

Respuesta a Requerimientos

1	Datos del Solicitante				
Nombre:		CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO	Dirección Electrónica:		notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:		CARRERA 11 NO. 86-53, PISO 6	Domicilio/País de constitución:		COLOMBIA - CUNDINAMARCA - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 66783790-					
2	Dato de la Creación				
Identificación de la Creación		No. de Certificado	Vigencia	No. de Expediente	Tipo Trámite
BENCIL-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDINAS Y SU USO		000000		16003179	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
3	Texto de la Comunicación		Se presenta memorial de respuesta a oficio No. 698, junto con nuevo capítulo descriptivo y nuevo capítulo reivindicatorio conformado por ocho (8) reivindicaciones, y documento de cesión del derecho de patente de invención de los inventores al solicitante.		

4	Anexos
☒ Anexos	

P-11145

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **16-003.179**

Solicitud de patente a nombre de **BAYER PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**, domiciliada en Berlín, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **698** notificado por fijación en lista el 02 de febrero de 2016, relacionado con los requerimientos formales de la solicitud, y teniendo en cuenta la solicitud de prórroga presentada el 29 de marzo de 2016, mediante la cual se solicitó una prórroga de dos meses para dar respuesta al referido oficio, atentamente me permito informar que, con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, se realizan las siguientes modificaciones:

1. Petitorio

De acuerdo a la objeción realizada, se aclara que se modificó el título ya que éste hacía referencia a un uso. De esta manera, el nuevo título describe el objeto de la presente solicitud, siendo éste: *“COMPUESTOS DE BENCIL-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDINAS Y MEDICAMENTOS QUE COMPRENDEN EL MISMO”*.

Es así como nos permitimos informar que la solicitud se ajusta a las disposiciones del artículo 27 de la Decisión 486/00.

2. Descripción

Se aclara al examinador que se presenta un nuevo capítulo descriptivo en el cual ha sido modificado el nombre dado a la fórmula presentada en la antigua página 6 de la descripción ya que se le otorgaba el mismo nombre que a la fórmula presentada en la página 3. De esta manera, la estructura (fórmula) presentada en la antigua página 6 (nueva página 5) es ahora denominada *“compuestos de fórmula general (II)”*.

3. Reivindicaciones

En relación con las objeciones sobre la falta de claridad de las reivindicaciones, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de ocho (8) reivindicaciones, y que reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 3.1 Como primera medida, se aclara que se modificó el capítulo reivindicatorio con el fin de mejorar la claridad de la materia reclamada. Además, no se incluyen las antiguas reivindicaciones 7, 8, 11 y 12.
- 3.2 Se reemplazaron los términos que según el examinador no estaban debidamente definidos por los compuestos específicos en las antiguas reivindicaciones 9 y 10.
- 3.3 Se reemplazó el término “*en combinación con*” considerada por el examinador como un método de tratamiento.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de cláusulas que el originalmente presentado y en esencia es el mismo objeto pero definido con mayor claridad.

4 Claridad del Capítulo Reivindicatorio

Respecto a las objeciones de claridad, el solicitante manifiesta que mediante las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

- 4.1 Como primera medida, se aclara que no se incluyen las antiguas reivindicaciones 7, 8, 11 y 12. De esta forma, las objeciones realizadas por el examinador a las antiguas reivindicaciones 7, 8 y 11 relativas al uso de la invención y a la antigua reivindicación 12 que reclamaba un método de tratamiento a ser aplicado en humanos y animales, han sido subsanadas.
- 4.2 Adicionalmente, se definieron los términos “*nitratos orgánicos*”, “*donantes NO*”, “*inhibidores cGMP-PDE*”, “*agentes que tienen actividad antitrombótica*”, “*agentes que reducen la presión sanguínea*” y “*agentes que alteran el metabolismo de lípidos*” incluidos

en la antigua reivindicación 10 con el fin de dar mayor claridad a la materia para la cual se solicita protección.

Asimismo, se aclara que se definió el término “*auxiliar farmacéuticamente adecuado, no tóxico, inerte*” incluido en la antigua reivindicación 9, para lo cual se incluyeron los compuestos que cumplen dicha función en la invención.

- 4.3 Además, se informa que la expresión “*en combinación con*”, incluida en las antiguas reivindicaciones 9 y 10, considerada como relativa a un método de tratamiento y no a una composición, se reemplazó por el conector “y”.
- 4.4 Adicionalmente, su Despacho indica que no se encuentra sustento en el capítulo descriptivo para solvatos específicos y por tanto se sugiere realizar una generalización de los compuestos reclamados de acuerdo a la materia sustentada en la descripción. En respuesta a ello, se informa que los “*solvatos*” se encuentran sustentados en el capítulo descriptivo presentado inicialmente, específicamente en la página 4 líneas 30 a 34.
- 4.5 Finalmente, su Despacho indica que el capítulo reivindicatorio presenta diversas reivindicaciones independientes las cuales presentan una característica común y por tanto, se sugería presentar dicha característica común en una reivindicación independiente y las demás como dependientes de la misma. En respuesta a ello, se informa que cada uno de los compuestos reclamados corresponde a una modalidad diferente de la invención, razón por la cual se reclaman en reivindicaciones independientes. Adicionalmente, se resalta que se mantiene la unidad de invención.

En consecuencia, nos permitimos informar que las nuevas reivindicaciones 1 a 8 se ajustan a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

5 Cesión

Aunque no fue requerida la presentación de la cesión en el oficio que se contesta, se presenta junto a este memorial copia del documento en el cual consta la cesión del derecho de patente de invención de los inventores al solicitante, junto con su respectiva traducción al castellano.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese Despacho en el oficio No. 698 notificado por fijación en lista el 02 de febrero de 2016, solicito atentamente sea tenida en cuenta la información aquí presentada y continuar con el trámite de la presente solicitud.

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

ANEXOS

- Nuevo capítulo descriptivo que incluye: nueva descripción y nuevo capítulo reivindicatorio conformado por ocho (8) reivindicaciones.
- Documento de Cesión del derecho de patente de invención de los inventores al solicitante.

P-11145

DESCRIPCIÓN MODIFICADA

26/05/2016

5

DESCRIPCIÓN

COMPUESTOS DE BENCIL-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDINAS Y MEDICAMENTOS QUE COMPRENDEN EL MISMO

10 La presente solicitud se relaciona con bencil-1H-pirazolo[3,4-b]piridinas novedosas, con procesos para su preparación, con su uso solas o en combinación para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, y con su uso para producir medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos cardiovasculares.

15 Uno de los sistemas de transmisión celular más importantes en células de mamífero es el monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). Junto con monóxido de nitrógeno (NO), que es liberado del endotelio y transmite señales hormonales y mecánicas, forma el sistema NO/cGMP. Las ciclasas guanilato catalizan la biosíntesis de cGMP de trifosfato de guanosina (GTP). Los representantes de esta familia que se conocen hasta la fecha se pueden dividir en dos grupos de acuerdo con las características estructurales o de acuerdo con el tipo de ligandos: las ciclasas de guanilato particuladas que se pueden
20 estimular mediante péptidos natriuréticos, y las ciclasas de guanilato solubles que se pueden estimular por NO. Las ciclasas de guanilato solubles consisten de dos subunidades y contienen muy probablemente un solo grupo hemo por heterodímero, que hace parte del centro regulador. Esto es de importancia central para el mecanismo de activación. El NO se puede unir al átomo de hierro del grupo hemo y de esta forma
25 aumenta marcadamente la actividad de la enzima. Las preparaciones libres del grupo hemo, por contraste, no se pueden estimular por NO. El monóxido de carbono (CO) también es capaz de unirse al átomo central de hierro del grupo hemo, pero la estimulación por CO es mucho menor que aquella por NO.

30 Al formar cGMP, y debido a la regulación resultante de fosfodiesterasas, los canales de hierro y las proteínas quinasas, la ciclase guanilato cumple una función importante en diversos procesos fisiológicos, en particular en la relajación y proliferación de células de músculo liso, en agregación plaquetaria y adhesión de plaquetas y en transmisión de señal neuronal, y también en trastornos que se basan en una interrupción de los procesos mencionados anteriormente. Bajo condiciones patofisiológicas, se puede
35 suprimir el sistema NO/cGMP, que puede conducir, por ejemplo, a hipertensión, activación de plaquetas, aumento de la proliferación celular, disfunción endotelial, arteriosclerosis, angina pectoris, falla cardíaca, infarto del miocardio, trombosis, apoplejía y disfunción sexual.

40 Debido a la alta eficiencia esperada y el bajo nivel de efectos colaterales, un posible tratamiento independiente de NO para dichos trastornos al dirigir la influencia de la ruta de señal cGMP en organismos es un método promisorio.

Hasta el momento, para el estímulo terapéutico de la ciclase de guanilato soluble, se ha hecho exclusivamente uso de compuestos tales como nitratos orgánicos cuyo efecto se basa en NO. El último se forma mediante bioconversión y activa la ciclase de guanilato
45 soluble mediante ataque del átomo de hierro central del grupo hemo. Además de los

efectos colaterales, el desarrollo de tolerancia es una de las desventajas cruciales de este modo de tratamiento.

Algunos años atrás, se han descrito una serie de sustancias que estimulan la ciclasa de guanilato soluble directamente, es decir sin la liberación anterior de NO, tal como, por ejemplo, 3-(5'-hidroximetil-2'-furyl)-1-bencilindazol [YC-1; Wu et al., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch et al., Brit. J. Pharmacol. 120 (1997), 681]. Los estimuladores más recientes de ciclasa de guanilato soluble incluyen entre otros BAY 41-2272, BAY 41-8543 y riociguat (BAY 63-2521) (véase, por ejemplo, Stasch J.-P. et al., Nat. Rev. Drug Disc. 2006; 5: 755-768; Stasch J.-P. et al., ChemMedChem 2009; 4: 853-865. Stasch J.-P. et al., Circulation 2011; 123: 2263-2273). De forma interesante, algunos de estos estimuladores sGC, por ejemplo YC-1 o BAY 41-2272, también exhiben acción inhibitoria de PDE5 además del estímulo de ciclasa de guanilato directa. Con el propósito de maximizar la ruta cGMP, es farmacológicamente deseable estimular la síntesis de cGMP y simultáneamente inhibir la degradación por medio de PDE-5. Este principio dual es particularmente ventajoso en términos farmacológicos (por ejemplo, Oudout et al., Eur. Urol. 2011; 60, 1020-1026; Albersen et al., J Sex Med. 2013; 10, 1268-1277).

El principio dual se cumple en el contexto de la presente invención cuando los compuestos de la invención exhiben un efecto en las estirpes celulares indicadoras de ciclasa de guanilato recombinante de acuerdo con el estudio en B-2 como la concentración efectiva mínima (MEC) de $\leq 3 \mu\text{M}$ y exhibe inhibición de fosfodiesterasa-5 humana (PDE5) de acuerdo con el estudio en B-3 como $\text{IC}_{50} < 100 \text{ nM}$.

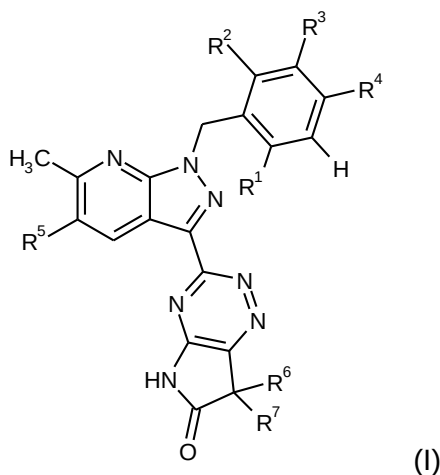
La fosfodiesterasa-5 (PDE5) es el nombre de una de las enzimas que dividen el enlace de éster fosfórico en cGMP, que forma monofosfato de 5'-guanosina (5'-GMP). En humanos, la fosfodiesterasa-5 ocurre predominantemente en la musculatura lisa del cuerpo cavernoso del pene y las arterias pulmonares. El bloqueo de la degradación de cGMP mediante la inhibición de PDE5 (con, por ejemplo, sildenafil, vardenafil o tadalafil) conduce a aumento de las señales de las rutas de señalización de relajación y específicamente a aumento del suministro de sangre en el cuerpo cavernoso del pene y baja presión en los vasos sanguíneos pulmonares. Estos se utilizan para el tratamiento de disfunción eréctil y de hipertensión arterial pulmonar. Así como también PDE5, existen fosfodiesterasas adicionales que dividen cGMP (Stasch et al. Circulation 2011; 123, 2263-2273).

Como estimuladores de ciclasa de guanilato soluble, los documentos WO 00/06568 y WO 00/06569 describen derivados pirazol fusionados, y el documento WO 03/095451 describe 3-pirimidinilpirazolopiridinas sustituidas con carbamato. Se describen las 3-Pirimidinilpirazolopiridinas con sustituyentes fenilamida en E. M. Becker et al., BMC Pharmacology 1 (13), 2001. El documento WO 2004/009590 describe pirazolopiridinas con 4-aminopirimidinas sustituidas para el tratamiento de trastornos del SNC. Los documentos WO 2010/065275 y WO 2011/149921 describen pirrolo- y dihidropiridopirimidinas sustituidas como activadores sGC. Como estimuladores sGC, el documento WO 2012/004259 describe las aminopirimidinas fusionadas, y los documentos WO 2012/004258, WO 2012/143510 y WO 2012/152629 fusionan pirimidinas y triazinas. El documento WO 2012/28647 describe pirazolopiridinas con diversos azaheterociclos para el tratamiento de trastornos cardiovasculares.

Es un objeto de la presente invención proporcionar sustancias novedosas que actúan como estimuladores de ciclasa de guanilato soluble y también como estimuladores de ciclasa de guanilato soluble e inhibidores de fosfodiesterasa-5 (principio dual) y tienen un perfil terapéutico idéntico o mejorado comparado con los compuestos conocidos en la técnica anterior, por ejemplo con respecto a sus propiedades *in vivo*, por ejemplo sus

características farmacocinéticas y farmacodinámicas y/o su perfil metabólico y/o su relación dosis a actividad.

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I)



5 en la que

R¹ representa hidrógeno o flúor,

R² representa hidrógeno o flúor,

R³ representa hidrógeno, cloro o flúor,

R⁴ representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,

10 con la condición de que por lo menos dos de los radicales R¹, R², R³ o R⁴ son diferentes de hidrógeno,

R⁵ representa hidrógeno o flúor,

R⁶ representa metilo,

R⁷ representa metilo,

15 o

R⁶ y R⁷ junto con el átomo de carbono al que se unen forman un anillo ciclopropilo,

y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos, comprendidos por la fórmula (I), de las fórmulas mencionadas adelante y sus sales, solvatos y solvatos de las sales y los compuestos comprendidos por la fórmula (I), mencionadas adelante como ejemplos de trabajo, y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, si los compuestos, comprendidos por la fórmula (I), mencionadas adelante ya no son sales, solvatos y solvatos de las sales.

25

Las sales preferidas en el contexto de la presente invención son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. También se abarcan sales que no son por sí mismas adecuadas para aplicaciones farmacéuticas pero se pueden utilizar, por ejemplo, para aislamiento o purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

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

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención también incluyen sales de bases convencionales, por vía de ejemplo y con preferencia sales de metal alcalino (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio derivados de amoniaco o aminas orgánicas que tienen 1 a 16 átomos de carbono, por vía de ejemplo y con preferencia etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metil morfolino, arginina, lisina, etilenodiamina y N-metilpiperidina.

En el contexto de la invención, los solvatos se refieren a aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que, en el estado sólido o líquido, forman un complejo mediante coordinación con moléculas de solvente. Los hidratos son una forma específica de solvatos en la que la coordinación es con agua. Los solvatos preferidos en el contexto de la presente invención son hidratos.

Cuando los compuestos de acuerdo con la invención pueden ocurrir en formas tauméricas, la presente invención abarca todas las formas tautoméricas.

La presente invención también abarca todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención. Una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención se entiende aquí que significa un compuesto en el que por lo menos un átomo dentro del compuesto de acuerdo con la invención ha sido cambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica diferente que la masa atómica que usualmente o predominantemente ocurre en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se puede incorporar en un compuesto de acuerdo con la invención son aquellos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tal como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I . Las variantes isotópicas particulares de un compuesto de acuerdo con la invención, especialmente aquellas en las que uno o más isótopos radioactivos se han incorporado, pueden ser beneficiosas, por ejemplo, para el examen del mecanismo de acción o de distribución del ingrediente activo en el cuerpo; debido a la capacidad de preparación y detección comparativamente fácil, especialmente compuestos marcados con los isótopos ^3H o ^{14}C son adecuados para este propósito. Adicionalmente, la incorporación de isótopos, por ejemplo de deuterio, puede conducir a ventajas terapéuticas particulares como una consecuencia de mayor estabilidad metabólica del compuesto, por ejemplo una extensión de la vida útil en el cuerpo o una reducción en la dosis activa requerida; dichas modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención por lo tanto, en algunos casos, también puede constituir una realización preferida de la presente invención. Las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar mediante los procesos

conocidos por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo mediante los métodos descritos adelante y los procedimientos descritos en los ejemplos de trabajo, al utilizar modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos respectivos y/o compuestos de partida.

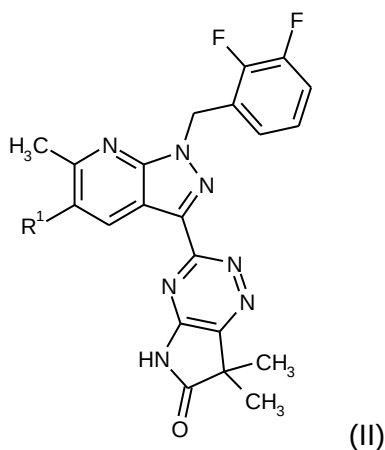
5 Más aún, la presente invención también abarca profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. Aquí, el término "profármacos" se refiere a compuestos que por su parte pueden ser biológicamente activos o inactivos, pero se convierten (por ejemplo metabólicamente o hidrolíticamente) en compuestos de acuerdo con la invención durante su tiempo de permanencia en el cuerpo.

10 En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" incluye inhibición, retardo, control, alivio, atenuación, restricción, reducción, supresión, rechazo o curación de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud, o el desarrollo, el curso o la evolución de dichos estados y/o los síntomas de dichos estados. El término "terapia" se entiende aquí que es sinónimo con el término
15 "tratamiento".

Los términos "prevención", "profilaxis" o "preclusión" se utilizan en forma sinónima en el contexto de la presente invención y se refieren a la evitación o reducción del riesgo de contraer, experimentar, sufrir de o tener una enfermedad, una afección, un trastorno, una
20 lesión o un problema de salud, o un desarrollo o evolución de dichos estados y/o los síntomas de dichos estados.

El tratamiento o prevención de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud puede ser parcial o completo.

