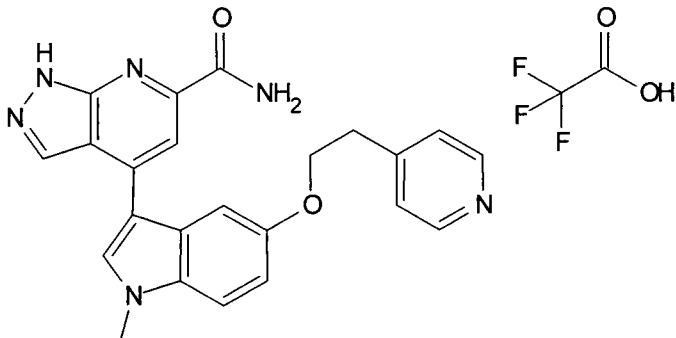
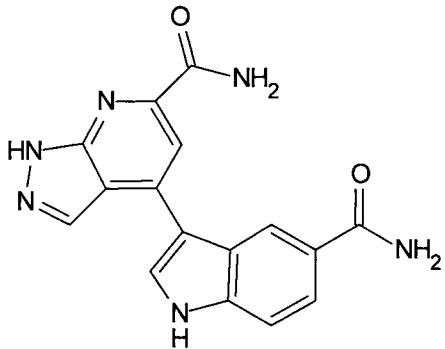
62		4,08	366
63		3,19	421
64		3,59	421
65		4,01	366

66		3,49	405
67		3,84	352
68		4,12	322
69		3,38	399

70		3,18	351
71		3,31	399
72		2,99	351
73		3,56	322

74		3,22	391
75		3,62	366
76		4,69	422

50

77		3,38	399
78		3,41	399
79		3,38	413
80		2,98	321

Materiales y métodos:

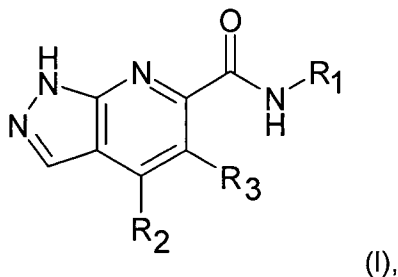
El ensayo determina la fosforilación de dímeros biotinilados de tubulina bovina (250 nM; TEBU-BIO, nº T333) recubiertos en placas StreptaWell de 384 pocillos por GRK2 100 nM que se ha incubado previamente con inhibidor cpd durante 30 minutos a temperatura ambiente en tampón de análisis (Tris-HCl 20 mM pH 7,4, EDTA 2 mM) que contiene DMSO al 2,25%. Se inició la reacción de fosforilación añadiendo tubulina, MgCl_2 (10 mM), ATP (3 μM), $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{-ATP}$ (0,4 $\mu\text{Ci}/40\ \mu\text{l}$) al complejo GRK2/compuesto preincubado. A continuación se incubó la mezcla de ensayo durante 30 min a temperatura ambiente antes de interrumpir la reacción de la cinasa añadiendo BSA al 0,8%, Triton X 100 al 0,8%, EDTA 80 mM y ATP 400 μM) seguido de 2 a 24 h de incubación a +4°C. Debido a la alta energía de las partículas y libres se elimina el $^{33}\text{P}\text{-ATP}$ mediante una etapa de lavado (3 x con 100 μl 1 x PBS pH 8,0) utilizando un lavador Tecan Power 384 para reducir la actividad de fondo. El ^{33}P ligado se determina mediante recuento por centelleo (medidor de centelleo de 60 μl , Ultimagold MV, mezcla de 30 s) utilizando un contador Microbeta (tiempo de retardo de 30 min).

Tabla 2:

Ejemplo	IC50 ($\beta\text{ARK-1}$), [μM]
3	0,7
4	0,27
8	0,02
16	2,1
64	1,3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

- 10 R_1 es H o alquilo (C_1-C_6), en el que el grupo alquilo (C_1-C_6) está insustituido o sustituido por uno o más grupos OH, halógeno o NH_2 ; y

R_2 es fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}) o un grupo heterociclilo (C_4-C_{10}) que están insustituidos o sustituidos por 1, 2 o 3 restos independientemente seleccionados de

- 15 1. alquilo (C_1-C_6);
2. alquenilo (C_2-C_6),
3. alquinilo (C_2-C_6),
4. alquilenos (C_1-C_6)-COOH,
5. alquilenos (C_1-C_6)-C(O)O-alquilo (C_1-C_6),
- 20 6. alquilenos (C_1-C_6)-C(O)NH₂,
7. alquilenos (C_1-C_6)-C(O)NH-alquilo (C_1-C_6),
8. alquilenos (C_1-C_6)-O-alquilo (C_1-C_6),
9. alquilenos (C_1-C_6)-OH,
10. alquilenos (C_1-C_6)-NH₂,
- 25 11. alquilenos (C_1-C_6)-NH-alquilo (C_1-C_6),
12. alquilenos (C_1-C_6)-N[alquilo (C_1-C_6)]₂,
13. CN,
14. COOH,

15. alquilo C(O)O-(C₁-C₆),
16. C(O)NH₂,
17. alquilo C(O)NH-(C₁-C₆),
18. C(O)N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
- 5 19. alquilo C(O)-(C₁-C₆),
20. halógeno,
21. -NH₂,
22. alquilo NH(C₁-C₆),
23. N[alquilo (C₁-C₆)]₂,
- 10 24. alquilo NH-C(O)-(C₁-C₆),
25. OH,
26. alquilo O-(C₁-C₆),
27. alquenilo O-(C₂-C₆),
28. alquinilo O-(C₂-C₆),
- 15 29. alquilenos O-(C₁-C₆)-C(O)OH,
30. alquilenos (C₁-C₆)-C(O)O-alquilo (C₁-C₆),
31. alquilenos O-(C₁-C₆)-C(O)NH₂,
32. alquilenos O-(C₁-C₆)-C(O)NH-alquilo (C₁-C₆),
33. alquilenos O-(C₁-C₆)-OH,
- 20 34. alquilenos O-(C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆),
35. alquilenos O-(C₁-C₆)-NH₂,
36. alquilenos O-(C₁-C₆)-NH-alquilo (C₁-C₆),
37. alquilo O-C(O)-(C₁-C₆),
38. alquilo S-(C₁-C₆);
- 25 39. alquilo S(O)₂-(C₁-C₄) ,
40. arilo (C₆-C₁₀),
41. heterociclilo (C₄-C₁₀),
42. alquilenos (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀),
43. alquilenos (C₁-C₆)-heterociclilo (C₄-C₁₀),
- 30 44. alquilenos (C₁-C₆)-O-arilo (C₆-C₁₀),

45. alquileo (C₁-C₆)-O-heterociclilo (C₄-C₁₀),
46. arilo (C₆-C₁₀),
47. heterociclilo O-(C₄-C₁₀),
48. alquileo O-(C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₀),
- 5 49. alquileo (C₁-C₆)-O-heterociclilo (C₄-C₁₀),

en la que los grupos arilo (C₆-C₁₀) y heterociclilo (C₄-C₁₀) en los restos 40. a 49 están insustituídos o sustituidos por 1, 2 o 3 restos independientemente seleccionados de OH, halógeno, NH₂, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), S(O)₂- alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₁₀) ;

y/o están sustituidos en las proximidades por un resto de fórmula -O-(CH₂)_n-O-, en la que n es 1, 2 o 3 y en la que uno o más átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por átomos de halógeno; y

- 15 R₃ es H; alquilo (C₁-C₆) o O-alquilo (C₁-C₆), en la que el grupo alquilo (C₁-C₆) está insustituído o sustituido por OH, halógeno, NH₂, alquilo (C₁-C₆)NH o N[alquilo (C₁-C₆)]₂; o cicloalquilo (C₃-C₁₀), en la que el cicloalquilo (C₃-C₁₀) está insustituído o sustituido por uno o más átomos de flúor;

- 20 o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₂ es fenilo o un grupo heterociclilo (C₄-C₁₀).