En el contexto de la presente invención, se da preferencia a los compuestos de la fórmula general (II)

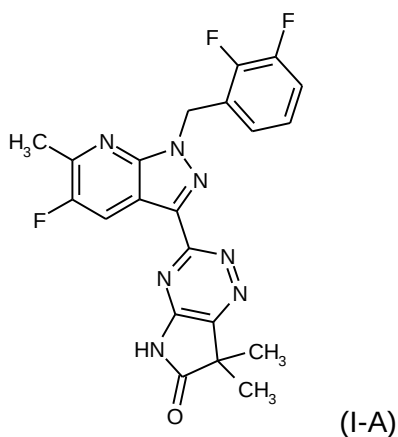


25 en la que

R¹ representa hidrógeno o flúor,

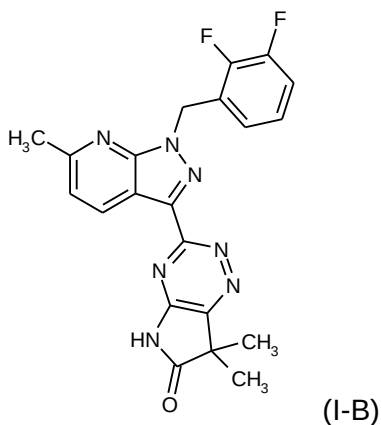
y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

30 En el contexto de la presente invención, se da preferencia al compuesto que tiene el nombre sistemático 3-[1-(2,3-difluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona y la fórmula estructural (I-A)



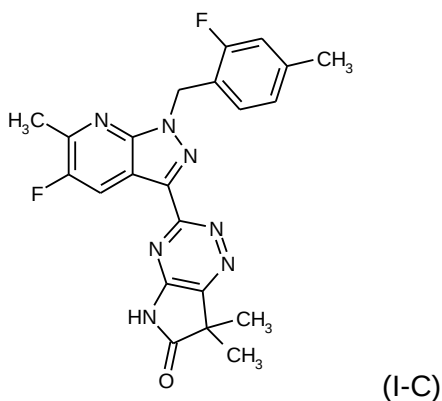
y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

- 5 En el contexto de la presente invención, se da preferencia al compuesto que tiene el nombre sistemático 3-[1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona y la fórmula estructural (I-B)



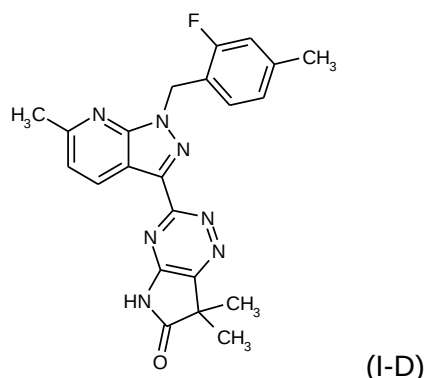
y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

- 10 En el contexto de la presente invención, se da preferencia al compuesto que tiene el nombre sistemático 3-[5-fluoro-1-(2-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona y la fórmula estructural (I-C)



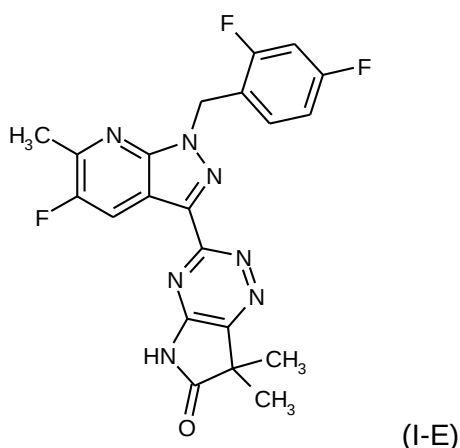
y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

- 5 En el contexto de la presente invención, se da preferencia al compuesto que tiene el nombre sistemático 3-[1-(2-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona y la fórmula estructural (I-D)



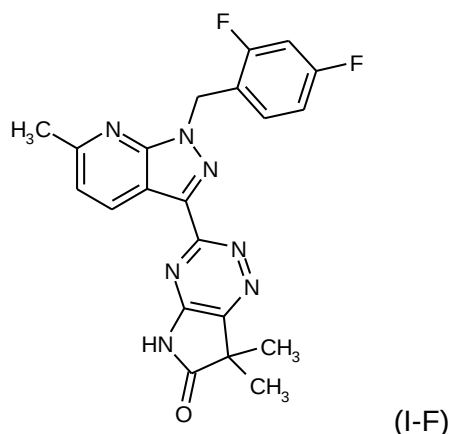
y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

- 10 En el contexto de la presente invención, se da preferencia al compuesto que tiene el nombre sistemático 3-[1-(2,4-difluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona y la fórmula estructural (I-E)



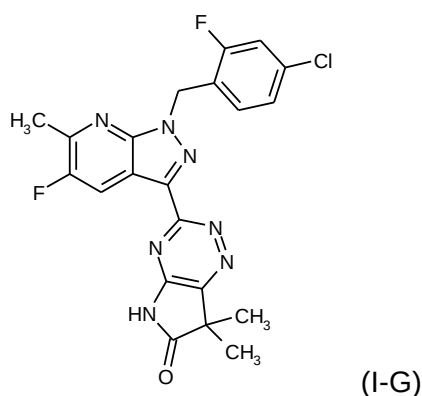
y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

- 15 En el contexto de la presente invención, se da preferencia al compuesto que tiene el nombre sistemático 3-[1-(2,4-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona y la fórmula estructural (I-F)



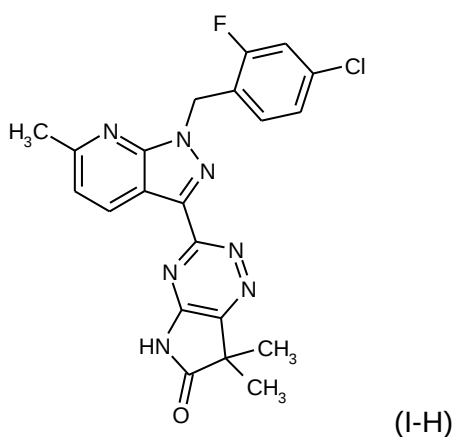
y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

- 5 En el contexto de la presente invención, se da preferencia al compuesto que tiene el nombre sistemático 3-[1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona y la fórmula estructural (I-G)



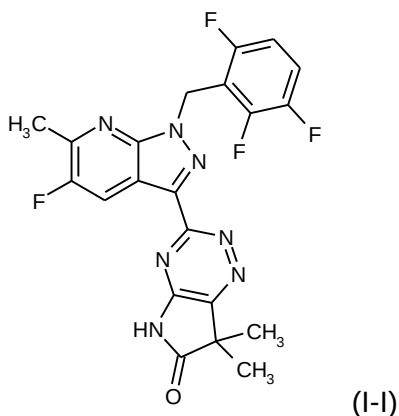
- 10 y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

En el contexto de la presente invención, se da preferencia al compuesto que tiene el nombre sistemático 3-[1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirroló[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona y la fórmula estructural (I-H)



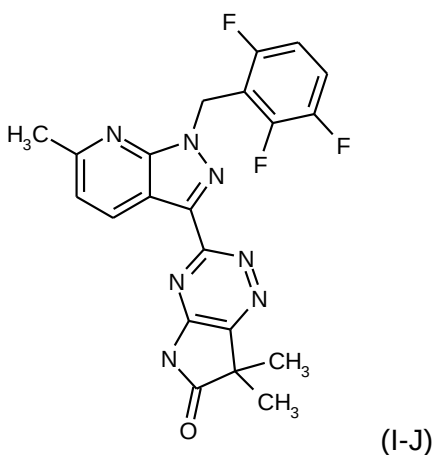
y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

- En el contexto de la presente invención, se da preferencia al compuesto que tiene el nombre sistemático 3-[5-fluoro-6-metil-1-(2,3,6-trifluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona y la fórmula estructural (I-I)



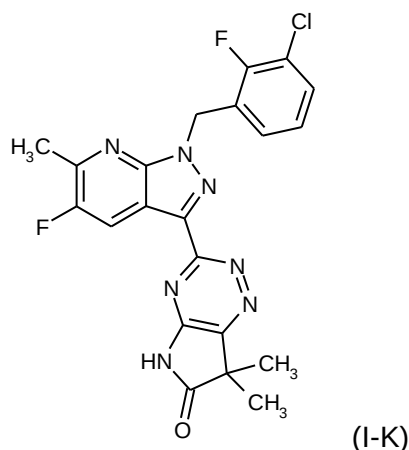
y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

- En el contexto de la presente invención, se da preferencia al compuesto que tiene el nombre sistemático 7,7-dimetil-3-[6-metil-1-(2,3,6-trifluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona y la fórmula estructural (I-J)



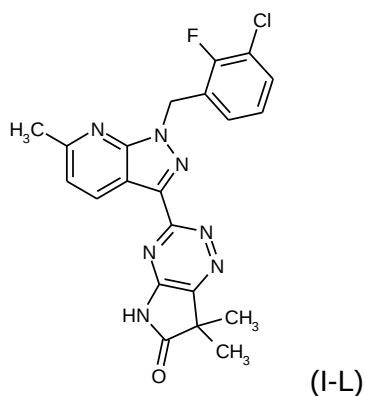
y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

- En el contexto de la presente invención, se da preferencia al compuesto que tiene el nombre sistemático 3-[1-(3-cloro-2-fluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona y la fórmula estructural (I-K)



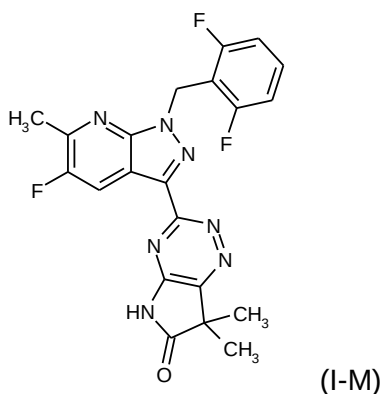
y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

- 5 En el contexto de la presente invención, se da preferencia al compuesto que tiene el nombre sistemático 3-[1-(3-cloro-2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona y la fórmula estructural (I-L)



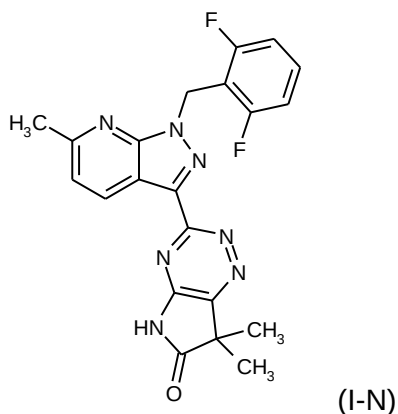
y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

- 10 En el contexto de la presente invención, se da preferencia al compuesto que tiene el nombre sistemático 3-[1-(2,6-difluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona y la fórmula estructural (I-M)



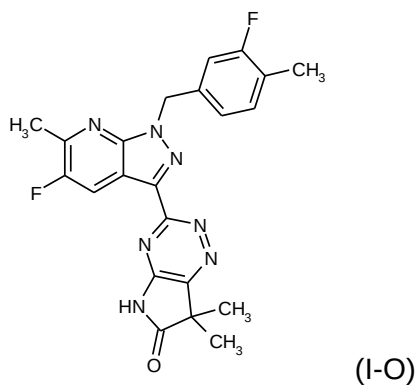
y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

En el contexto de la presente invención, se da preferencia al compuesto que tiene el nombre sistemático 3-[1-(2,6-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona y la fórmula estructural (I-N)



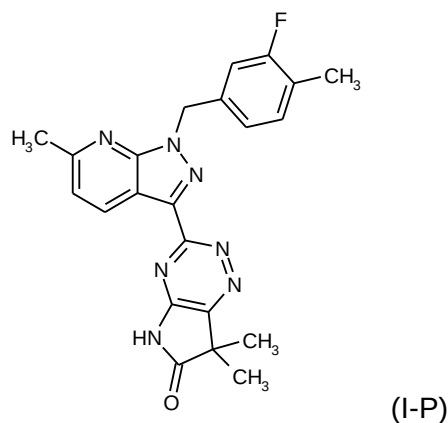
y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

En el contexto de la presente invención, se da preferencia al compuesto que tiene el nombre sistemático 3-[5-fluoro-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona y la fórmula estructural (I-O)



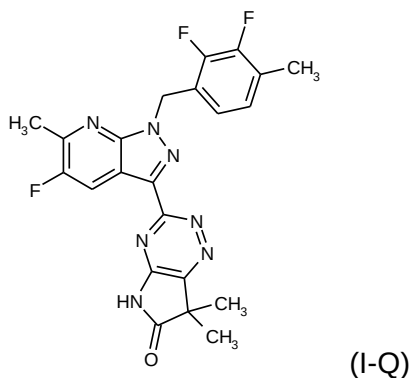
y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

En el contexto de la presente invención, se da preferencia al compuesto que tiene el nombre sistemático 3-[1-(3-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona y la fórmula estructural (I-P)



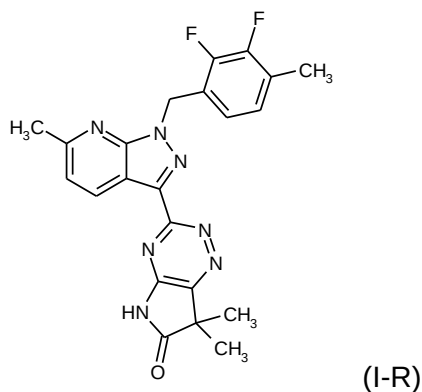
y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

- 5 En el contexto de la presente invención, se da preferencia al compuesto que tiene el nombre sistemático 3-[1-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona y la fórmula estructural (I-Q)



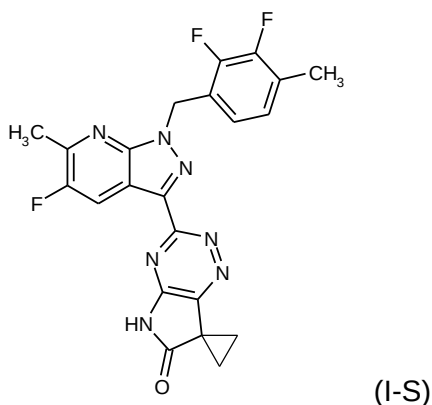
- 10 y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

En el contexto de la presente invención, se da preferencia al compuesto que tiene el nombre sistemático 3-[1-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona y la fórmula estructural (I-R)



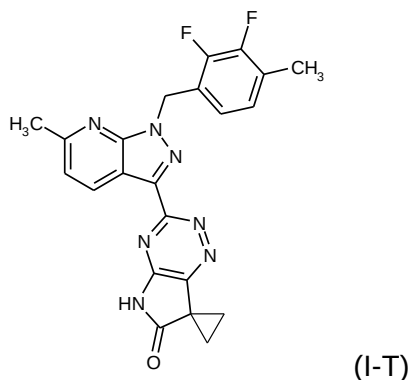
y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

- 5 En el contexto de la presente invención, se da preferencia al compuesto que tiene el nombre sistemático 3'-[1-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]spiro-[ciclopropano-1,7'-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-ona y la fórmula estructural (I-S)



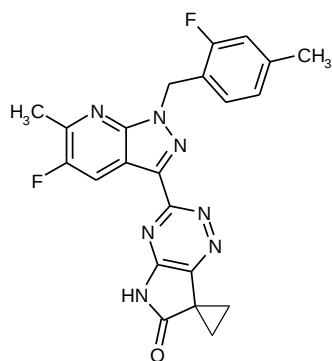
y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

- 10 En el contexto de la presente invención, se da preferencia al compuesto que tiene el nombre sistemático 3'-[1-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]spiro-[ciclopropano-1,7'-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-ona y la fórmula estructural (I-T)



- 15 y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

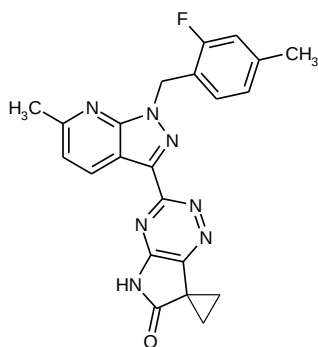
- 20 En el contexto de la presente invención, se da preferencia al compuesto que tiene el nombre sistemático 3'-[5-fluoro-1-(2-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]spiro-[ciclopropano-1,7'-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-ona y la fórmula estructural (I-U)



(I-U)

y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

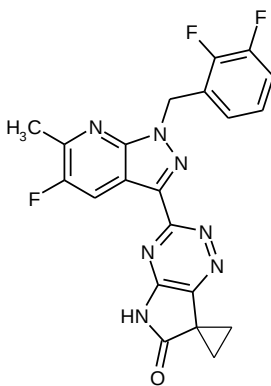
- 5 En el contexto de la presente invención, se da preferencia al compuesto que tiene el nombre sistemático 3'-[1-(2-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]spiro[ciclopropano-1,7'-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-ona y la fórmula estructural (I-V)



(I-V)

- 10 y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

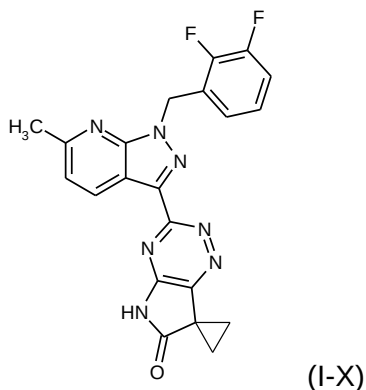
En el contexto de la presente invención, se da preferencia al compuesto que tiene el nombre sistemático 3'-[1-(2,3-difluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]spiro[ciclopropano-1,7'-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-ona y la fórmula estructural (I-W)



(I-W)

y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

En el contexto de la presente invención, se da preferencia al compuesto que tiene el nombre sistemático 3'-[1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]spiro[ciclopropano-1,7'-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-ona y la fórmula estructural (I-X)



y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la invención actúan como estimuladores potentes de ciclasa de guanilato soluble e inhibidores de fosfodiesterasa-5, tienen propiedades farmacológicas útiles y tienen un perfil terapéutico mejorado, por ejemplo con respecto a las propiedades *in vivo* aquí y/o las características farmacocinéticas y/o perfil metabólico aquí. Por lo tanto son adecuadas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades en humanos y animales.

Los compuestos de acuerdo con la invención producen vasorrelajación e inhibición de agregación plaquetaria, y conduce a una reducción en la presión sanguínea y una elevación en el flujo sanguíneo coronario. Estos efectos están mediados por un estímulo directo de ciclasa de guanilato soluble y una elevación intracelular en cGMP. Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con la invención mejoran la acción de la sustancia que aumenta el nivel cGMP, por ejemplo EDRF (factor de relajación derivado de endotelio), donantes NO, protoporfirina IX, ácido araquidónico o derivados fenilhidrazina.

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos cardiovasculares, pulmonares, tromboembólicos y fibróticos.

De acuerdo con lo anterior, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar en medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos cardiovasculares tales como, por ejemplo, hipertensión, hipertensión resistente, falla cardíaca crónica y aguda, enfermedad cardíaca coronaria, angina pectoris estable y no estable, trastornos vasculares periféricos y cardíacos, arritmias, arritmias auricular y ventricular y conducción deteriorada tal como, por ejemplo, bloqueos atrioventriculares grados I-III (bloqueo AB I-III), taquiarritmia supraventricular, fibrilación auricular, aleteo auricular, fibrilación ventricular, aleteo ventricular, taquiarritmia ventricular, taquicardia tipo Torsade de pointes, extrasístoles auricular y ventricular, extrasístoles de unión AV, síndrome de disfunción sinusal, síncope, taquicardia de reentrada nodal AV, síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome coronario agudo (ACS), trastornos cardíacos autoinmunitarios (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), apoplejía tal como choque cardiogénico, choque séptico y choque anafiláctico, aneurismas, cardiomiopatía del boxeur (contracción ventricular prematura (PVC)), para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos

tromboembólicos e isquemias tales como isquemia del miocardio, infarto del miocardio, apoplejía, hipertrofia cardíaca, ataques isquémicos y transitorios, preeclampsia, trastornos cardiovasculares inflamatorios, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, formación de edemas tales como, por ejemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema provocado por falla cardíaca, trastornos circulatorios periféricos, daño por reperfusión, trombosis arterial y venosa, microalbuminuria, insuficiencia del miocardio, disfunción del endotelio, para evitar reestenosis, por ejemplo después de terapias de trombólisis, angioplastias transluminales percutáneas (PTA), angioplastias coronarias transluminales (PTCA), trasplantes de corazón y operaciones de derivación, y también daño micro y macrovascular (vasculitis), aumento en los niveles de fibrinógeno y lipoproteína de baja densidad (LDL) y aumento en las concentraciones de inhibidor 1 de activador de plasminógeno (PAI-1), y también para el tratamiento y/o profilaxis de disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

En el contexto de la presente invención, el término "falla cardíaca" abarca las formas aguda y crónica de falla cardíaca, y también los tipos relacionados o más específicos de enfermedad, tales como falla cardíaca descompensada aguda, falla cardíaca derecha, falla cardíaca izquierda, falla global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía idiopática, defectos cardíacos congénitos, falla cardíaca asociada con defectos de la válvula cardíaca, estenosis de válvula mitral, insuficiencia de válvula mitral, estenosis de válvula aórtica, insuficiencia de válvula aórtica, estenosis de válvula tricúspide, insuficiencia de válvula tricúspide, estenosis de válvula pulmonar, insuficiencia de válvula pulmonar, defectos combinados de la válvula cardíaca, inflamación del miocardio (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis vírica, falla cardíaca diabética, cardiomiopatía por alcohol, trastornos de almacenamiento cardíaco, falla cardíaca diastólica y falla cardíaca sistólica, y fases agudas de empeoramiento de falla cardíaca crónica existente (empeoramiento de falla cardíaca).

Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden utilizar para el tratamiento y/o profilaxis de arteriosclerosis, metabolismo deteriorado de lípidos, hipolipoproteinemias, dislipidemias, hipertrigliceridemias, hiperlipidemias, hipercolesterolemias, abetalipoproteinemia, sitosterolemia, xantomatosis, enfermedad de Tangier, adiposidad, obesidad e hiperlipidemias combinadas y síndrome metabólico.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar adicionalmente para el tratamiento y/o profilaxis del fenómeno de Raynaud primario y secundario, de deterioros de microcirculación, claudicación, neuropatías periféricas y autónomas, microangiopatías diabéticas, retinopatía diabética, úlceras diabéticas en las extremidades, gangrena, síndrome de CREST, eritematosis, onicomiosis, trastornos reumáticos y para promover curación de heridas. Los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento de distrofia muscular, tal como distrofia muscular de Becker-Kiener (BMD) y distrofia muscular de Duchenne (DMD).

Los compuestos de acuerdo con la invención son adicionalmente adecuados para tratar trastornos urológicos tales como, por ejemplo, síndrome benigno de próstata (BPS), hiperplasia benigna de próstata (BPH), alargamiento benigno de próstata (BPE), obstrucción de salida de la vejiga (BOO), síndromes del tracto urinario inferior (LUTS, que incluye Síndrome Urológico Felino (FUS)), trastornos del sistema urogenital que incluye vejiga hiperactiva neurogénica (OAB) y (IC), incontinencia (UI) tal como, por ejemplo, incontinencia urinaria mezclada, incontinencia urinaria imperiosa, incontinencia urinaria de esfuerzo o incontinencia urinaria por rebosamiento (MUI, UUI, SUI, OUI), dolor pélvico, trastornos benignos y malignos de los órganos del sistema urogenital masculino y femenino.

Los compuestos de acuerdo con la invención son adicionalmente adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos renales, en particular de insuficiencia renal aguda y crónica y falla renal aguda y crónica. En el contexto de la presente invención, el término insuficiencia renal comprende manifestaciones agudas y crónicas aquí, así como también

5 enfermedades renales relacionadas o subyacentes tales como hipoperfusión renal, hipotensión intradialítica, uropatía obstructiva, glomerulopatías, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, glomeruloesclerosis, enfermedades tubulointerstitiales, enfermedades nefropáticas tales como enfermedad renal primaria y congénita, nefritis, enfermedades renales inmunitarias tales como rechazo de injerto renal y enfermedades

10 renales inducidas por inmunocomplejo, nefropatía inducida por sustancias tóxicas, nefropatía inducida por agentes de contraste, nefropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes renales, nefroesclerosis, nefroesclerosis hipertensiva y síndrome nefrótico, que se puede caracterizar diagnósticamente por ejemplo mediante creatinina reducida anormalmente y/o excreción de agua, concentraciones en sangre

15 anormalmente elevadas de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina, actividad alterada de enzimas renales tales como, por ejemplo, sintetasa glutamilo, osmolalidad de orina alterada o volumen de orina, aumento de microalbuminuria, macroalbuminuria, lesiones en glomérulos y arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o necesidad de diálisis. La presente invención también abarca el uso de los compuestos de acuerdo con la

20 invención para el tratamiento y/o profilaxis de secuelas de insuficiencia renal, por ejemplo edema pulmonar, falla cardíaca, uremia, anemia, alteraciones electrolíticas (por ejemplo hipercalcemia, hiponatraemia) y alteraciones en el metabolismo de carbohidratos y huesos.

Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados

25 para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos asmáticos, hipertensión arterial pulmonar (PAH) y otras formas de hipertensión pulmonar (PH) que incluyen enfermedad cardíaca izquierda, VIH, anemia de células falciformes, tromboembolismos (CTEPH), sarcoidosis, COPD o hipertensión pulmonar asociada con fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), lesión

30 aguda de pulmón (ALI), deficiencia de alfa-1-antitripsina (AATD), fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar (por ejemplo enfisema pulmonar inducido por humo de cigarrillo) y fibrosis quística (CF). Adicionalmente, los compuestos mencionados se pueden utilizar como broncodilatadores.

Los compuestos descritos en la presente invención también son compuestos activos para

35 el control de trastornos del sistema nervioso central caracterizado por alteraciones del sistema NO/cGMP. En particular son adecuados para mejorar la percepción, concentración, aprendizaje o memoria después de deterioros cognitivos como aquellos que ocurren en particular en asociación con situaciones/enfermedades/síndromes tales como deterioro cognitivo leve, aprendizaje asociado con la edad y deterioros de la

40 memoria, pérdidas de la memoria asociadas con la edad, demencia vascular, trauma craneocerebral, apoplejía, demencia que ocurre después de apoplejías (demencia post apoplejía), trauma craneocerebral post-traumático, deterioros de concentración general, deterioros de la concentración en niños con problemas de memoria y aprendizaje, enfermedad de Alzheimer, demencia del cuerpo de Lewy, demencia con degeneración de

45 los lóbulos frontales que incluyen síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis amiot lateral (ALS), enfermedad de Huntington, desmielinización, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia o sicosis de Korsakoff. Estos también son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de

50 trastornos del sistema nervioso central tal como estados de ansiedad, tensión y depresión, disfunciones sexuales relacionadas con el SNC y alteraciones del sueño, y

para controlar alteraciones patológicas de la absorción de alimentos, estimulantes y sustancias adictivas.

5 Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para regular el flujo sanguíneo cerebral y de esta forma son agentes efectivos para controlar la migraña. Estos también son adecuados para la profilaxis y control de secuelas de infarto cerebral (apoplejía cerebral) tal como apoplejía, isquemia cerebral y trauma craneocerebral. Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear de forma similar para controlar estados de dolor y tinnitus.

10 Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con la invención tiene acción antiinflamatoria y por lo tanto se pueden utilizar como agentes antiinflamatorios para el tratamiento y/o profilaxis de sepsia (SIRS), falla múltiple de órganos (MODS, MOF), trastornos inflamatorios del riñón, inflamaciones intestinales crónicas (IBD, enfermedad de Crohn, UC), pancreatitis, peritonitis, trastornos reumatoides, enfermedades inflamatorias de la piel y enfermedades oculares inflamatorias.

15 Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden utilizar para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades autoinmunitarias.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención son adicionalmente adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos fibróticos de los órganos internos tales como, por ejemplo, pulmón, corazón, riñón, la médula ósea y en particular el hígado, y también fibrosis dermatológica y trastornos oculares fibróticos. En el contexto de la presente invención, el término trastornos fibróticos incluye en particular los siguientes términos: fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis endomiocárdica, nefropatía, glomerulonefritis, fibrosis renal intersticial, daño fibrótico que resulta de diabetes, fibrosis de médula ósea y trastornos fibróticos similares, escleroderma, morfea, queloides, cicatrices hipertróficas (también luego de procedimientos quirúrgicos), nevus, retinopatía diabética, vitroretinopatía proliferativa y trastornos del tejido conjuntivo (por ejemplo sarcoidosis).

30 Los compuestos de acuerdo con la invención son adicionalmente adecuados para controlar cicatrización postoperatoria, por ejemplo como resultado de operaciones de glaucoma.

Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden utilizar cosméticamente para piel envejecida y queratinizada.

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

35 La presente invención proporciona adicionalmente el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular los trastornos mencionados anteriormente.

40 La presente invención proporciona adicionalmente el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis de falla cardíaca, angina pectoris, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, trastornos vasculares, insuficiencia renal, trastornos tromboembólicos, trastornos fibróticos y arteriosclerosis.

La presente invención proporciona adicionalmente los compuestos de acuerdo con la invención para uso en un método para el tratamiento y/o profilaxis de falla cardíaca,

angina pectoris, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, trastornos vasculares, insuficiencia renal, trastornos tromboembólicos, trastornos fibróticos y arteriosclerosis.

5 La presente invención proporciona adicionalmente el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para producir un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular los trastornos mencionados anteriormente.

10 La presente invención proporciona adicionalmente el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para producir un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de falla cardíaca, angina pectoris, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, trastornos vasculares, insuficiencia renal, trastornos tromboembólicos, trastornos fibróticos y arteriosclerosis.

La presente invención proporciona adicionalmente un método para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular los trastornos mencionados anteriormente, utilizando una cantidad efectiva de por lo menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

15 La presente invención proporciona adicionalmente un método para el tratamiento y/o profilaxis de falla cardíaca, angina pectoris, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, trastornos vasculares, insuficiencia renal, trastornos tromboembólicos, trastornos fibróticos y arteriosclerosis utilizando una cantidad efectiva de por lo menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear solo o, si se requiere, en combinación con otros compuestos activos. La presente invención proporciona adicionalmente medicamentos que comprenden por lo menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o más compuestos activos adicionales, especialmente para el tratamiento y/o profilaxis de los trastornos mencionados anteriormente. Los
25 ejemplos preferidos de las combinaciones del compuesto activo adecuado incluyen:

- nitratos orgánicos y donantes NO, por ejemplo nitroprusida de sodio, nitroglicerina, mononitrato isosorbida, dinitrato isosorbida, molsidomina o SIN-1, y NO inhalado;
- compuestos que inhiben la degradación de monofosfato de guanosina cíclica (cGMP), por ejemplo inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2 y/o 5, especialmente
30 inhibidores PDE 5 tales como sildenafil, vardenafil y tadalafil;
- agentes antitrombótico, por vía de ejemplo y con preferencia del grupo de los inhibidores de agregación plaquetaria, los anticoagulantes o las sustancias profibrinolíticas;
- compuestos activos hipotensivos, por vía de ejemplo y con preferencia del grupo de
35 los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina II, inhibidores ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores del receptor alfa, bloqueadores del receptor beta, antagonistas del receptor mineralocorticoide, y los diuréticos; y/o
- compuestos activos que alteran el metabolismo de los lípidos, por ejemplo y con
40 preferencia del grupo de los agonistas del receptor de tiroides, inhibidores de síntesis de colesterol tales como, por vía de ejemplo y preferiblemente, inhibidores de reductasa HMG-CoA o inhibidores de síntesis de escualeno, de inhibidores ACAT, inhibidores CETP, inhibidores MTP, PPAR-alfa, agonistas PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes de

ácido biliar polimérico, inhibidores de reabsorción de ácido biliar y antagonistas de lipoproteína.

5 Los agentes antitrombóticos se utilizan preferiblemente para significar compuestos del grupo de los inhibidores de agregación plaquetaria, los anticoagulantes o las sustancias profibrinolíticas.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de agregación plaquetaria, por vía de ejemplo y con preferencia aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

10 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, por vía de ejemplo y con preferencia ximelagatran, dabigatran, melagatran, bivalirudina o clexano.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista GPIIb/IIIa tal como, por vía de ejemplo y con preferencia, tirofiban o abciximab.

15 En una realización preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa, los ejemplos preferidos son rivaroxaban, DU-176b, apixaban, otamixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

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

25 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de vitamina K, por vía de ejemplo y con preferencia coumarina.

Los agentes hipotensivos se entienden preferiblemente a compuestos medios del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores renina, bloqueadores receptor alfa, bloqueadores del receptor beta, antagonistas del receptor mineralocorticoide, y los diuréticos.

30 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio, por vía de ejemplo y con preferencia nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.

35 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueador del receptor alfa-1, por vía de ejemplo y con preferencia prazosina.

40 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueador del receptor beta, por vía de ejemplo y con preferencia propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de angiotensina AII, por vía de ejemplo y con preferencia losartan, candesartan, valsartan, telmisartan o embusartan.

5 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor ACE, por vía de ejemplo y con preferencia enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril o trandopril.

10 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista endotelina, por vía de ejemplo y con preferencia bosentan, darusentan, ambrisentan o sitaxsentan.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina, por vía de ejemplo y con preferencia aliskiren, SPP-600 o SPP-800.

15 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista del receptor mineralocorticoide, por vía de ejemplo y con preferencia espironolactona o eplerenona.

20 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un diurético de asa, por ejemplo furosemida, torasemida, bumetanida y piretanida, con diuréticos para conservación de potasio, por ejemplo amilorida y triamterena, con antagonistas aldosterona, por ejemplo espironolactona, canrenoato de potasio y eplerenona, y también diuréticos tiazida, por ejemplo hidroclorotiazida, clortalidona, xipamida y indapamida.

25 Se entiende preferiblemente que los modificadores del metabolismo de lípidos significan compuestos del grupo de los inhibidores CETP, agonistas del receptor tiroides, inhibidores de síntesis de colesterol tal como inhibidores de reductasa HMG-CoA o inhibidores de la síntesis de escualeno, los inhibidores ACAT, inhibidores MTP, agonistas PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de absorción de colesterol, adsorbentes de ácido biliar polimérico, inhibidores de reabsorción de ácido biliar, inhibidores de lipasa y los antagonistas de lipoproteína (a).

30 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor CETP, por vía de ejemplo y con preferencia dalcetrapib, BAY 60-5521, anacetrapib o vacuna CETP (CETi-1).

35 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista del receptor de tiroides, por vía de ejemplo y con preferencia D-tiroxina, 3,5,3'-triiodotironina (T3), CGS 23425 o axitiroma (CGS 26214).

40 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de reductasa HMG-CoA de la clase de estatinas, por vía de ejemplo y con preferencia lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de síntesis de escualeno, por vía de ejemplo y con preferencia BMS-188494 o TAK-475.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor ACAT, por vía de ejemplo y con preferencia avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.

- 5 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor MTP, por vía de ejemplo y con preferencia implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista PPAR-gamma, por vía de ejemplo y con preferencia pioglitazona o rosiglitazona.

- 10 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista PPAR-delta, por vía de ejemplo y con preferencia GW 501516 o BAY 68-5042.

- 15 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de absorción de colesterol, por vía de ejemplo y con preferencia ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, un ejemplo preferido es orlistat.

- 20 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un adsorbente de ácido biliar polimérico, por vía de ejemplo y con preferencia colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

- 25 En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de reabsorción de ácido biliar, por vía de ejemplo y con preferencia inhibidores ASBT (= IBAT), por ejemplo AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

En una realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína, por vía de ejemplo y con preferencia gemcabeno calcio (CI-1027) o ácido nicotínico.

- 30 La presente invención proporciona adicionalmente medicamentos que comprenden por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención, normalmente junto con uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, y para uso aquí para los propósitos mencionados anteriormente.

- 35 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este propósito, se pueden administrar en una forma adecuada, por ejemplo para la ruta oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, de conjuntiva u ótica, o como un implante o endoprótesis.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en formas de administración adecuadas para estas rutas de administración.

- 40 Las formas de administración que funcionan de acuerdo con la técnica anterior, los compuestos liberados de acuerdo con la invención rápidamente y/o en una forma modificada y contiene los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o

amorfizada y/o se disuelve para administración oral, tal como por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o recubrimientos que disuelven en una forma retrasada o son insolubles y controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos o películas/oblas, películas/líofilizados o cápsulas que se desintegran rápidamente en la cavidad oral (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, glóbulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede derivar una etapa de absorción (por ejemplo intravenosamente, intraarterialmente, intracardialmente, intraespinalmente o intralumbalmente) o incluye una absorción (por ejemplo intramuscularmente, subcutáneamente, intracutáneamente, percutáneamente o intraperitonealmente). Las formas de administración adecuadas para administración parenteral incluyen formulaciones para inyección e infusión en la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

Para otras rutas de administración, los ejemplos adecuados son formas inhalables de medicamento (que incluyen inhaladores en polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones o pulverizadores, comprimidos, películas/oblas o cápsulas para administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas y oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos de aspersión, implantes o endoprótesis.

Se da preferencia a administración oral o parenteral, especialmente administración oral.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir a las formas de administración mencionadas. Esto se puede hacer en una forma conocida per se, al mezclar con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos excipientes incluyen portadores (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), solventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsificantes y agentes humectantes o de dispersión (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitan), aglutinantes (por ejemplo povidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes, por ejemplo ácido ascórbico), tintes (por ejemplo pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxidos de hierro) y correctores de sabor y/o olor.

En general, se ha encontrado que es ventajoso en el caso de administración parenteral para administrar cantidades de aproximadamente 0.001 a 1 mg/kg, preferiblemente aproximadamente 0.01 a 0.5 mg/kg, de peso corporal para lograr resultados efectivos. En el caso de administración oral, la dosis es aproximadamente 0.001 a 2 mg/kg, preferiblemente aproximadamente 0.001 a 1 mg/kg, de peso corporal.

No obstante puede ser necesario aquí desviar en forma apropiada de las cantidades indicadas, específicamente como una función del peso del cuerpo, la ruta de administración, la respuesta individual al compuesto activo, la naturaleza de la preparación y tiempo o intervalo durante lo cual tiene lugar la administración. Por ejemplo, en algunos casos, puede ser suficiente menos que una cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos se puede exceder el límite superior mencionado. En el caso de administración de cantidades mayores, puede ser aconsejable dividir las en diversas dosis individuales durante el día.

Los ejemplos de trabajo que siguen ilustran la invención. La invención no se limita a los ejemplos.

Los porcentajes en las pruebas y ejemplos que siguen son, a menos que se indique de otra forma, los porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de solvente, relaciones de dilución y las cifras de concentración para soluciones líquido/líquido son cada una con base en volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

abs.	Absoluto
ac.	solución acuosa
calc.	Calculado
br. S	Singulete amplio (en RMN)
DCI	Ionización química directa (en MS)
DMF	Dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
eq.	Equivalentes
ESI	Ionización de electrociado (en MS)
Et	Etilo
h	Horas
HPLC	Cromatografía líquida de alto desempeño, alta presión
HRMS	Espectrometría de masa de alta resolución
conc.	Concentrado
LC-MS	Espectrometría de masa acoplada a cromatografía líquida
Me	Metilo
min	Minutos
MS	Espectrometría de masa
RMN	Espectrometría de resonancia magnética nuclear
$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) complejo de dicloruro/diclorometano
Ph	Fenilo
TA	temperatura ambiente
R_t	tiempo de retención (en HPLC)
SFC	cromatografía de fluido supercrítico

THF	Tetrahidrofurano
UV	espectrometría ultravioleta
v/v	Relación por volumen (de una solución)

La pureza es la pureza de acuerdo con LCMS a menos que se mencione específicamente otro método.

Métodos LC/MS y MS:

Método 1 (LC-MS):

- 5 Instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0.25 ml de 99% de concentración de ácido fórmico, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0.25 ml de 99% de concentración de ácido fórmico; gradiente: 0.0 min 90% de A $\rightarrow$ 1.2 min 5% de A $\rightarrow$ 2.0 min 5% de A; horno: 50 ° C; índice de flujo: 0.40 ml/min; detección UV: 208 – 400 nm.

10 Método 2 (LC-MS):

- Instrumento MS: Waters (Micromass) Quattro Micro; instrumento HPLC: Agilent 1100 series; columna: YMC-Triart C18 3 μ 50 x 3 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0.01 mol de carbonato de amonio, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0.0 min 100% de A $\rightarrow$ 2.75 min 5% de A $\rightarrow$ 4.5 min 5% de A; horno: 40° C; índice de flujo: 1.25 ml/min; 15 detección UV: 210 nm.

Método 3 (LC-MS):

- Instrumento MS: Waters (Micromass) QM; instrumento HPLC: Agilent 1100 series; columna: Agilent ZORBAX Extend-C18 3.0 x 50 mm 3.5 micras; fase móvil A: 1 l de agua + 0.01 mol de carbonato de amonio, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0.0 min 98% de A $\rightarrow$ 0.2 min 98% de A $\rightarrow$ 3.0 min 5% de A $\rightarrow$ 4.5 min 5% de A; horno: 40° C; 20 índice de flujo: 1.75 ml/min; detección UV: 210 nm.

Método 4 (LC-MS):

- Instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0.25 ml de 99% de concentración de ácido fórmico, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0.25 ml de 99% de concentración de ácido fórmico; gradiente: 0.0 min 95% de A $\rightarrow$ 6.0 min 5% de A $\rightarrow$ 7.5 min 5% de A; horno: 50° C; índice de flujo: 0.35 ml/min; detección UV: 210 – 400 nm. 25

Método 5 (LC-MS):

- Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hipersil GOLD 1.9 μ 50 x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0.5 ml de 50% de concentración de ácido fórmico, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo + 0.5 ml de 50% de concentración de ácido fórmico; gradiente: 0.0 min 97% de A $\rightarrow$ 0.5 min 97% de A $\rightarrow$ 3.2 min 5% de A $\rightarrow$ 4.0 min 5% de A; horno: 50° C; índice de flujo: 0.3 ml/min; detección UV: 210 nm. 30

Método 6 (LC-MS):

Instrumento MS: Waters (Micromass) Quattro Micro; instrumento HPLC: Agilent 1100 series; columna: YMC-Triart C18 3 μ 50 x 3 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0.01 mol de carbonato de amonio, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0.0 min 100% de A $\rightarrow$ 2.75 min 5% de A $\rightarrow$ 4.5 min 5% de A; horno: 40° C; índice de flujo: 1.25 ml/min; detección UV: 210 nm.

Método 7 (LC-MS):

Instrumento MS: Waters (Micromass) QM; instrumento HPLC: Agilent 1100 series; columna: Agilent ZORBAX Extend-C18 3.0 x 50 mm 3.5 micras; fase móvil A: 1 l de agua + 0.01 mol de carbonato de amonio, fase móvil B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0.0 min 98% de A $\rightarrow$ 0.2 min 98% de A $\rightarrow$ 3.0 min 5% de A $\rightarrow$ 4.5 min 5% de A; horno: 40° C; índice de flujo: 1.75 ml/min; detección UV: 210 nm.