- 25 3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R₁ es H; y R₃ es H; alquilo (C₁-C₆) que está insustituído o sustituido por OH, halógeno, NH₂, alquilo (C₁-C₆)NH o N[alquilo (C₁-C₆)]₂; o un grupo cicloalquilo (C₃-C₁₀) que está insustituído o sustituido por uno o más átomos de flúor.

30

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, en el que R₁ es H; y

R_3 es H.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2 o 4, en el que

R_1 es H;

5 R_2 es fenilo o un grupo heteroarilo (C_5-C_{10}); y

R_3 es H.

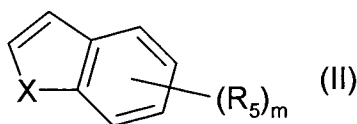
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que R_2 es un grupo heteroarilo (C_5-C_{10}).

10

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que el grupo heteroarilo (C_5-C_{10}) es benzofuranilo, indolilo, furanilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidilo, quinolinilo, tienilo, tetrazolilo, triazolilo, morfolina, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo.

15

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el R_2 grupo heteroarilo (C_5-C_{10}) es un grupo de fórmula (II),



en la que

X es N- R_4 u O,

20 R_4 es H, alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_1-C_4), alquinilo (C_1-C_4), alquilen-fenilo (C_1-C_4) o alquilo C(O)-(C_1-C_4);

R_5 es

1. H,

2. alquilo (C_1-C_4),

25

3. alquenilo (C_1-C_4),

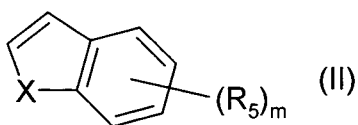
4. alquinilo (C_2-C_4),

5. alquilen-fenilo (C_1-C_4),

6. alquilo C(O)-(C_1-C_4),

7. COOH,

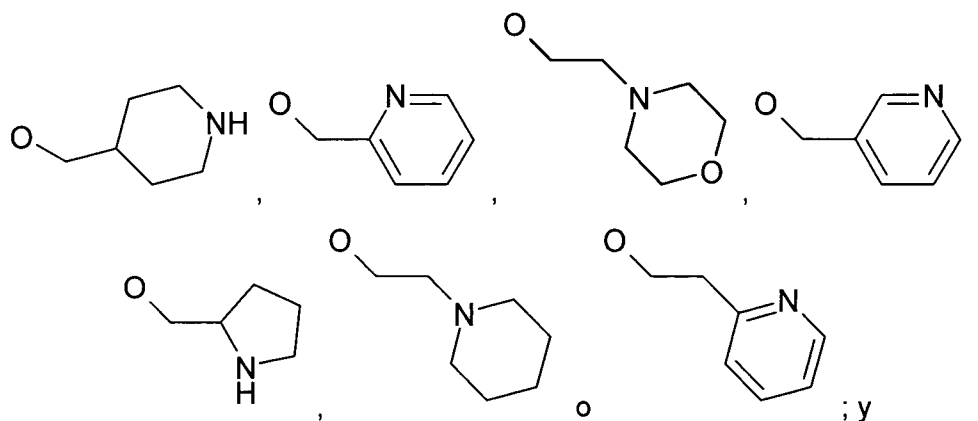
- 5 8. alquilo C(O)O-(C₁-C₄),
 9. C(O)NH₂,
 10. halógeno,
 11. OH,
 12. alquilo O-(C₁-C₄),
 13. alquilenol O-(C₁-C₄)-OH,
 14. alquilenol O-(C₁-C₄)-NH₂,
 15. alquilenol O-(C₁-C₄)-alquilo O-(C₁-C₄),
 16. alquilen-fenilo O-(C₁-C₄),
 10 17. alquilenol O-(C₁-C₄)-heterociclilo (C₅-C₆),
 18. alquilenol O-(C₁-C₄)-C(O)OH,
 19. alquilenol O-(C₁-C₄)-alquilo C(O)O-(C₁-C₆), o
 20. alquilenol O-(C₁-C₄)-C(O)NH₂; y
 m es 1 o 2;
 15 o un grupo furanilo;
 o un grupo piridilo;
 o un grupo pirrolilo que está insustituido o sustituido por alquilo (C₁-C₆);
 o un grupo pirazolilo de fórmula (VIII) que está insustituido o sustituido mediante fenilo.
- 20 9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que
 R₁ es H; y
 R₂ es un grupo heteroarilo (C₅-C₁₀) de fórmula (II),