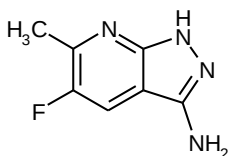
Método 8 (GC-MS):

Instrumento: Thermo DFS, Trace GC Ultra; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 μ m x 0.33 μ m; índice de flujo de helio constante: 1.20 ml/min; horno: 60° C; entrada: 220° C; gradiente: 60° C, 30° C/min $\rightarrow$ 300° C (mantenido para 3.33 min).

Materiales de partida e intermedios:

Ejemplo 1A

5-Fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-amina



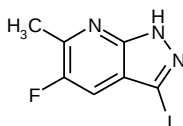
Se cargan inicialmente 58 g (340.027 mmol) de 2-cloro-5-fluoro-6-metilnicotinonitrilo (preparación descrita en el documento WO2007/41052, Ejemplo U-2, página 80) en 1,2-etanodiol (580 ml), y luego se agregan hidrato de hidrazina (24.813 ml) y 56.091 ml (340.027 mmol) de diisopropiletilamina. Con agitación, la mezcla se calienta a 80° C durante 16 h y luego a 120° C durante 6 h. Después de enfriar, se agregan agua (2.5 l) y acetato de etilo (2.5 l), y la mezcla se filtra con succión. El sólido obtenido se seca. Esto da 28.4 g (en teoría 47%) del compuesto objetivo.

LC-MS (Método 2): R_t = 1.77 min

MS (ESIpos): m/z = 167 ($M+H$)⁺

Ejemplo 2A

5-Fluoro-3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



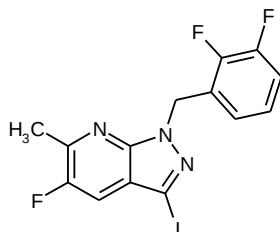
Se cargan inicialmente 28 g (168.5 mmol) de 5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-amina del Ejemplo 1A en 1.32 l de THF, y la mezcla se enfría a 0° C. Luego se agregan lentamente 41.45 ml (337.03 mmol) de complejo de dietil éter de trifluoruro de boro. La mezcla de reacción se enfría a -10° C. Luego se agrega lentamente una solución de 25.66 g (219.07 mmol) de nitrito isopentilo en 166 ml de THF, y la mezcla se agita durante 30 min adicionales. La solución de reacción se concentra de tal manera que se retiran 75% del THF. Se agregan 988 ml de acetona, y la solución se enfría a 0° C. Una solución de 32.84 g (219.07 mmol) de yoduro de sodio en 412 ml de acetona se agrega en forma de gotas a esta solución, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vierte en 5 l de agua helada y se extrae tres veces en cada caso 750 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 750 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan y luego se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo: 9:1 a 1:1). Esto da 14.90 g (32% en teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $R_t = 0.84$ min

MS (ESIpos): $m/z = 278$ (M+H)⁺

Ejemplo 3A

1-(2,3-Difluorobencil)-5-fluoro-3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



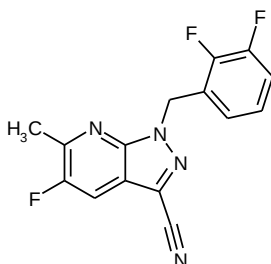
Se cargan inicialmente 2.60 g (9.37 mmol) de 5-fluoro-3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina del Ejemplo 2A en 35 ml de DMF. Luego se agregan 3.67 g (11.26 mmol) de carbonato de cesio y 1.94 g (9.37 mmol) de 1-(bromometil)-2,3-difluorobenceno, disuelto en 10 ml de DMF, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se agrega a 200 ml de agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: éter petróleo/acetato de etilo = 10/1) y se concentran las fracciones del producto. El producto se purifica adicionalmente mediante cromatografía: columna: Sunfire C18, 5 µm, 250 x 20 mm; fase móvil: 12% agua + 85% metanol + 3% 1% de concentración de solución TFA acuosa; índice de flujo: 25 ml/min; temperatura: 40° C; longitud de onda: 210 nm. Esto da 2.67 g (71% en teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $R_t = 1.29$ min

MS (ESIpos): $m/z = 404$ (M+H)⁺

Ejemplo 4A

1-(2,3-Difluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo



Variante A:

Una mezcla de 2.47 g (6.13 mmol) de 1-(2,3-difluorobencil)-5-fluoro-3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina del Ejemplo 3A y 0.576 g (6.43 mmol) de cianuro de cobre (I) se
 5 carga inicialmente en 12.1 ml de DMSO abs. en un matraz que se ha secado mediante calentamiento, y la mezcla se agita a 150° C durante 3 h. Se agrega acetato de etilo a la solución de reacción fría, y la mezcla se lava tres veces con una mezcla de solución semisaturada de cloruro de amonio y solución concentrada de amoniaco (3/1). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El producto crudo se
 10 purifica mediante cromatografía instantánea (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo: 15/1 a 10/1; luego diclorometano/metanol: 10/1). Esto da 780 mg del compuesto objetivo (42% en teoría).

Variante B:

Se agregan 650 mg (1.56 mmol; pureza 77%) de 1-(2,3-difluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxamida del compuesto obtenido en el Ejemplo 5A se
 15 cargan inicialmente en 2.7 ml de THF, y 0.49 ml (6.0 mmol) de piridina. Con agitación, luego se agrega lentamente en forma de gotas 0.85 ml (6.0 mmol) de anhídrido trifluoroacético, y la mezcla luego se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se agrega agua, y la solución de reacción se extrae tres veces con acetato de etilo. Las
 20 fases orgánicas se combinan, se lavan una vez con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, una vez con ácido clorhídrico acuoso 1 N y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secan sobre sulfato de sodio, se concentran y se secan bajo alto vacío durante la noche. El producto crudo se purifica mediante cromatografía instantánea (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de
 25 etilo 15/1 a 10/1; luego diclorometano/metanol = 10/1). Esto da 180 mg del compuesto objetivo (37% en teoría).

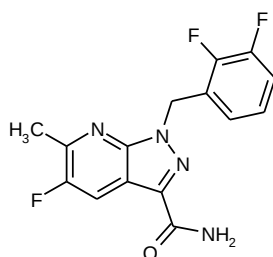
LC-MS (Método 1): $R_t = 1.19$ min

MS (ESIpos): $m/z = 303$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.65 (d, 3H), 5.87 (s, 2H), 7.10-7.25 (m, 2H),
 30 7.39-7.48 (m, 1H), 8.41 (d, 1H).

Ejemplo 5A

1-(2,3-Difluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboxamida



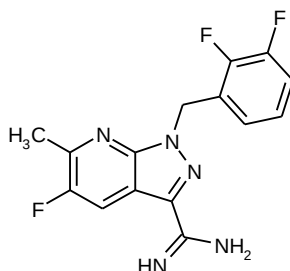
El compuesto objetivo se forma como un componente menor durante la preparación del material de partida 4A. La cromatografía instantánea da 650 mg (26% en teoría; pureza 77%) del compuesto objetivo.

5 LC-MS (Método 1): $R_t = 0.98$ min

MS (ESIpos): $m/z = 321$ (M+H)⁺

Ejemplo 6A

1-(2,3-Difluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidamida



- 10 Se cargan inicialmente 960 mg (3.18 mmol) de 1-(2,3-difluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo del Ejemplo 4A en 9.47 ml de metanol. Se agrega 0.69 ml (3.18 mmol) de metóxido de sodio en metanol, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se agregan otros 10 ml de metanol, y la mezcla de reacción se agita a 60° C durante 1 h. Se agregan 204 mg (3.81 mmol) de cloruro de amonio y
- 15 0.71 ml (12.39 mmol) de ácido acético y la mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante 7 h. El solvente se concentra y el residuo se agita con 38 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado luego se filtra y se lava con agua. Esto da 1.0 g del compuesto objetivo (90% en teoría; pureza 90%).

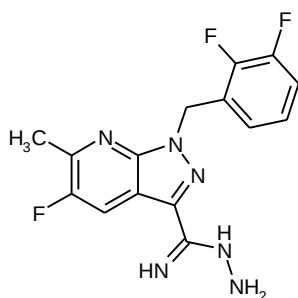
20 LC-MS (Método 1): $R_t = 0.68$ min

MS (ESIpos): $m/z = 320$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.60 (d, 3H), 5.77 (s, 2H), 6.62 (br. s, 3H), 6.91-6.98 (m, 1H), 7.11-7.20 (m, 1H), 7.34-7.44 (m, 1H), 8.29 (d, 1H).

Ejemplo 7A

25 1-(2,3-Difluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidohidrazida



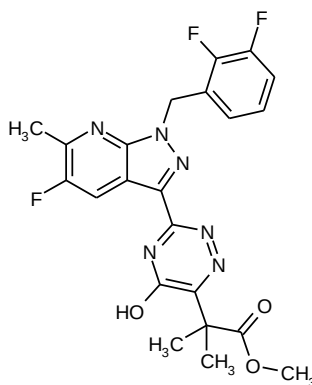
Se cargan inicialmente 1.0 g (2.84 mmol; pureza 90%) de 1-(2,3-difluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidamida del Ejemplo 6A en 13.9 ml de etanol, y 1.58 ml (11.38 mmol) de trietilamina y 0.19 ml (3.13 mmol) de hidrato de hidrazina (80%) se agregan a 0° C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h y luego se agrega a 28 ml de a 10% de solución acuosa de concentración de cloruro de sodio y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 10% de solución acuosa de concentración de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en un evaporador giratorio a temperatura ambiente. El residuo se agita con éter de dietilo y se filtra, y el precipitado se seca bajo alto vacío. Esto da 864 mg (89% en teoría) del compuesto del título. El filtrado se concentra y se seca bajo alto vacío. Esto da 144 mg adicional (10% en teoría, pureza 69%) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): $R_t = 2.36$ min

MS (Elpos): $m/z = 335$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 8A

2-{3-[1-(2,3-difluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo



Se cargan inicialmente 1.61 g (8.53 mmol) de dimetil 2,2-dimetil-3-oxobutanodioato (descrito en C. J. A. Daley et al. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124(14), 3680-3691) en 21 ml de etanol y se calienta hasta reflujo. Se agrega en forma de gotas una suspensión de 0.95 g (2.84 mmol) de 1-(2,3-difluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidohidrazida del Ejemplo 7A en 21 ml de etanol. La mezcla se calienta hasta reflujo durante la noche. Después de enfriar, un sólido se filtra con succión y se lava con un poco de etanol, y el filtrado se concentra. Se agrega acetonitrilo al residuo. Esto resulta en la precipitación de un sólido. El último se filtra y se seca. Esto da 570 mg (42% en teoría) del compuesto del título.

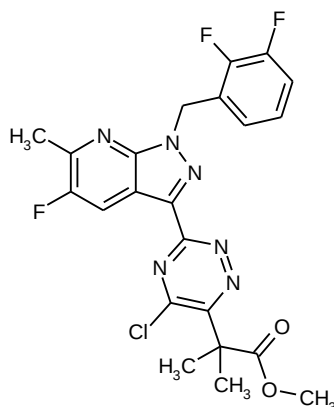
LC-MS (Método 1): $R_t = 1.14$ min

MS (Elpos): $m/z = 473$ $[M+H]^+$.

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.44 (s, 6H), 2.64 (d, 3H), 3.55 (s, 3H), 5.90 (s, 2H), 7.04-7.10 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 14.50 (br. s, 1H).

Ejemplo 9A

2-{5-cloro-3-[1-(2,3-difluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo



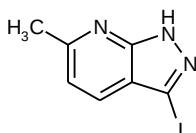
10 Se agregan 19.4 ml de cloruro de fosforilo a 717 mg (1.52 mmol) de 2-{3-[1-(2,3-difluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo, el compuesto del Ejemplo 8A, y la mezcla se agitan a temperatura ambiente durante 5.5 h. La mezcla de reacción se utiliza directamente para la reacción posterior.

15 LC-MS (Método 1): $R_t = 1.37$ min

MS (Elpos): $m/z = 491$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 10A

3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



20 Se cargan inicialmente 10 g (67.49 mmol) de 6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-amina en 250 ml de THF, y la mezcla se enfría a 0° C. Luego se agregan lentamente 17.11 ml (134.98 mmol) de complejo de trifluoruro de boro/éter de dietilo, y la mezcla de reacción se enfría a -10° C. Luego se agrega lentamente Una solución de 11.81 ml (87.74 mmol) de isopentilo de nitrito en 50 ml de THF, y la mezcla se agita durante 30 min adicionales.

25 Se agrega en forma de gotas éter de dietilo frío (500 ml) luego. La mezcla de reacción se deja calentar a 10° C y el sólido resultante se filtra con succión y se lava con éter de dietilo frío. Poco a poco, el sólido se agrega con espuma a una solución a 0° C de 13.15 g (87.74 mmol) de yoduro de sodio en 300 ml de acetona, y la mezcla de reacción se

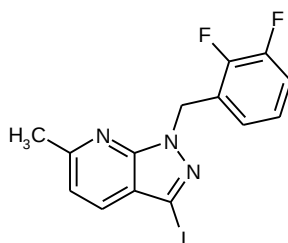
agita a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y el sólido se filtra con succión. El filtrado se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se agregan éter de dietilo y unas pocas gotas de metanol al residuo. El sólido se filtra con succión, se lava con éter de dietilo y se seca bajo alto vacío. Esto da 11.67 g (67% en teoría) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $R_t = 0.78$ min

MS (ESIpos): $m/z = 260$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 11A

10 1-(2,3-Difluorobencil)-3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



Se cargan inicialmente 1.76 g (6.78 mmol) de 3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina del Ejemplo 10A en 13.3 ml de DMF, y 3.31 g (10.17 mmol) de carbonato de cesio y se agregan 1.68 g (8.14 mmol) de 1-(bromometil)-2,3-difluorobenceno. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 7 h y luego se almacena a 0° C durante la noche. Luego se agrega agua a la mezcla de reacción. Se agrega acetato de etilo, la mezcla se agita brevemente y las fases se separan. La fase orgánica se lava una vez con agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secan sobre sulfato de sodio y se concentran, y el residuo se seca bajo alto vacío durante la noche. Esto da 3.00 g (rendimiento cuantitativo; pureza aproximadamente 87%) del compuesto del título.

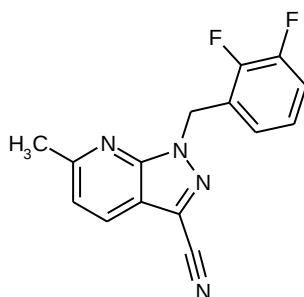
LC-MS (Método 1): $R_t = 1.24$ min

MS (ESIpos): $m/z = 386$ ($M+H$)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.65 (s, 3H), 5.73 (s, 2H), 7.02-6.95 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.35-7.44 (m, 1H), 7.84 (d, 1H).

Ejemplo 12A

1-(2,3-Difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo



Se cargan inicialmente 3.00 g (6.78 mmol; pureza aproximadamente 87%) de 1-(2,3-difluorobencil)-3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (crudo) del Ejemplo 11A y 0.768 g (8.58 mmol) de cianuro de cobre (I) en 40 ml de DMSO abs. en un matraz que se ha secado mediante calentamiento, y la mezcla se agita a 150° C durante 1.5 h. Una mezcla de solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se concentra solución acuosa de amoniaco (3/1) y se agrega acetato de etilo a la solución de reacción fría, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min y se filtra con succión a través de Celite®. El residuo de filtro se lava con acetato de etilo y la fase orgánica se separa y se lava cuatro veces con una mezcla de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y solución acuosa de amoniaco concentrada (3/1). La fase orgánica se lava una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y se seca bajo alto vacío durante la noche. El compuesto del título 2.55 g (cuantitativo, pureza 84%) se utiliza sin purificación adicional para la siguiente etapa.

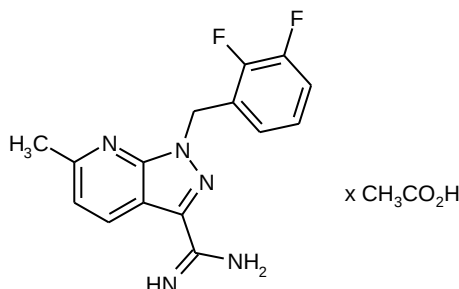
LC-MS (Método 1): $R_t = 1.16$ min

MS (ESIpos): $m/z = 285$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.69 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 8.37 (d, 1H).

Ejemplo 13A

1-(2,3-Difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidamida acetato



Se cargan inicialmente 2.22 g (6.55 mmol; pureza 84%) de 1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo del Ejemplo 12A y 0.354 g (6.55 mmol) de metóxido de sodio en 20 ml de metanol, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4.5 h. Se agregan 0.421 g (7.86 mmol) de cloruro de amonio y 1.46 ml (25.55 mmol) de ácido acético y la mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se enfría, el solvente se concentra bajo presión reducida, se agrega solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N al residuo (hasta pH 9) y se agrega acetato de etilo. La mezcla se agita a 0° C durante 30 min. El precipitado luego se filtra, se lava con acetato de etilo y se seca bajo alto vacío durante la noche. Esto da 1.14 g del compuesto objetivo (48% en teoría).

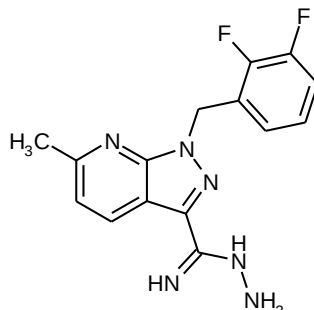
LC-MS (Método 1): $R_t = 0.62$ min

MS (ESIpos): $m/z = 302$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.82-1.86 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 5.78 (s, 2H), 6.90-6.96 (m, 1H), 7.11-7.18 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.34-7.43 (m, 1H), 8.50-7.54 (m, 2H).

Ejemplo 14A

1-(2,3-Difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidohidrazida



- 5 Se cargan inicialmente 1.14 g (3.16 mmol) de 1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidamida acetato del Ejemplo 13A en 15 ml de etanol, y 1.76 ml (12.62 mmol) de trietilamina y 0.192 ml (3.16 mmol) de hidrato de hidrazina (80%) se agregan a 0° C. La mezcla se agita inicialmente a 0° C durante 10 min y luego durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agrega a 70 ml de a 10% de solución acuosa de concentración de cloruro de sodio y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan una vez con 10% de solución acuosa de concentración de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en un evaporador giratorio a temperatura ambiente. El residuo se seca bajo alto vacío. Esto da 0.96 g (94% en teoría) del compuesto del título.

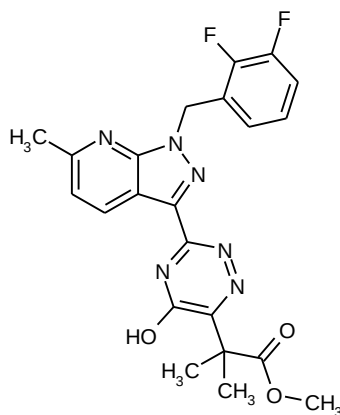
LC-MS (Método 1): $R_t = 0.62$ min

- 15 MS (Elpos): $m/z = 317$ $[M+H]^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.60 (s, 3H), 5.36 (br.s., 2H), 5.49 (br.s., 2H), 5.72 (s, 2H), 6.84-6.90 (m, 1H), 7.10-7.18 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.32-7.41 (m, 1H), 8.38 (d, 1H).

Ejemplo 15A

- 20 2-{3-[1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo



Se carga inicialmente 0.860 g (4.57 mmol) de dimetil 2,2-dimetil-3-oxobutanodioato (descrito en C. J. A. Daley et al. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124(14), 3680-3691) en 10 ml

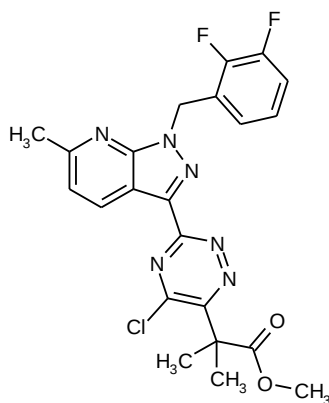
de etanol y se calienta hasta reflujo. Se agrega en forma de gotas una suspensión de 0.95 g (2.84 mmol) de 1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidohidrazida del Ejemplo 14A en 25 ml de etanol. La mezcla se agita bajo reflujo durante 12 h. Después de enfriar, un precipitado se filtra con succión y se lava con un poco de etanol, y el filtrado se concentra y se seca bajo alto vacío. Esto da 1.36 g (68% en teoría; pureza 69%) del compuesto del título (crudo) que se utiliza para la etapa posterior sin purificación adicional.

LC-MS (Método 1): $R_t = 1.09$ min

MS (Elpos): $m/z = 455$ $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 16A

2-{5-cloro-3-[1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo



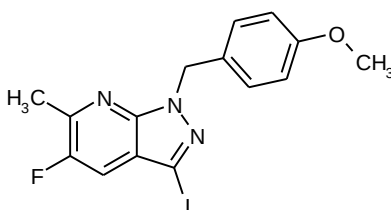
Se agregan 9.0 ml de cloruro de fosforilo a 1.36 g (2.99 mmol; pureza 69%) de 2-{3-[1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo del Ejemplo 15A, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 60 h. La mezcla de reacción se utiliza sin ninguna purificación adicional para la reacción posterior.

LC-MS (Método 1): $R_t = 1.32$ min

MS (Elpos): $m/z = 473$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 17A

5-Fluoro-3-yodo-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



Bajo argón, se cargan inicialmente 14.90 g (53.78 mmol) de 5-fluoro-3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina del Ejemplo 2A en 150 ml de abs. Luego se agregan DMF, y 21.03 g (64.54 mmol) de carbonato de cesio y 8.42 g (53.78 mmol) de 1-(clorometil)-4-

metoxibenceno, disuelto en 50 ml de DMF. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se agrega a 1000 ml de agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas recolectadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía SFC [columna: THAR SFC-Super Chrom Prep 200, 5 μ m, 150 x 30 mm; fase móvil: 95% de dióxido de carbono + 5% de metanol; presión: 150 bar; índice de flujo: 150 ml/min; temperatura: 38° C; longitud de onda: 210 nm]. Esto da 12.95 g (61% en teoría) del compuesto del título.

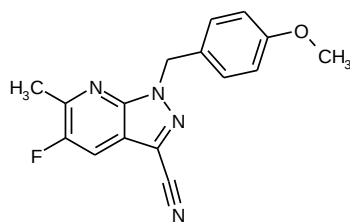
LC-MS (Método 5): R_t = 2.77 min

10 MS (ESIpos): m/z = 398 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.61 (d, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.55 (s, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.78 (d, 1H).

Ejemplo 18A

5-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo



15

Una mezcla de 11.80 g (29.71 mmol) de 5-fluoro-3-yodo-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina del Ejemplo 17A y 2.93 g (32.72 mmol) de cianuro de cobre (I) se carga inicialmente en 94 ml de DMSO abs. en un matraz que se ha secado mediante calentamiento, y la mezcla se agita a 150° C durante 2 h. La solución de reacción fría se filtra a través de Celita y el residuo de filtro se lava con 1.2 l de THF/acetato de etilo (1/1). El filtrado se lava con 940 ml de a 25% de solución acuosa de amoníaco de concentración, 830 ml de solución acuosa semiconcentrada de cloruro de amonio y 410 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y luego se concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (fase móvil: éter petróleo/acetato de etilo: 3/1; luego gradiente de diclorometano/metanol). Esto da 7.50 g (85% en teoría) del compuesto objetivo.

20

25

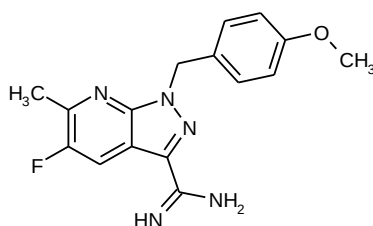
LC-MS (Método 1): R_t = 1.18 min

MS (ESIpos): m/z = 297 (M+H)⁺

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.65 (d, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.69 (s, 2H), 6.89 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 8.37 (d, 1H).

Ejemplo 19A

5-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidamida



Se cargan inicialmente 7.80 g (26.32 mmol) de 5-fluoro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo del Ejemplo 18A en 120 ml de metanol/THF/diclorometano (1/1/1). Se agregan 1.42 g (26.32 mmol) de metóxido de sodio en 10 ml de metanol, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregan 1.55 g (28.98 mmol) de cloruro de amonio y 5.88 ml (102.74 mmol) de ácido acético y la mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante 2 h. Se agregan otros 50 ml de metanol a la mezcla de reacción. El diclorometano se destila y la mezcla se agita bajo reflujo durante 1 h. La mezcla de solvente se concentra y el residuo se agita con aproximadamente 160 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo luego se filtra y se lava con agua. Esto da 8.15 g del compuesto objetivo (99% en teoría).

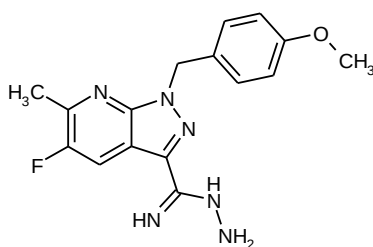
LC-MS (Método 1): $R_t = 0.68$ min

MS (ESIpos): $m/z = 314$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.60 (d, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.59 (s, 2H), 6.21 (br. s, 2H), 6.87 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 8.26 (d, 1H).

Ejemplo 20A

5-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidohidrazida



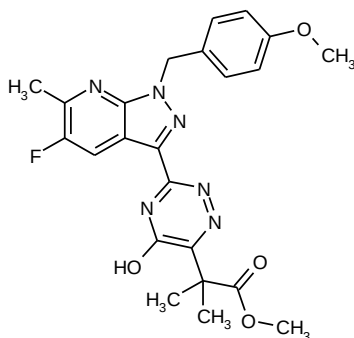
Se cargan inicialmente 7.0 g (21.22 mmol) de 5-fluoro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidamida del Ejemplo 19A en 94 ml de etanol, y 11.83 ml (84.88 mmol) de trietilamina y se agregan 1.29 ml (21.22 mmol) de hidrato de hidrazina (80%) a 0° C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche y luego se agrega a 260 ml de 10% de solución acuosa de concentración de cloruro de sodio y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 10% de solución acuosa de concentración de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en un evaporador giratorio a temperatura ambiente. El residuo se seca bajo alto vacío. Esto da 7.33 g (96% en teoría; pureza aproximadamente 91%) del compuesto del título.

LC-MS (Método 3): $R_t = 2.25$ min

MS (EIpos): $m/z = 329$ [M+H]⁺.

Ejemplo 21A

2-{3-[5-fluoro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo



- 5 Se cargan inicialmente 11.47 g (60.93 mmol) de dimetil 2,2-dimetil-3-oxobutanodioato (descrito en C. J. A. Daley et al. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124(14), 3680-3691) en 146 ml de etanol y se calienta hasta reflujo. Se agrega en forma de gotas una suspensión de 7.33 g (20.31 mmol; pureza aproximadamente 91%) de 5-fluoro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidohidrazida del Ejemplo 20A en 146 ml de etanol. La mezcla se calienta hasta reflujo durante la noche. Después de enfriar, un sólido se filtra y se lava con etanol, y el filtrado se concentra. Se agregan aproximadamente 30 ml de acetonitrilo al residuo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se filtra y se seca. Esto da 5.58 g (50% en teoría; pureza aproximadamente 85%) del compuesto del título.

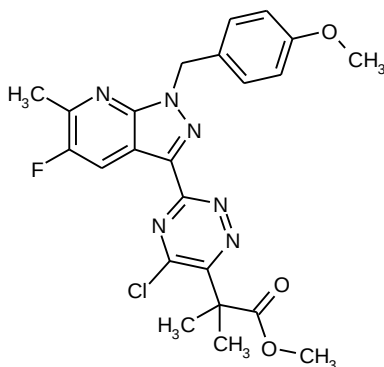
- 15 LC-MS (Método 1): $R_t = 1.11$ min

MS (Elpos): $m/z = 467$ $[M+H]^+$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.44 (s, 6H), 2.65 (d, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.73 (s, 2H), 6.89 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 8.28 (d, 1H), 14.52 (br. s, 1H).

Ejemplo 22A

- 20 2-{5-cloro-3-[5-fluoro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo



Se agregan 53.6 ml de cloruro de fosforilo a 5.98 g (10.90 mmol; pureza aproximadamente 85%) de 2-{3-[5-fluoro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-

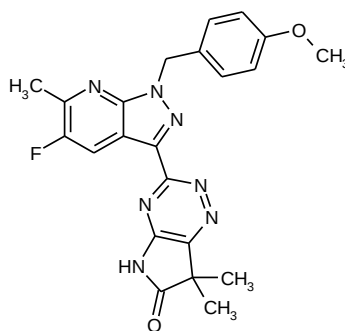
b]piridin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il]-2-metilpropanoato de metilo, el compuesto del Ejemplo 21A, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Luego se agregan otros 20 ml de cloruro de fosforilo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 0.5 h. La mezcla de reacción se utiliza directamente para la reacción posterior.

5 LC-MS (Método 1): $R_t = 1.35$ min

MS (Elpos): $m/z = 485$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 23A

3-[5-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



10

La solución de reacción de 2-{5-cloro-3-[5-fluoro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-6-il]-2-metilpropanoato de metilo del Ejemplo 22A se diluye con 500 ml de acetonitrilo seco y luego se agrega lentamente en forma de gotas a 780 ml de 33% de solución acuosa de amoníaco de concentración (fuertemente exotérmica). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La fase orgánica de la mezcla de reacción se retira y la fase acuosa se extrae dos veces con diclorometano. La fase orgánica se lava una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Esto da 5.27 g (89% en teoría; pureza 80%) del compuesto objetivo.

15

Se purifican 50 mg de esto mediante HPLC preparativo (columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con la adición de 0.1% de TFA). Las fracciones del producto obtenidas se ponen en diclorometano y se lavan dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. Se obtienen 35 mg del compuesto objetivo.

20

LC-MS (Método 1): $R_t = 1.09$ min

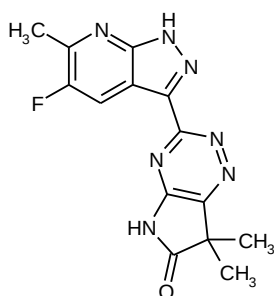
MS (ESIpos): $m/z = 434$ $(M+H)^+$

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.44 (s, 6H); 2.65 (d, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.70 (s, 2H), 6.89 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 12.14 (br.s, 1H).

Ejemplo 24A

30

3-(5-Fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrol[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



Se cargan inicialmente 1.0 g (1.85 mmol, pureza 80%) de 3-[5-fluoro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona del Ejemplo 23A en 40.5 ml de acetonitrilo/agua (2/1), se agregan 4.05 g (7.38 mmol) de nitrato de amonio y cerio (IV) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se agregan 50 ml de agua a la mezcla de reacción y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h y luego se filtra, se lava con agua y se secan bajo alto vacío. Esto da 540 mg del compuesto objetivo (91% en teoría).

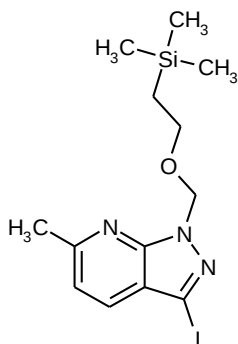
LC-MS (Método 3): $R_t = 1.56$ min

MS (ESIpos): $m/z = 314$ ($M+H$)⁺

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.46 (s, 6H); 2.61 (d, 3H), 8.40 (d, 1H), 12.15 (br.s, 1H), 14.24 (br. s, 1H).

Ejemplo 25A

3-yodo-6-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



Se cargan inicialmente 19.8 g (76.35 mmol) de 3-yodo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina del Ejemplo 10A en 190 ml de diclorometano, 246 mg (0.76 mmol) de bromuro tetrabutilamonio y se agregan 96 ml de 50% de solución acuosa de concentración de hidróxido de potasio a 0° C y la mezcla se agita vigorosamente. Luego se agregan en forma de gotas 16.2 ml (91.62 mmol) de [2-(clorometoxi)etil](trimetil)silano y la mezcla de reacción se agita a 0° C durante 1 h y luego a temperatura de ambiente durante 1 h. Luego se agregan en forma de gotas 2.7 ml (15.27 mmol) de [2-(clorometoxi)etil](trimetil)silano a temperatura ambiente y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se almacena a -20° C durante la noche. Luego se agregan en forma de gotas otros 4.04 ml (22.90 mmol) de [2-(clorometoxi)etil](trimetil)silano a 0° C, y la mezcla de reacción se agita a 0° C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 1 h. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secan sobre sulfato

de sodio y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea (fase móvil: gradiente de ciclohexano/diclorometano, luego gradiente de diclorometano/acetato de etilo). Esto da 18.14 g (61% en teoría) del compuesto del título.

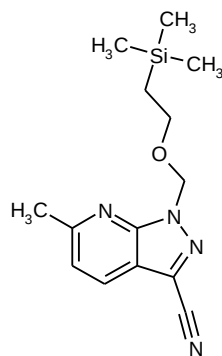
5 LC-MS (Método 1): $R_t = 1.37$ min

MS (ESIpos): $m/z = 390$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -0.11 (s, 9H), 0.79-0.85 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.55-3.62 (m, 2H), 5.71 (s, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.84 (d, 1H).

Ejemplo 26A

10 6-Metil-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo



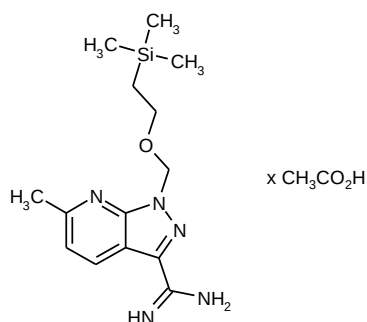
Se cargan inicialmente una mezcla de 1.00 g (2.57 mmol) de 3-yodo-6-metil-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina del Ejemplo 25A y 0.253 g (2.83 mmol) de cianuro de cobre (I) en 10 ml de dimetil sulfóxido abs., y la mezcla se agita a 150° C durante 3 h. Una mezcla de solución acuosa saturada de cloruro de amonio, solución acuosa de amoniaco concentrada (3/1) y se agrega acetato de etilo a la solución de reacción fría, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min y se filtra a través de Celite®. El residuo de filtro se lava con acetato de etilo. La fase orgánica se separa y se lava tres veces con una mezcla de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y solución acuosa de amoniaco concentrada (3/1) hasta que la fase acuosa es incolora. La fase orgánica se lava una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y se seca bajo alto vacío durante la noche. El compuesto del título 0.74 g (76% en teoría; pureza 76%) se utiliza sin purificación adicional para la siguiente etapa.

25 LC-MS (Método 1): $R_t = 1.29$ min

MS (ESIpos): $m/z = 289$ (M+H)⁺

Ejemplo 27A

6-Metil-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidamida acetato



Se cargan inicialmente 12.33 g (42.75 mmol; pureza 76%) de 6-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo del Ejemplo 26A y 2.31 g (42.75 mmol) de metóxido de sodio en 200 ml de metanol, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se agregan 2.74 g (51.30 mmol) de cloruro de amonio y 9.5 ml (166.72 mmol) de ácido acético, y la mezcla se agita bajo reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción se enfría, el solvente se concentra bajo presión reducida, se agrega solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N al residuo (hasta pH 9) y se agrega acetato de etilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. El precipitado luego se filtra, se lava con acetato de etilo y se seca bajo alto vacío durante la noche. Esto da 9.01 g del compuesto objetivo (48% en teoría).

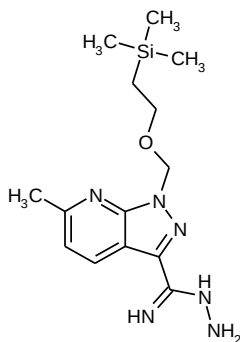
LC-MS (Método 1): $R_t = 0.74$ min

MS (ESIpos): $m/z = 306$ (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -0.10 (s, 9H), 0.81-0.88 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.58-3.67 (m, 2H), 5.79 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.87 (br.s., 3H).

Ejemplo 28A

6-Metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidohidrazida



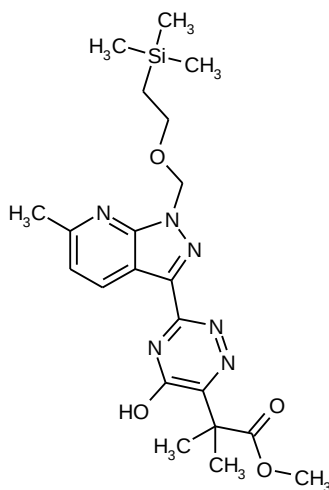
Se cargan inicialmente 9.33 g (25.52 mmol) de 6-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidamida acetato del Ejemplo 27A en 120 ml de etanol, y se agregan 14.3 ml (102.08 mmol) de trietilamina y 1.55 ml (25.52 mmol) de hidrato de hidrazina (80%) a 0° C. La mezcla de reacción se agita a 0° C durante 10 min y luego durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agrega a 550 ml de a 10% de solución acuosa de concentración de cloruro de sodio y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan una vez con 10% de solución acuosa de concentración de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en un evaporador giratorio a temperatura ambiente. El residuo se seca bajo alto vacío. Esto da 8.41 g (97% en teoría; pureza 94%) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $R_t = 0.75$ min

MS (ESIpos): $m/z = 321$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 29A

5 2-[5-hidroxi-3-(6-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-1,2,4-triazin-6-il]-2-metilpropanoato de metilo



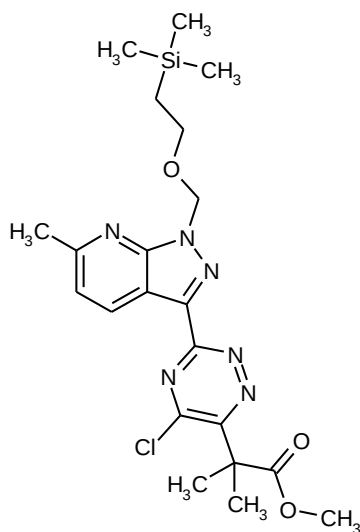
10 Se cargan inicialmente 6.54 g (34.73 mmol) de dimetil 2,2-dimetil-3-oxobutanodioato (descrito en C. J. A. Daley et al. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124(14), 3680-3691) en 230 ml de etanol y se calienta hasta reflujo. Luego se agregan poco a poco 7.42 g (23.15 mmol) de 6-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidohidrazida del Ejemplo 28A. La mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante la noche. Después de enfriar, un precipitado se filtra y se lava con un poco de etanol. El filtrado se concentra y se seca bajo alto vacío. Esto da el compuesto del título (crudo) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 LC-MS (Método 1): $R_t = 1.24$ min

MS (ESIpos): $m/z = 459$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 30A

2-[5-cloro-3-(6-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-1,2,4-triazin-6-il]-2-metilpropanoato de metilo



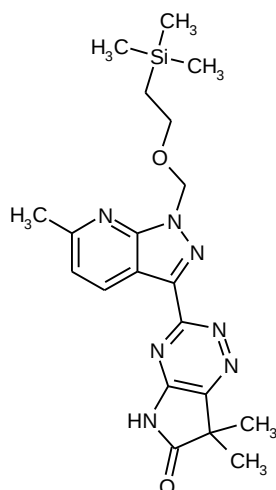
- Se agregan 22 ml de tetrahidrotiofeno 1,1-dióxido (sulfolano) y 11 ml de oxicloruro de fósforo a 10.62 g (23.15 mmol) de 2-[5-hidroxi-3-(6-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-1,2,4-triazin-6-il]-2-metilpropanoato de metilo del Ejemplo 29A. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 60 h y luego se utiliza directamente para la reacción posterior.

LC-MS (Método 1): $R_t = 1.43$ min

MS (Elpos): $m/z = 477$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 31A

- 7,7-Dimetil-3-(6-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrollo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



- La solución de reacción de 2-[5-cloro-3-(6-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-1,2,4-triazin-6-il]-2-metilpropanoato de metilo del Ejemplo 30A se diluye con 78 ml de acetonitrilo seco y luego se agrega lentamente en forma de gotas a 33% de solución acuosa de amoníaco de concentración (245 ml) se enfría a 0°C , con la temperatura interna que se mantiene entre 0 - 12°C . La mezcla luego se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción de dos fases se libera del solvente en un evaporador giratorio. La mezcla luego se extrae tres veces con acetato de

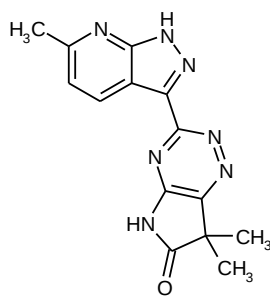
etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentran, se agregan 800 ml de éter de dietilo al residuo y la mezcla se lava tres veces con agua (200 ml, 400 ml, 200 ml) y una vez con solución acuosa de cloruro de sodio, se concentra y se seca bajo alto vacío. Se agrega diclorometano al residuo y la mezcla se filtra. El filtrado se aplica a una columna de gel de sílice y se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (fase móvil: gradiente de diclorometano/acetato de etilo). Esto da 4.05 g del compuesto objetivo (36% en teoría; pureza 88%).