en la que

- X es N-R₄,
 25 R₄ es H, CH₃, CH(CH₃)₂, bencilo, C(=O)CH₃, CH₂CH=CH₂ o CH₂C≡CH,
 R₅ es H, CH₃, OCH₃, COOH, C(O)OCH₃, C(O)NH₂, O-bencilo, F, Cl, Br, OH,
 O(CH₂)₂OH, O(CH₂)₂OCH₃, O(CH₂)₂NH₂, OCH₂C(O)OH, OCH₂C(O)NH₂,
 OCH₂C(O)O-(terc-butyl),

57

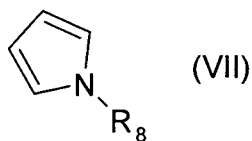


m es 1 o 2;

o R₂ es un grupo piridilo;

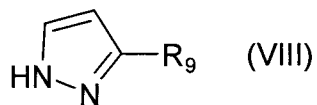
5 o R₂ es un grupo furanilo;

o R₂ es un grupo pirrolilo de fórmula (VII)



en la que R₈ es H o alquilo (C₁-C₆);

o R₂ es un grupo pirazolilo de fórmula (VIII)



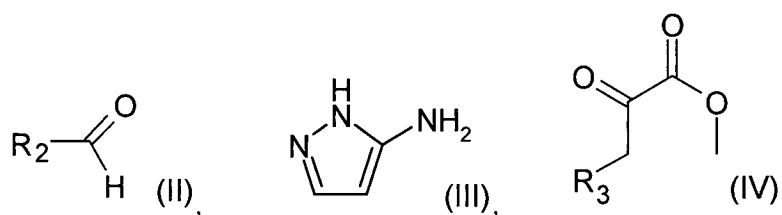
en la que R₉ es fenilo; y

R₃ es H.

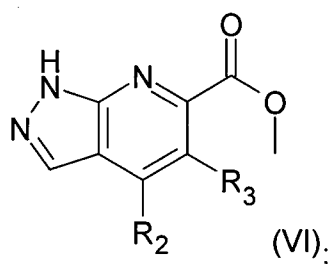
10. Método para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1,
15 en el que

en una primera etapa

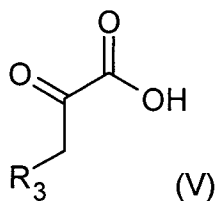
en una primera alternativa (1.1) R₂-aldehído (II), 3-aminopirazol (III) y piruvato de metilo R₃-
20 sustituido (IV)



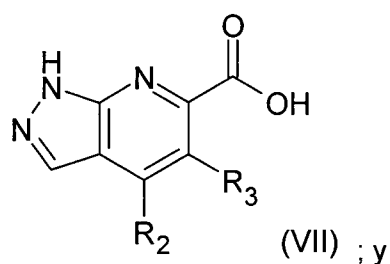
se mezclan en dicloroetano en presencia de ácido, y la mezcla se calienta de 50 a 120°C y posteriormente se oxida, preferentemente por exposición al aire, por lo que el sistema aromático 1H-pirazolo[3,4-b]piridina (VI)



o (1.2) R₂-aldehído (II), 3-aminopirazol (III) y el ácido metilpirúvico que contiene R₃ (V)



se mezclan en etanol y se calientan de 50 a 120°C, posteriormente se oxidan para dar el derivado del ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridina (VII)



en una segunda etapa

en una primera alternativa (2.1) el éster (VI) se hace reaccionar con un reactivo adecuado tales como p. ej. amoníaco en metanol para dar un compuesto de fórmula (I) en el que R₁ es hidrógeno,

o (2.2) el derivado (VII) del carboxílico ácido se activa con Boc_2O y se trata con NH_4HCO_3 para dar un compuesto de fórmula (I) en el que R_1 es hidrógeno,