LC-MS (Método 1): $R_t = 1.15$ min

MS (Elpos): $m/z = 426$ $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 32A

7,7-Dimetil-3-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



Se cargan inicialmente 3.2 g (6.62 mmol; pureza 88%) de 7,7-dimetil-3-(6-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona del Ejemplo 31A en 14 ml de diclorometano y 14 ml de ácido trifluoroacético, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida a 30° C y el residuo se seca bajo alto vacío. Luego se agregan 33 ml de THF y 36.4 ml de una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida a 50° C, se agregan 50 ml de agua y la mezcla se vuelve a concentrar. El residuo se disuelve en 70 ml de agua y se extrae tres veces con diclorometano. La fase acuosa se acidifica a pH 6 con ácido clorhídrico acuoso concentrado y se satura con cloruro de sodio. La mezcla se extrae cinco veces con 2-metiltetrahidrofurano y las fases orgánicas combinadas se concentran en un evaporador giratorio. El residuo se extrae con dos porciones (100 ml y 50 ml) de metil tert-butil éter y se filtra. El residuo de filtro se seca bajo alto vacío. Esto da 1.20 g (55 % en teoría; pureza aproximadamente 90%) del compuesto del título.

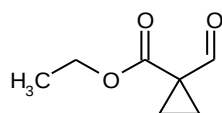
LC-MS (Método 1): $R_t = 0.67$ min

MS (ESIpos): $m/z = 296$ $(M+H)^+$

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.46 (s, 6H); 2.63 (s, 3H), 7.27 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 12.17 (br.s, 1H), 14.05 (br. s, 1H).

Ejemplo 33A

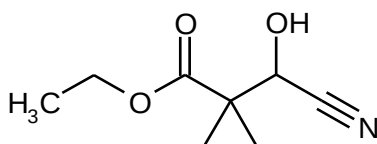
1-formilciclopropanocarboxilato de etilo



- En un matraz de tres cuellos ajustado con termómetro, embudo de goteo y escape de gas, 7.39 g (58.19 mmol) de cloruro de oxalilo se cargan inicialmente en 116 ml de diclorometano abs. a -78° C. 9.08 g (116.38 mmol) de dimetil sulfóxido, disuelto en 8 ml de diclorometano abs., luego se agregan lentamente en forma de gotas (cuidado: evolución intensa de gas), con la temperatura interna que se mantiene entre -70° C y -78° C. La mezcla de reacción se agita a -78° C durante otros 5 min. Luego se agrega lentamente en forma de gotas 7.63 g (52.90 mmol) de etil 1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato (descrito en M. H. Parker et al. Publicación de Solicitud de Patente Estadounidense, 20120053146), disuelto en 196 ml de diclorometano abs., con la temperatura interna que se mantiene entre -70° C y -78° C. La mezcla de reacción se agita a -78° C durante otros 10 min. Luego se agregan lentamente en forma de gotas 26.72 g (264.51 mmol) de trietilamina, con la temperatura interna que se mantiene entre -70° C y -78° C. La mezcla de reacción se agita a -78° C durante otros 10 min y luego se calienta a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluye con 700 ml de metil tert-butil éter, el precipitado se filtra y el filtrado se concentra a 30° C y 100 mbar. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea (fase móvil: diclorometano). Esto da 7.30 g (97% en teoría, pureza aproximadamente 95% de acuerdo con RMN) del compuesto del título.
- ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.32 (t, 3H), 1.58-1.63 (m, 2H), 1.65-1.70 (m, 2H), 4.28 (q, 2H), 10.41 (s, 1H).

Ejemplo 34A

Etil 1-[ciano(hidroxi)metil]ciclopropanocarboxilato

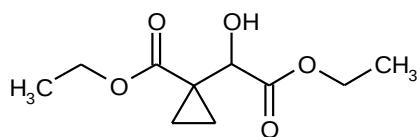


- Se cargan inicialmente 7.30 g (51.35 mmol) de etil 1-formilciclopropanocarboxilato del Ejemplo 33A y 3.16 g (59.06 mmol) de cloruro de amonio en 9 ml de agua y 9 ml de éter de dietilo a 0° C. Una solución de 2.52 g (51.35 mmol) de cianuro de sodio en 6.4 ml de agua se agrega en forma de gotas a 0° C, con temperatura de la mezcla de reacción que se mantiene por debajo de +10° C en todo momento. La mezcla se agita a 0° C durante otros 20 min y luego se separan las fases. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida a temperatura ambiente y 100 mbar. Esto da 8.99 g (104% en teoría; pureza aproximadamente 95% de acuerdo con RMN) del compuesto del título, que se utilizan para la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.04-1.11 (m, 1H), 1.15-1.22 (m, 1H), 1.29 (t, 3H), 1.39-1.46 (m, 1H), 1.47-1.53 (m, 1H), 4.16 (br. s, 1H), 4.24 (q, 2H).

Ejemplo 35A

1-(2-etoxi-1-hidroxi-2-oxoetil)ciclopropanocarboxilato de etilo

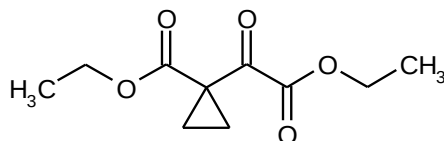


La reacción se lleva a cabo en forma análoga al método conocido a partir de la bibliografía (descrito en: A. de Meijere et al., Eur. J. Org. Chem. 2004, 3669-3678). Aparato: matraz de tres cuellos con termómetro, septo con cánula de escape de gas, tubo de entrada de gas. Una corriente gentil de cloruro de hidrógeno se pasa a través del aparato. El matraz de reacción se enfría a -20° C (temperatura de baño). Se disuelven 8.69 g (51.35 mmol) de etil 1-[ciano(hidroxi)metil]ciclopropanocarboxilato del Ejemplo 34A en 26 ml de etanol seco y se agrega lentamente en forma de gotas bajo una corriente de hidrógeno cloruro. La temperatura de la mezcla de reacción en el matraz se mantiene por debajo de -10° C en todo momento. Después que ha finalizado la adición, la mezcla de reacción se satura con cloruro de hidrógeno a -20° C (aproximadamente 10 min), el baño de enfriamiento se retira y la mezcla luego se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra a temperatura ambiente (hasta 7-8 mbar), se agregan 28 ml de agua helada al residuo (12.4 g de sólido) a 0° C y la mezcla se agita inicialmente a 0° C durante 30 min y luego a temperatura de ambiente durante la noche. Se agrega 70 ml de acetato de etilo, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 min y las fases se separan posteriormente. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secan sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida a temperatura ambiente y 30 mbar. Esto da 10.46 g (94% en teoría; pureza aproximadamente 90% de acuerdo con RMN) del compuesto del título, que se utiliza para la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.00-1.07 (m, 1H), 1.10-1.18 (m, 1H), 1.18-1.33 (m, 6H), 1.33-1.44 (m, 2H), 3.42 (br. d, 1H), 3.57 (br. d, 1H), 4.07-4.20 (m, 2H), 4.20-4.34 (m, 2H).

Ejemplo 36A

1-[etoxi(oxo)acetil]ciclopropanocarboxilato de etilo



Se cargan inicialmente 10.46 g (48.37 mmol) de etil 1-(2-etoxi-1-hidroxi-2-oxoetil)ciclopropanocarboxilato del Ejemplo 35A en 300 ml de éter de dietilo abs., y se agregan 24.19 g (278.21 mmol) de dióxido de manganeso activado (Fluka). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción luego se filtra con succión a través de Celite® y el residuo de filtro se lava con éter de dietilo. El filtrado se concentra en un evaporador giratorio a temperatura ambiente y 70 mbar. Esto da 7.42 g (72% en teoría; pureza 95% de acuerdo con RMN) del compuesto del título.

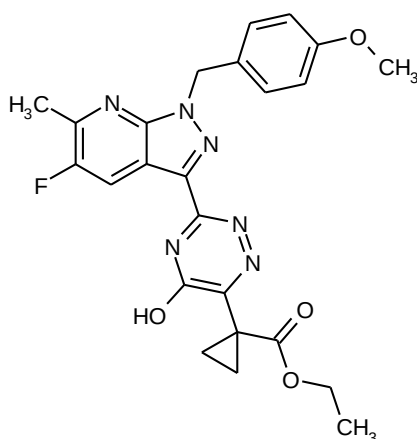
GC-MS (Método 8): R_t = 3.87 min

MS (Elpos): m/z = 141 (M-73)⁺

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.25 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.62-1.67 (m, 2H), 1.68-1.73 (m, 2H), 4.20 (q, 2H), 4.36 (q, 2H).

Ejemplo 37A

5 1-{3-[5-fluoro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}ciclopropanocarboxilato de etilo

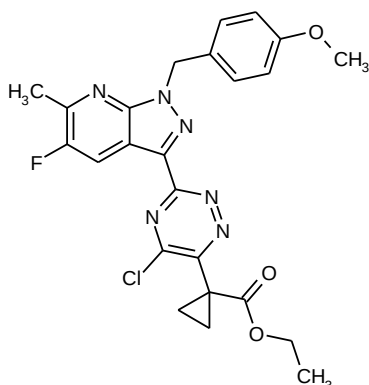


La reacción se lleva a cabo en forma análoga al Ejemplo 41A.

Se carga inicialmente 1-[etoxi(oxo)acetil]ciclopropanocarboxilato de etilo (2.1 equivalentes) del Ejemplo 36A en etanol (concentración aproximadamente 0.2 moles) y se calienta hasta reflujo. Se suspende 5-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidohidrazida (1 equivalente) del Ejemplo 20A, en una mezcla de ácido acético/etanol (relación 1/4.6 por volumen; luego se agrega poco a poco 20 equivalentes de ácido acético; concentración de 5-fluoro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidohidrazida aproximadamente 0.2 moles). La mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentra en un evaporador giratorio. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con la adición de 0.05% de ácido fórmico o 0.1% de TFA).

Ejemplo 38A

20 1-{5-cloro-3-[5-fluoro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-6-il}ciclopropanocarboxilato de etilo

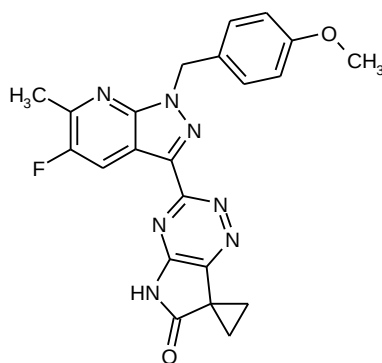


La reacción se lleva a cabo en forma análoga al Ejemplo 42A.

- Se agregan a 0° C, tetrahidrotiofeno 1,1-dióxido (sulfolano) (concentración aproximadamente 0.1-0.2 moles) y cloruro de fosforilo (50 equivalentes) a etil 1-{3-[5-fluoro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-il}ciclopropanocarboxilato (1 equivalente) del Ejemplo 37A. La mezcla de reacción se trata con ultrasonido hasta que todos los materiales de partida se disuelven y luego se agita a 0° C durante 5 min. La mezcla de reacción luego se agita a +10° C durante 2 h y se utiliza directamente para la reacción posterior.

Ejemplo 39A

- 3'-[5-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]spiro[ciclopropano-1,7'-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-ona

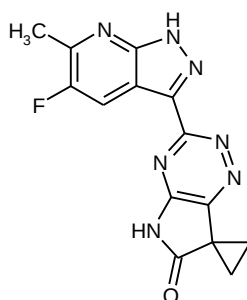


La reacción se lleva a cabo en forma análoga al Ejemplo 43A.

- La solución de reacción de 1-{5-cloro-3-[5-fluoro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-6-il}ciclopropanocarboxilato de etilo del Ejemplo 38A se diluye con acetonitrilo seco (concentración aproximadamente 0.01-0.05 moles) y luego se agrega lentamente en forma de gotas a 33% de solución acuosa de amoníaco de concentración se enfría a 0° C (72 ml de esta solución de amoníaco por 1 mmol de 1-{5-cloro-3-[5-fluoro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-6-il}ciclopropanocarboxilato) de etilo, con la temperatura interna que se mantiene entre 0-12° C (fuertemente exotérmica). La mezcla luego se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 h. La mezcla de reacción se concentra en un evaporador giratorio. Se agrega agua al residuo y la mezcla se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secan sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante HPLC preparativo (Columna RP18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con la adición de 0.05% de ácido fórmico o 0.1% de TFA). Las fracciones del producto obtenidas se ponen en diclorometano y se lavan dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran.

Ejemplo 40A

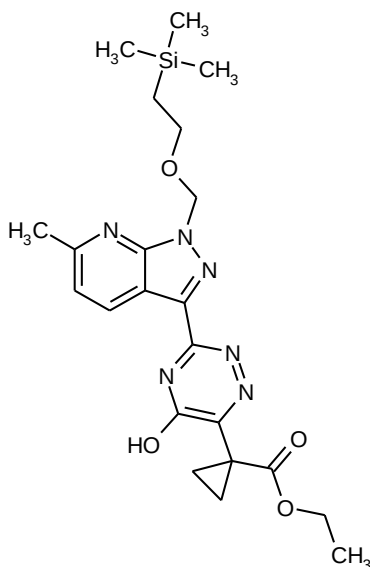
3'-(5-Fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)spiro[ciclopropano-1,7'-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-ona



Se carga inicialmente 3'-[5-Fluoro-1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]spiro[ciclopropano-1,7'-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-ona del Ejemplo 39A (1 equivalente) en acetonitrilo/agua (2/1) (concentración aproximadamente 0.05 moles), se
 5 agrega nitrato de amonio y cerio (IV) (4 equivalentes) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Se agrega agua a la mezcla de reacción y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h y luego se filtra, se lava con agua y se seca bajo alto vacío.

Ejemplo 41A

10 1-[5-hidroxi-3-(6-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-1,2,4-triazin-6-il]ciclopropanocarboxilato de etilo



Se calientan 681 mg (3.18 mmol) de 1-[etoxi(oxo)acetil]ciclopropanocarboxilato de etilo del Ejemplo 36A en 16 ml de etanol hasta reflujo. Luego se agrega poco a poco 485 mg
 15 (1.51 mmol) de 6-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carboximidohidrazida del Ejemplo 28A, se suspende en una mezcla de 1.73 ml (30.27 mmol) de ácido acético y 8 ml de etanol. La mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentra en un evaporador giratorio. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo (RP-C18, fase móvil:
 20 gradiente de acetonitrilo/agua con la adición de 0.05% de ácido fórmico). Esto da 127 mg del compuesto del título (15% en teoría; pureza 86%).

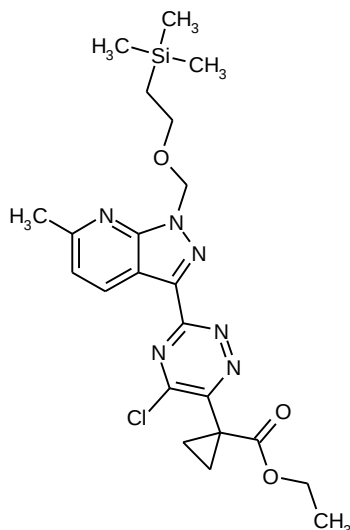
LC-MS (Método 1): $R_t = 1.18$ min

MS (ESIpos): $m/z = 471$ (M+H)⁺

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = -0.13- -0.08 (m, 9H), 0.83-0.88 (m, 2H), 1.11 (t, 3H), 1.32 (br. s, 2H), 1.41-1.45 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 3.67 (t, 2H), 4.06 (q, 2H), 5.88 (s, 2H), 7.40 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 14.40 (br. s, 1H).

Ejemplo 42A

- 5 1-[5-cloro-3-(6-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-1,2,4-triazin-6-il]ciclopropanocarboxilato de etilo



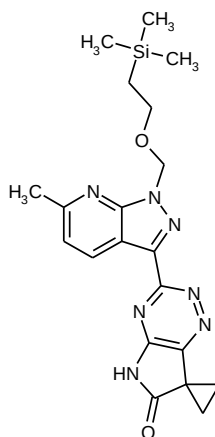
- 10 Se agregan a 0° C, 2.5 ml de tetrahidrotiofeno 1,1-dióxido (sulfolano) y 1.27 ml de cloruro de fosforilo a 127 mg (0.23 mmol, pureza 86%) de 1-[5-hidroxi-3-(6-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-1,2,4-triazin-6-il]ciclopropanocarboxilato de etilo del Ejemplo 41A. La mezcla de reacción se trata con ultrasonido hasta que todos los materiales de partida se han disuelto y luego se agita a 0° C durante 5 min. La mezcla de reacción luego se agita a +10° C durante 90 min y se utiliza directamente para la reacción posterior.

- 15 LC-MS (Método 1): R_t = 1.43 min

MS (ESIpos): m/z = 489 (M+H) $^+$

Ejemplo 43A

3'-(6-Metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)spiro[ciclopropano-1,7'-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-ona



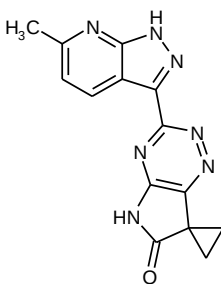
La solución de reacción de 1-[5-cloro-3-(6-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-1,2,4-triazin-6-il]ciclopropanocarboxilato de etilo del Ejemplo 42A se diluye con 30 ml de acetonitrilo seco y luego se agrega lentamente en forma de gotas a 33% de solución acuosa de amoníaco de concentración (41 ml) se enfría a 0° C, con la temperatura interna que se mantiene entre 0-12° C. La mezcla luego se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 h. La mezcla de reacción se concentra en un evaporador giratorio. Se agrega agua al residuo y la mezcla se extrae tres veces con metil tert-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con agua y una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secan sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se utiliza para la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (Método 4): $R_t = 3.42$ min

MS (EIpos): $m/z = 424$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 44A

3'-(6-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)spiro[ciclopropano-1,7'-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-ona



El producto crudo 3'-(6-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)spiro[ciclopropano-1,7'-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-ona del Ejemplo 43A se carga inicialmente en 13 ml de diclorometano y 13 ml de ácido trifluoroacético, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida a 30° C. El residuo se concentra dos veces a partir de dioxano y una vez a partir de tolueno bajo presión reducida a 30° C y luego se secan bajo alto vacío. Se agregan 5 ml de THF y 5 ml de 5% de solución acuosa de amoníaco de concentración, y la mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida a 30° C y el residuo se concentra dos veces a partir de

una mezcla de 5 ml de THF y 5 ml de 5% de solución acuosa de amoníaco de concentración bajo presión reducida a 30° C. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con la adición de 0.05% de ácido fórmico). Esto da 40 mg (46% en teoría; pureza aproximadamente 90% de acuerdo con RMN) del compuesto del título.

LC-MS (Método 1): $R_t = 0.65$ min

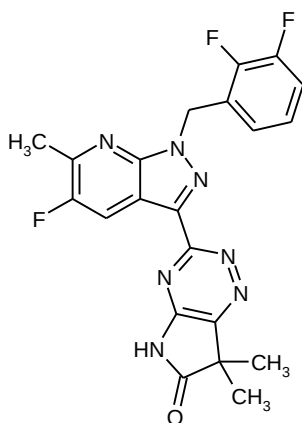
MS (ESIpos): $m/z = 294$ (M+H)⁺

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.82-1.86 (m, 2H), 1.96-2.00 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 7.26 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 12.31 (br. s, 1H), 14.02 (br. s, 1H).

10 Ejemplos de trabajo:

Ejemplo 1

3-[1-(2,3-Difluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



- 15 La solución de reacción de 2-{5-cloro-3-[1-(2,3-difluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo del Ejemplo 9A se diluye con 72 ml de acetonitrilo seco y luego se agrega lentamente en forma de gotas a 0° C a 109 ml de 33% de solución acuosa de amoníaco de concentración (fuertemente exotérmica). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche y
- 20 luego se concentra en un evaporador giratorio a 50° C. Se agregan 100 ml de agua y 150 ml de diclorometano al residuo y la mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 min. Las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae una vez con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran.
- 25 Se agregan 9.6 ml de dioxano abs. y 2.4 ml de ácido acético al producto crudo, y la mezcla se agita en un microondas a 100° C durante 8 h. La mezcla se concentra y el residuo se agita con agua durante 30 min. El sólido obtenido se filtra y se seca bajo alto vacío. Se agregan 5.5 ml de etanol al sólido. La suspensión se calienta a 50° C y se agregan 3.3 ml de diclorometano de tal manera que se obtiene una solución clara.
- 30 Después de enfriar a 0° C, una primera fracción del producto del compuesto objetivo se filtra como un sólido (241 mg). El filtrado se concentra, y se agregan 3 ml de etanol. La suspensión se calienta a 50° C y se agregan 1.5 ml de diclorometano de tal manera que se obtiene una solución clara. Después de enfriar a temperatura ambiente, una segunda

fracción del producto del compuesto objetivo se filtra como un sólido (127 mg). Las dos fracciones del producto se combinan y se liofilizan. Esto da 368 mg (52% en teoría; pureza 94%) del compuesto del título.

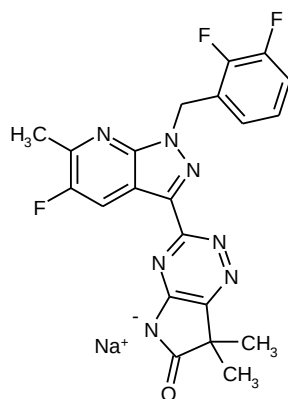
LC-MS (Método 2): $R_t = 3.35$ min

5 MS (Elpos): $m/z = 440$ $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 2.65 (d, 3H), 5.89 (s, 2H), 7.03-7.09 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 1H), 7.36-7.44 (m, 1H), 8.45 (d, 1H), 12.15 (br. s, 1H).

Ejemplo 2

10 3-[1-(2,3-difluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-6-oxo-6,7-dihidropirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-5-ida de sodio



15 Se disuelven 20 mg (0.046 mmol) de 3-[1-(2,3-difluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona del Ejemplo 1 en 0.1 ml de THF (se calienta gentilmente y luego se somete a sonicación brevemente), y se agrega 0.046 ml de una solución de hidróxido de sodio 1 N. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 min y luego a 50° C durante 5 min. La mezcla luego se concentra y el producto se seca bajo alto vacío. Esto da 20 mg (91% en teoría) del compuesto del título.

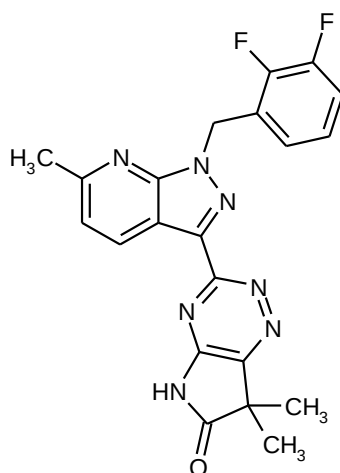
LC-MS (Método 1): $R_t = 1.09$ min

20 MS (Elpos): $m/z = 440$ $[M-Na+2H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.16 (s, 6H), 2.63 (d, 3H), 5.84 (s, 2H), 6.97-7.03 (m, 1H), 7.13-7.21 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 1H), 8.46 (d, 1H).

Ejemplo 3

25 3-[1-(2,3-Difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



La solución de reacción de 2-{5-cloro-3-[1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-1,2,4-triazin-6-il}-2-metilpropanoato de metilo del Ejemplo 16A se diluye con
 5 85 ml de acetonitrilo seco y luego se agrega lentamente en forma de gotas a 33% de solución acuosa de amoníaco de concentración (78 ml) se enfría a 0° C (fuertemente exotérmica; temperatura interna: 0-12° C). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La fase orgánica se separa y se concentra en un evaporador giratorio a aproximadamente 30 ml, y luego se agrega agua. La mezcla se trata en un
 10 baño ultrasónico durante 1.5 h. El sólido se filtra con succión, se lava con agua y un poco de acetonitrilo y se seca bajo alto vacío. El residuo se disuelve en DMF (unas pocas gotas) y diclorometano y se purifica mediante cromatografía instantánea (fase móvil: gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Las fracciones del producto se concentran y se agrega acetato de etilo y éter diisopropilo al residuo. El sólido se filtra con succión y se
 15 seca bajo alto vacío.

Debido a que el producto todavía contiene un poco de DMF, se purifica adicionalmente como sigue: se agrega etanol/ agua al producto crudo, la mezcla se agita a 90° C durante 30 min y se enfría en un baño de hielo y el producto se lava con etanol/agua y se
 20 seca bajo alto vacío. El sólido se disuelve en 60 ml de etanol bajo reflujo, se enfría y se concentra bajo presión reducida a aproximadamente 10 ml. Se agrega el filtrado de etanol/agua del primer experimento de extracción y 100 ml de agua. La mezcla luego se enfría brevemente en un baño de hielo y el sólido se filtra con succión, se lava con agua y un poco de agua/etanol y se seca bajo alto vacío durante la noche. Esto da 290 mg del compuesto objetivo (23% en teoría).

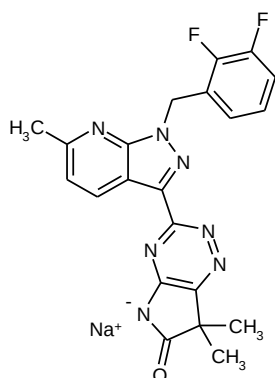
25 LC-MS (Método 1): $R_t = 1.05$ min

MS (Elpos): $m/z = 422$ $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 5.88 (s, 2H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 12.12 (br. s, 1H).

30 **Ejemplo 4**

3-[1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-6-oxo-6,7-dihidropirrol[2,3-e][1,2,4]triazin-5-ida de sodio



- Se disuelven 14.7 mg (0.035 mmol) de 3-[1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona del Ejemplo 3 en 0.2 ml de THF, y se agrega 0.035 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N.
- 5 La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 min y luego a 50° C durante 5 min. La mezcla luego se concentra y se seca bajo alto vacío. Esto da 15.4 mg (99.6% en teoría) del compuesto del título.

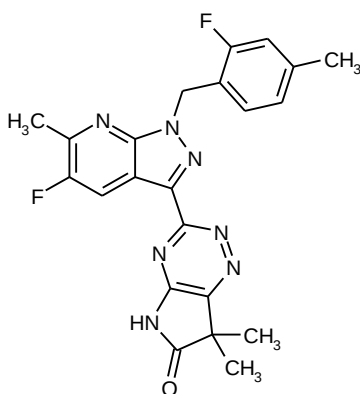
LC-MS (Método 1): $R_t = 1.05$ min

MS (Elpos): $m/z = 422$ $[M-Na+2H]^+$.

- 10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.15 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 5.82 (s, 2H), 6.91-6.98 (m, 1H), 7.11-7.19 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.33-7.43 (m, 1H), 8.71 (d, 1H).

Ejemplo 5

3-[5-Fluoro-1-(2-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



- 15 Se cargan inicialmente 80 mg (0.255 mmol) de 3-(5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona del Ejemplo 24A en 2.7 ml de DMF y se calienta a 80° C. Se agregan 333 mg (1.02 mmol) de carbonato de cesio a la mezcla. Luego se agregan 40 mg (0.19 mmol) de 1-(bromometil)-2-fluoro-4-metilbenceno, disuelto en 0.27 ml de DMF, en 10 porciones durante un periodo de 10 min
- 20 a la mezcla de reacción a 80° C, con aproximadamente 1 min de agitación a 80° C entre las adiciones individuales. La mezcla luego se agita a 80° C durante 10 min. La mezcla luego se diluye con acetato de etilo y se lava dos veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El producto crudo se disuelve en
- 25 diclorometano/metanol/solución 1 N de amoniaco en metanol (2/2/1) y se purifica

mediante cromatografía de capa delgada (fase móvil: diclorometano/metanol = 40/1). Esto da 7 mg del compuesto objetivo (6% en teoría; pureza 98%).

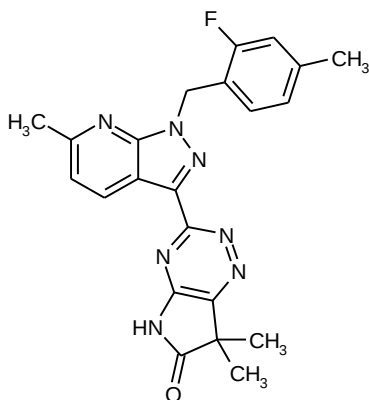
LC-MS (Método 1): $R_t = 1.17$ min

MS (Elpos): $m/z = 436$ $[M+H]^+$.

- 5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.44 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.65 (d, 3H), 5.77 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 12.14 (br. s, 1H).

Ejemplo 6

3-[1-(2-Fluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrólo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



10

- Se cargan inicialmente 100 mg (0.31 mmol, pureza 90%) de 7,7-dimetil-3-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrólo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona del Ejemplo 32A en 3.2 ml de DMF y se calienta a 80° C. Se agregan 397 mg (1.22 mmol) de carbonato de cesio a la mezcla. Luego se agregan 54 mg (0.26 mmol) de 1-(bromometil)-2-fluoro-4-metilbenceno, disuelto en 0.32 ml de DMF, en 10 porciones durante un periodo de 10 min a la mezcla de reacción a 80° C, con aproximadamente 1 min de agitación a 80° C entre las adiciones individuales. La mezcla luego se agita a 80° C durante 10 min. La mezcla luego se enfría, y se agregan agua y 0.5 ml de ácido fórmico. El precipitado resultante se filtra y se lava con acetonitrilo y el filtrado se purifica mediante HPLC preparativo (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con la adición de 0.05% de ácido fórmico). Esto da 20 mg del compuesto objetivo (16% en teoría).

20

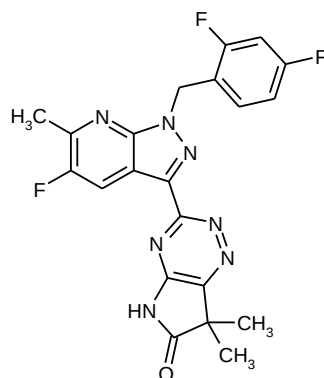
LC-MS (Método 1): $R_t = 1.06$ min

MS (Elpos): $m/z = 418$ $[M+H]^+$.

- 25 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 5.77 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 12.13 (br. s, 1H).

Ejemplo 7

3-[1-(2,4-Difluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrólo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



Se cargan inicialmente 80 mg (0.255 mmol) de 3-(5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrólo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona del Ejemplo 24A en 2.7 ml de DMF y se calienta a 80° C. Se agregan 333 mg (1.02 mmol) de carbonato de cesio a la mezcla. Luego se agregan 40.5 mg (0.19 mmol) de 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno, disuelto en 0.27 ml de DMF, en 10 porciones durante un periodo de 10 min a la mezcla de reacción a 80° C, con aproximadamente 1 min de agitación a 80° C entre las adiciones individuales. La mezcla luego se agita a 80° C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava dos veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El producto crudo se disuelve en diclorometano/metanol/solución 1 N de amoníaco en metanol (2/2/1) y se purifica mediante cromatografía de capa delgada (fase móvil: diclorometano/metanol = 40/1). Esto da 17 mg del compuesto objetivo (15% en teoría).

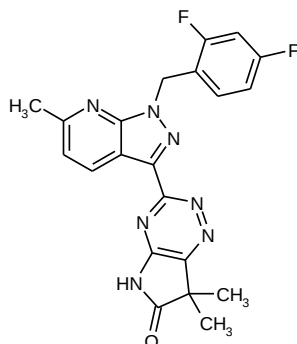
LC-MS (Método 1): R_t = 1.13 min

MS (Elpos): m/z = 440 $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.43 (s, 6H), 2.65 (d, 3H), 5.80 (s, 2H), 7.04 – 7.10 (m, 1H), 7.25 – 7.31 (m, 1H), 7.32 – 7.39 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 12.15 (br. s, 1H).

Ejemplo 8

3-[1-(2,4-Difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrólo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



Se cargan inicialmente 100 mg (0.31 mmol, pureza 90%) de 7,7-dimetil-3-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrólo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona del Ejemplo 32A en 3.2 ml de DMF y se calienta a 80° C. se agregan 397 mg (1.22 mmol) de carbonato de cesio a la mezcla. Luego se agregan 55 mg (0.26 mmol) de 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno, disuelto en 0.32 ml de DMF, en 10 porciones durante un periodo de 10

min a la mezcla de reacción a 80° C, con aproximadamente 1 min de agitación a 80° C entre las adiciones individuales. La mezcla luego se agita a 80° C durante 10 min. La mezcla de reacción se enfría, y se agregan agua y 0.5 ml de ácido fórmico. El precipitado resultante se filtra y se lava con acetonitrilo y el filtrado se purifica mediante HPLC preparativo (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con la adición de 0.05% de ácido fórmico). Esto da 29 mg del compuesto objetivo (22% en teoría).

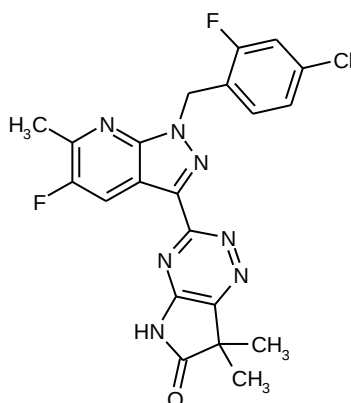
LC-MS (Método 1): $R_t = 1.02$ min

MS (Elpos): $m/z = 422$ $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.44 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 5.80 (s, 2H), 7.03-7.10 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 12.16 (br. s, 1H).

Ejemplo 9

3-[1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



Se cargan inicialmente 80 mg (0.255 mmol) de 3-(5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona del Ejemplo 24A en 2.7 ml de DMF y se calienta a 80° C. Se agregan 333 mg (1.02 mmol) de carbonato de cesio a la mezcla. Luego se agregan 44 mg (0.19 mmol) de 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno, disuelto en 0.27 ml de DMF, en 10 porciones durante un periodo de 10 min a la mezcla de reacción a 80° C, con aproximadamente 1 min de agitación a 80° C entre las adiciones individuales. La mezcla luego se agita a 80° C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava dos veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El producto crudo se disuelve en diclorometano/metanol/solución 1 N de amoníaco en metanol (2/2/1) y se purifica mediante cromatografía de capa delgada (fase móvil: diclorometano/metanol = 40/1). Esto da 24 mg del compuesto objetivo (21% en teoría).

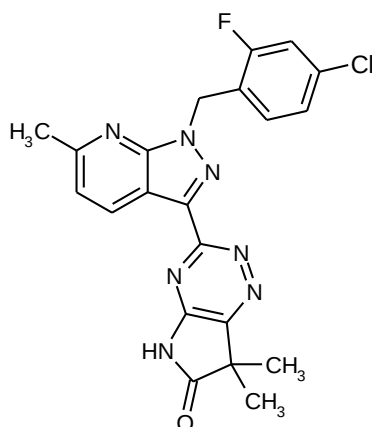
LC-MS (Método 1): $R_t = 1.19$ min

MS (Elpos): $m/z = 456$ $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 2.65 (d, 3H), 5.82 (s, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.46-7.50 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 12.16 (br. s, 1H).

Ejemplo 10

3-[1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



- 5 Se cargan inicialmente 100 mg (0.34 mmol; pureza 90%) de 7,7-dimetil-3-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona del Ejemplo 32A en 3.2 ml de DMF y se calienta a 80° C. Se agregan 441 mg (1.36 mmol) de carbonato de cesio a la mezcla. Luego se agregan 64 mg (0.29 mmol) de 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno, disuelto en 0.32 ml de DMF, en 10 porciones durante un periodo de 10 min a la mezcla de reacción a 80° C, con aproximadamente 1 min de agitación a 80° C entre las adiciones individuales. La mezcla luego se agita a 80° C durante 10 min. La mezcla de reacción se enfría, y se agregan agua y 0.5 ml de ácido fórmico. El precipitado resultante se filtra y se lava con acetonitrilo y el filtrado se purifica mediante HPLC preparativo (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con la adición de 0.05% de ácido fórmico). Esto da 30 mg del compuesto objetivo (21% en teoría).

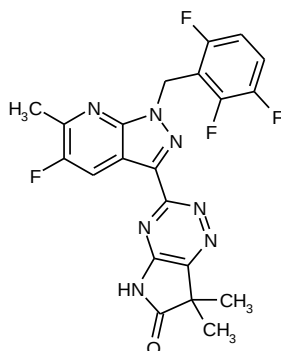
LC-MS (Método 1): $R_t = 1.08$ min

MS (Elpos): $m/z = 438$ $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 5.81 (s, 2H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 12.13 (br. s, 1H).

20 Ejemplo 11

3-[5-Fluoro-6-metil-1-(2,3,6-trifluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



Se cargan inicialmente 80 mg (0.255 mmol) de 3-(5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona del Ejemplo 24A en 2.7 ml de DMF y se calienta a 80° C. Se agregan 333 mg (1.02 mmol) de carbonato de cesio a la mezcla. Luego se agregan 44.4 mg (0.19 mmol) de 2-(bromometil)-1,3,4-trifluorobenceno, disuelto en 0.27 ml de DMF, en 10 porciones durante un periodo de 10 min a la mezcla de reacción a 80° C, con aproximadamente 1 min de agitación a 80° C entre las adiciones individuales. La mezcla luego se agita a 80° C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava dos veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de capa delgada (fase móvil: diclorometano/metanol = 40/1). Esto da 33 mg del compuesto objetivo (28% en teoría).

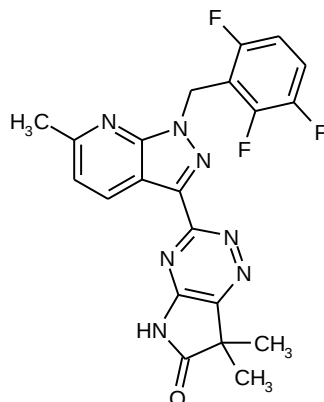
LC-MS (Método 1): $R_t = 1.09$ min

MS (Elpos): $m/z = 458$ $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.44 (s, 6H), 2.66 (d, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.16-7.24 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 12.14 (br. s, 1H).

Ejemplo 12

7,7-Dimetil-3-[6-metil-1-(2,3,6-trifluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



Se cargan inicialmente 100 mg (0.27 mmol; pureza 90%) de 7,7-dimetil-3-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona del Ejemplo 32A en 2.8 ml de DMF y se calienta a 80° C. Se agregan 353 mg (1.08 mmol) de carbonato de cesio a la mezcla. Luego se agregan 56 mg (0.24 mmol) de 2-(bromometil)-1,3,4-trifluorobenceno, disuelto en 0.28 ml de DMF, en 10 porciones durante un periodo de 10 min a la mezcla de reacción a 80° C, con aproximadamente 1 min de agitación a 80° C entre las adiciones individuales. La mezcla luego se agita a 80° C durante 10 min. La mezcla de reacción se enfría, se agregan agua y 0.5 ml de ácido fórmico y el producto se purifica mediante HPLC preparativo (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con la adición de 0.05% de ácido fórmico). Esto da 38 mg del compuesto objetivo (32% en teoría).

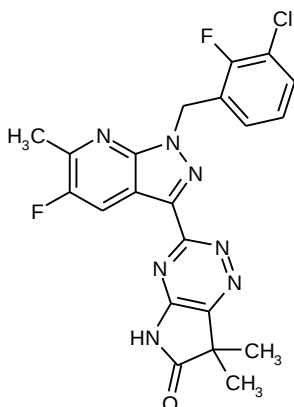
LC-MS (Método 1): $R_t = 1.02$ min

MS (Elpos): $m/z = 440$ $[M+H]^+$.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.44 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.50-7.58 (m, 1H), 8.69 (d, 1H), 12.13 (br. s, 1H).

Ejemplo 13

5 3-[1-(3-Cloro-2-fluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



Se cargan inicialmente 80 mg (0.255 mmol) de 3-(5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona del Ejemplo 24A en 2.7 ml de DMF y se calienta a 80° C. Se agregan 333 mg (1.02 mmol) de carbonato de cesio a la mezcla. Luego se agregan 44.6 mg (0.19 mmol) de 1-(bromometil)-3-cloro-2-fluorobenceno, disuelto en 0.27 ml de DMF, en 10 porciones durante un periodo de 10 min a la mezcla de reacción a 80° C, con aproximadamente 1 min de agitación a 80° C entre las adiciones individuales. La mezcla luego se agita a 80° C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava dos veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de capa delgada (fase móvil: diclorometano/metanol = 40/1). Esto da 26 mg del compuesto objetivo (21% en teoría).

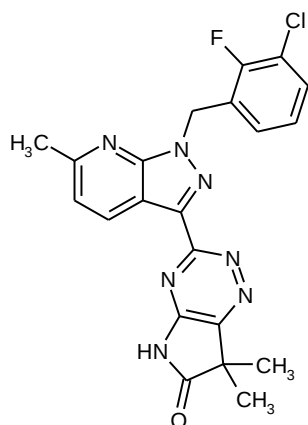
LC-MS (Método 1): R_t = 1.15 min

MS (Elpos): m/z = 456 [M+H]⁺.

20 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.44 (s, 6H), 2.65 (d, 3H), 5.88 (s, 2H), 7.18 – 7.26 (m, 2H), 7.53 – 7.58 (m, 1H), 8.45 (d, 1H), 12.14 (br. s, 1H).

Ejemplo 14

3-[1-(3-Cloro-2-fluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



- Se cargan inicialmente 100 mg (0.31 mmol, pureza 90%) de 7,7-dimetil-3-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona del Ejemplo 32A en 3.2 ml de DMF y se calienta a 80° C. Se agregan 397 mg (1.22 mmol) de carbonato de cesio a la mezcla. Luego se agregan 60 mg (0.26 mmol) de 1-(bromometil)-3-cloro-2-fluorobenceno, disuelto en 0.32 ml de DMF, en 10 porciones durante un periodo de 10 min a la mezcla de reacción a 80° C, con aproximadamente 1 min de agitación a 80° C entre las adiciones individuales. La mezcla luego se agita a 80° C durante 10 min. La mezcla de reacción se enfría, y se agregan agua y 0.5 ml de ácido fórmico. El precipitado resultante se filtra y se lava con acetonitrilo y el filtrado se purifica mediante HLPC preparativo (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con la adición de 0.05% de ácido fórmico). Esto da 33 mg del compuesto objetivo (25% en teoría).