- 5 o (2.3) el derivado (VII) del ácido carboxílico se hace reaccionar con un reactivo de acoplamiento y el derivado (VIII) $\text{R}_1\text{-NH}_2$ para dar un compuesto de fórmula (I) en el que R_1 es un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) opcionalmente sustituido;

10 y en el que opcionalmente el derivado (VII) del ácido carboxílico se obtiene exponiendo el éster (VI) a una base.

11. Uso de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o de una de sus sales fisiológicamente aceptables según una de las reivindicaciones 1 a 9 para producir un medicamento.

15 12. Uso de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o de una de sus sales fisiológicamente aceptables según una de las reivindicaciones 1 a 9 para producir un medicamento destinado al tratamiento y prevención de la insuficiencia cardíaca crónica, la hipertensión, la isquemia de miocardio y de las infecciones por el virus de la hepatitis C (HCV) y para la prevención de la
20 adicción a los opioides.

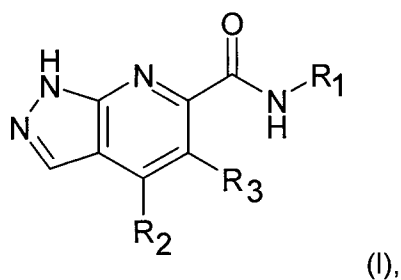
13. Un medicamento que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 9 y/o una de sus sales farmacológicamente aceptables, excipientes y vehículos fisiológicamente tolerados y, cuando proceda, aditivos adicionales y/u
25 otros ingredientes activos.

Resumen

DERIVADOS DE PIRAZOLOPIRIDINA COMO INHIBIDORES DEL RECEPTOR B-ADRENÉRGICO CINASA 1

5

La invención se refiere a derivados 6-amido sustituidos de pirazolopiridina de fórmula (I)



10

útiles como inhibidores del receptor beta-adrenérgico cinasa 1 (β ARK-1), a composiciones que contienen dichos compuestos y a su uso para el tratamiento y prevención de la insuficiencia cardíaca crónica, la hipertensión, isquemia de miocardio y de las infecciones por el virus de la hepatitis C (HCV) y para la prevención de la adicción a los opioides.

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Patentabteilung K 801
Vorg.
Eing.: 08. Aug. 2007
☐ WV
☐ ablegen
☐ Vert. wie Vorg./angegeg.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2006/005649

TL

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Patentabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K801
65926 Frankfurt am Main
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 25 July 2007 (25.07.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference DE2005/031	
International application No. PCT/EP2006/005649	International filing date (day/month/year) 13 June 2006 (13.06.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Brüningstrasse 50 65929 Frankfurt am Main Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address SANOFI-AVENTIS .74, avenue de France F-75013 Paris France	State of Nationality FR	State of Residence FR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Blanc Veronique e-mail Veronique.Blanc@wipo.int Telephone No. +41 22 338 96 66
---	--

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/306 (October 2005)

1/DBXOQ6DG20

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION
DEL TRÁMITE**

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	(X)	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	()
- Descripción de la invención	(X)	()
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	()
COMPLETA (X) INCOMPLETA ()		

DISEÑO INDUSTRIAL ()

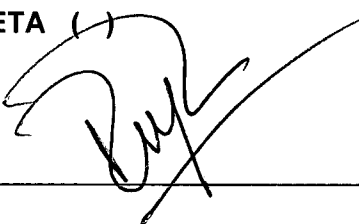
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

EZQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica del Esquema de Trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma responsable: 

Fecha: _____