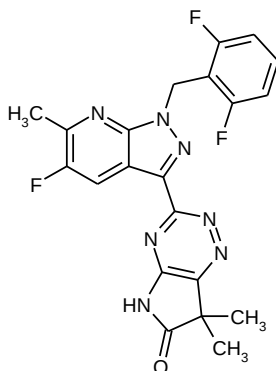
LC-MS (Método 1): $R_t = 1.10$ min

MS (Elpos): $m/z = 438$ $[M+H]^+$.

- ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.44 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.52-7.59 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 12.16 (br. s, 1H).

Ejemplo 15

3-[1-(2,6-Difluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



20

Se cargan inicialmente 50 mg (0.16 mmol) de 3-(5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona del Ejemplo 24A en 0.5 ml de DMF, 156 mg (0.48 mmol) de carbonato de cesio y se agregan 25.5 mg (0.12 mmol) de bromuro 2,6-difluorobencilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h.

Se agregan otros 6.6 mg (0.032 mmol) de bromuro 2,6-difluorobencilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 0.5 h. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava dos veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de capa delgada (fase móvil: diclorometano/metanol = 40/1). Esto da 10.4 mg del compuesto objetivo (15% en teoría).

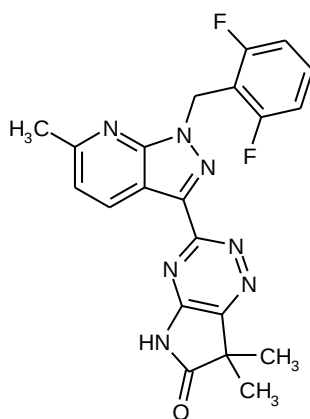
LC-MS (Método 1): $R_t = 1.10$ min

MS (Elpos): $m/z = 440$ $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.44 (s, 6H), 2.67 (d, 3H), 5.82 (s, 2H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 1H), 8.41 (d, 1H), 12.14 (br. s, 1H).

Ejemplo 16

3-[1-(2,6-Difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



Se cargan inicialmente 100 mg (0.34 mmol; pureza 90%) de 7,7-dimetil-3-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona del Ejemplo 32A en 3.2 ml de DMF y se calienta a 80° C. Se agregan 441 mg (1.36 mmol) de carbonato de cesio a la mezcla. Luego se agregan 60 mg (0.29 mmol) de 2-(bromometil)-1,3-difluorobenceno, disuelto en 0.32 ml de DMF, en 10 porciones durante un periodo de 10 min a la mezcla de reacción a 80° C, con aproximadamente 1 min de agitación a 80° C entre las adiciones individuales. La mezcla luego se agita a 80° C durante 10 min. La mezcla de reacción se enfría, y se agregan agua y 0.5 ml de ácido fórmico. El precipitado resultante se filtra y se lava con acetonitrilo y el filtrado se purifica mediante HPLC preparativo (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con la adición de 0.05% de ácido fórmico). Esto da 43 mg del compuesto objetivo (29% en teoría).

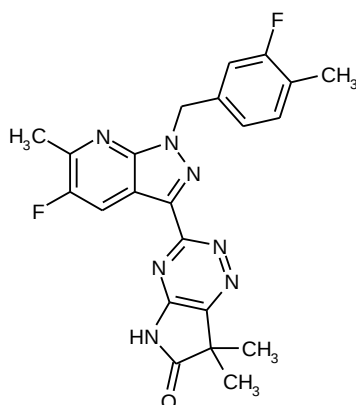
LC-MS (Método 1): $R_t = 1.00$ min

MS (Elpos): $m/z = 422$ $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.43 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 5.81 (s, 2H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.43-7.51 (m, 1H), 8.69 (d, 1H), 12.12 (br. s, 1H).

Ejemplo 17

3-[5-Fluoro-1-(3-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



- 5 Se cargan inicialmente 80 mg (0.255 mmol) de 3-(5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona del Ejemplo 24A en 2.7 ml de DMF y se calienta a 80° C. Se agregan 333 mg (1.02 mmol) de carbonato de cesio a la mezcla. Luego se agregan 38.9 mg (0.19 mmol) de 4-(bromometil)-2-fluoro-1-metilbenceno, disuelto en 0.27 ml de DMF, en 10 porciones durante un periodo de 10 min a la mezcla de reacción a 80° C, con aproximadamente 1 min de agitación a 80° C entre las adiciones individuales. La mezcla luego se agita a 80° C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava dos veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de capa delgada (fase móvil: diclorometano/metanol = 40/1). Esto da 27 mg del compuesto objetivo (22% en teoría, pureza 92%).

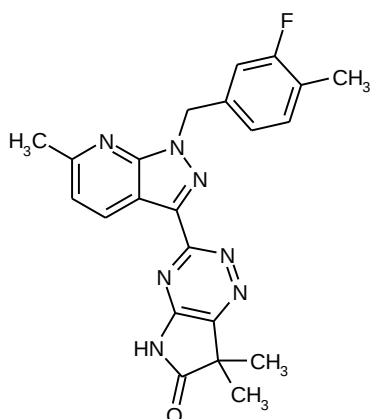
LC-MS (Método 1): $R_t = 1.17$ min

MS (Elpos): $m/z = 436$ $[M+H]^+$.

- 20 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 2.16 -2.20 (m, 3H), 2.65 (d, 3H), 5.76 (s, 2H), 6.99 – 7.03 (m, 1H), 7.04 – 7.09 (m, 1H), 7.23 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 12.14 (br. s, 1H).

Ejemplo 18

3-[1-(3-Fluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



Se cargan inicialmente 40 mg (0.135 mmol) de 7,7-dimetil-3-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona del Ejemplo 32A en 1.3 ml de DMF y se calienta a 80° C. Se agregan 221 mg (0.677 mmol) de carbonato de cesio a la
 5 mezcla. Luego se agregan 20.6 mg (0.102 mmol) de 4-(bromometil)-2-fluoro-1-metilbenceno, disuelto en 0.13 ml de DMF, en 10 porciones durante un periodo de 10 min a la mezcla de reacción a 80° C, con aproximadamente 1 min de agitación a 80° C entre las adiciones individuales. La mezcla luego se agita a 80° C durante 10 min. La mezcla de reacción se enfría, se agregan agua y 0.3 ml de ácido fórmico y el producto se purifica
 10 mediante HLPC preparativo (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con la adición de 0.05% de ácido fórmico). Esto da 18.5 mg del compuesto objetivo (33% en teoría).

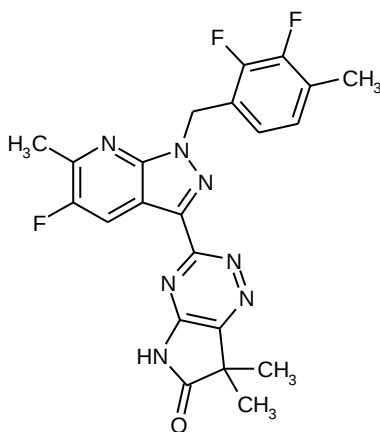
LC-MS (Método 1): $R_t = 1.09$ min

MS (Elpos): $m/z = 418$ $[M+H]^+$.

15 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 2.16 - 2.19 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 5.75 (s, 2H), 6.98 - 7.02 (m, 1H), 7.03 - 7.08 (m, 1H), 7.21 - 7.25 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 12.14 (br. s, 1H).

Ejemplo 19

20 3-[1-(2,3-Difluoro-4-metilbencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



Se cargan inicialmente 100 mg (0.319 mmol) de 3-(5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona del Ejemplo 24A en 3.4 ml de DMF y se calienta a 80° C. Se agregan 416 mg (1.28 mmol) de carbonato de cesio a la mezcla. Luego se agregan 53 mg (0.24 mmol) de 1-(bromometil)-2,3-difluoro-4-metilbenceno, disuelto en 0.34 ml de DMF, en 10 porciones durante un periodo de 10 min a la mezcla de reacción a 80° C, con aproximadamente 1 min de agitación a 80° C entre las adiciones individuales. La mezcla luego se agita a 80° C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava dos veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de capa delgada (fase móvil: diclorometano/metanol = 40/1). Esto da 22 mg del compuesto objetivo (14% en teoría).

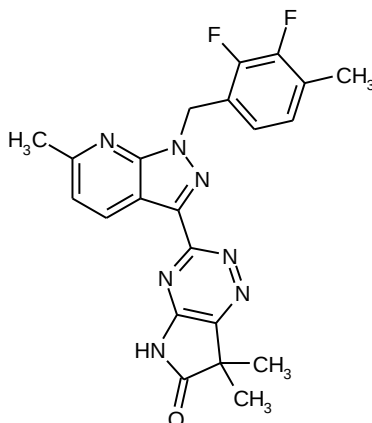
LC-MS (Método 1): $R_t = 1.20$ min

MS (Elpos): $m/z = 454$ $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 2.23 -2.26 (m, 3H), 2.65 (d, 3H), 5.83 (s, 2H), 6.95 – 7.01 (m, 1H), 7.03 – 7.09 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 12.14 (br. s, 1H).

Ejemplo 20

3-[1-(2,3-Difluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona



Se cargan inicialmente 40 mg (0.135 mmol) de 7,7-dimetil-3-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona del Ejemplo 32A en 1.3 ml de DMF y se calienta a 80° C. Se agregan 177 mg (0.542 mmol) de carbonato de cesio a la mezcla. Luego se agregan 25.5 mg (0.115 mmol) de 1-(bromometil)-2,3-difluoro-4-metilbenceno, disuelto en 0.13 ml de DMF, en 10 porciones durante un periodo de 10 min a la mezcla de reacción a 80° C, con aproximadamente 1 min de agitación a 80° C entre las adiciones individuales. La mezcla luego se agita a 80° C durante 10 min. La mezcla de reacción se enfría, y se agregan agua y 0.2 ml de ácido fórmico. El precipitado resultante se filtra con succión y se lava con acetonitrilo. El sólido se disuelve en TFA/DMF y luego purificado mediante HPLC preparativo (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con la adición de 0.05% de ácido fórmico). Esto da 16.7 mg del compuesto objetivo (28% en teoría).

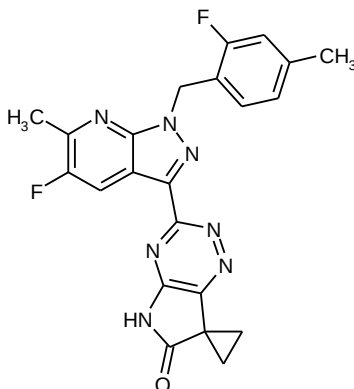
LC-MS (Método 1): $R_t = 1.08$ min

MS (Elpos): $m/z = 436$ $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 2.23 - 2.26 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 5.82 (s, 2H), 6.91 - 6.97 (m, 1H), 7.02 - 7.08 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 12.14 (br. s, 1H).

Ejemplo 21

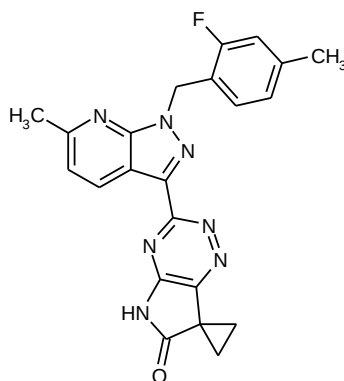
- 5 3'-[5-Fluoro-1-(2-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]spiro[ciclopropano-1,7'-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-ona



- Se carga inicialmente 3'-(5-Fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)spiro[ciclopropano-1,7'-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-ona (1 equivalente) del Ejemplo 40A en DMF (concentración aproximadamente 0.1 moles) y se calienta a 80° C. Se agrega Carbonato de cesio (4 equivalentes), y la mezcla se agita durante 10 min. Luego se agrega 1-(Bromometil)-2-fluoro-4-metilbenceno (0.75 equivalentes), disuelto en DMF (concentración aproximadamente 0.7 moles), en 10 porciones durante un periodo de 10 min a la mezcla de reacción a 80° C, con aproximadamente 1 min de agitación a 80° C entre las adiciones individuales. La mezcla luego se agita a 80° C durante 10 min. La mezcla luego se diluye con acetato de etilo y se lava dos veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El producto crudo se disuelve en diclorometano/metanol/solución 1 N de amoníaco en metanol (2/2/1) y se purifica mediante cromatografía de capa delgada (fase móvil: diclorometano/metanol) o
alternativamente mediante HPLC preparativo (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con la adición de 0.1% de TFA).

Ejemplo 22

3'-[1-(2-Fluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]spiro[ciclopropano-1,7'-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-ona



Se cargan inicialmente 14.2 mg (0.044 mmol, pureza 90%) de 3'-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)spiro[ciclopropano-1,7'-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-ona del Ejemplo 44A en 500 µl de DMF, y se agregan 142 mg (0.436 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se calienta a 80° C y se agita durante 10 min. Luego se agregan 7.1 mg (0.034 mmol) de 1-(bromometil)-2-fluoro-4-metilbenceno, disuelto en 50 µl de DMF, en 10 porciones durante un periodo de 10 min a la mezcla de reacción a 80° C, con aproximadamente 1 min de agitación a 80° C entre las adiciones individuales. La mezcla luego se agita a 80° C durante 10 min. La mezcla luego se enfría, y se agregan 0.1 ml de agua y 0.9 ml de ácido fórmico. La mezcla se purifica mediante HPLC preparativo (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con la adición de 0.1% de ácido fórmico). Esto da 1.6 mg del compuesto objetivo (9% en teoría).

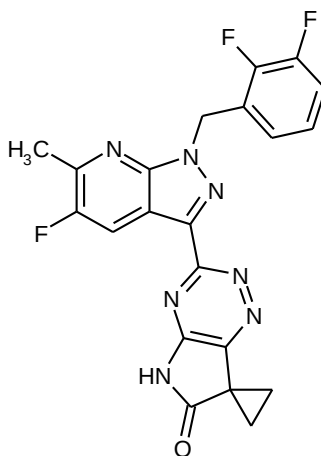
LC-MS (Método 1): $R_t = 1.05$ min

MS (Elpos): $m/z = 416$ $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.80-1.86 (m, 2H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 5.76 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 12.32 (br. s, 1H).

Ejemplo 23

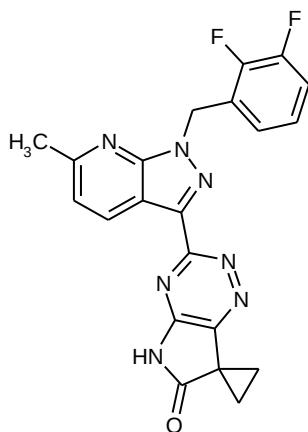
3'-[1-(2,3-Difluorobencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]spiro[ciclopropano-1,7'-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-ona



Se carga inicialmente 3'-(5-Fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)spiro[ciclopropano-1,7'-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-ona (1 equivalente) del Ejemplo 40A en DMF (concentración aproximadamente 0.1 moles) y se calienta a 80° C. Se agrega carbonato de cesio (4 equivalentes), y la mezcla luego se agita durante 10 min. Luego se agrega 1-(Bromometil)-2,3-difluorobenceno (0.75 equivalentes), disuelto en DMF (concentración aproximadamente 0.7 moles), en 10 porciones durante un periodo de 10 min a la mezcla de reacción a 80° C, con aproximadamente 1 min de agitación a 80° C entre las adiciones individuales. La mezcla luego se agita a 80° C durante 10 min. La mezcla luego se diluye con acetato de etilo y se lava dos veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El producto crudo se disuelve en diclorometano/metanol/solución 1 N de amoníaco en metanol (2/2/1) y se purifica mediante cromatografía de capa delgada (fase móvil: diclorometano/metanol) o alternativamente mediante HPLC preparativo (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con la adición de 0.1% de TFA).

Ejemplo 24

3'-[1-(2,3-Difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]spiro[ciclopropano-1,7'-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-ona



- 5 Se cargan inicialmente 10.0 mg (0.031 mmol, pureza 90%) de 3'-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)spiro[ciclopropano-1,7'-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-ona del Ejemplo 44A en 352 μ l de DMF, y se agregan 100 mg (0.307 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se calienta a 80° C y se agita durante 10 min. Luego se agregan 5.1 mg (0.024 mmol) de 1-(bromometil)-2,3-difluorobenceno, disuelto en 35 μ l de DMF, en 10 porciones
- 10 durante un periodo de 10 min a la mezcla de reacción a 80° C, con aproximadamente 1 min de agitación a 80° C entre las adiciones individuales. La mezcla luego se agita a 80° C durante 10 min. La mezcla luego se enfría, y se agregan 0.1 ml de agua y 0.9 ml de ácido fórmico. La mezcla se purifica mediante HPLC preparativo (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con la adición de 0.1% de ácido fórmico). Esto da 2.6 mg
- 15 del compuesto objetivo (20% en teoría).

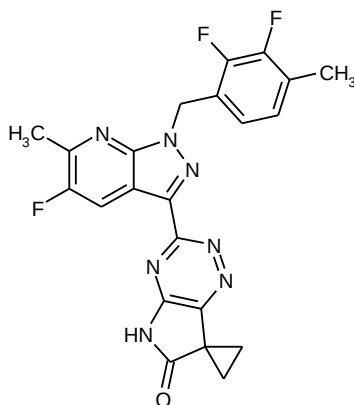
LC-MS (Método 1): R_t = 1.00 min

MS (Elpos): m/z = 420 $[M+H]^+$.

- ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.82-1.87 (m, 2H), 1.96-2.01 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 5.88 (s, 2H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.37-7.44 (m, 1H),
- 20 8.71 (d, 1H).

Ejemplo 25

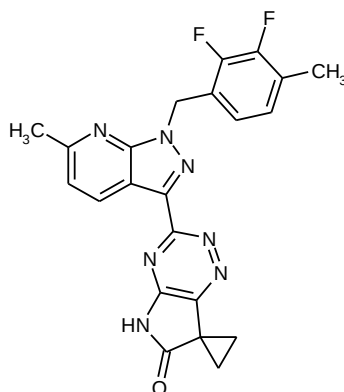
3'-[1-(2,3-Difluoro-4-metilbencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]spiro[ciclopropano-1,7'-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-ona



- 5 Se carga inicialmente 3'-(5-Fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)spiro[ciclopropano-1,7'-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-ona (1 equivalente) del Ejemplo 40A en DMF (concentración aproximadamente 0.1 moles) y se calienta a 80° C. Se agrega Carbonato de cesio (4 equivalentes), y la mezcla se agita durante 10 min. Luego se agrega 1-(Bromometil)-2,3-difluoro-4-metilbenceno (0.75 equivalentes), disuelto en DMF
- 10 (concentración aproximadamente 0.7 moles), en 10 porciones durante un periodo de 10 min a la mezcla de reacción a 80° C, con aproximadamente 1 min de agitación a 80° C entre las adiciones individuales. La mezcla luego se agita a 80° C durante 10 min. La mezcla luego se diluye con acetato de etilo y se lava dos veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El producto crudo se
- 15 disuelve en diclorometano/metanol/solución 1 N de amoníaco en metanol (2/2/1) y se purifica mediante cromatografía de capa delgada (fase móvil: diclorometano/metanol) o alternativamente mediante HPLC preparativo (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con la adición de 0.1% de TFA).

Ejemplo 26

- 20 3'-[1-(2,3-Difluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]spiro[ciclopropano-1,7'-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-ona



- Se cargan inicialmente 10.0 mg (0.031 mmol, pureza 90%) de 3'-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)spiro[ciclopropano-1,7'-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin]-6'(5'H)-ona del Ejemplo
- 25 44A en 352 µl de DMF, y se agregan 100 mg (0.307 mmol) de carbonato de cesio. La

mezcla se calienta a 80° C y se agita durante 10 min. Luego se agregan 5.4 mg (0.024 mmol) de 1-(bromometil)-2,3-difluoro-4-metilbenceno, disuelto en 35 µl de DMF, en 10 porciones durante un periodo de 10 min a la mezcla de reacción a 80° C, con aproximadamente 1 min de agitación a 80° C entre las adiciones individuales. La mezcla
5 luego se agita a 80° C durante 10 min. La mezcla luego se enfría, y se agregan 0.1 ml de agua y 0.9 ml de ácido fórmico. La mezcla se purifica mediante HPLC preparativo (RP-C18, fase móvil: gradiente de acetonitrilo/agua con la adición de 0.1% de ácido fórmico). Esto da 1.4 mg del compuesto objetivo (11% en teoría).

LC-MS (Método 1): $R_t = 1.07$ min

10 MS (Elpos): $m/z = 434$ $[M+H]^+$.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.81-1.85 (m, 2H), 1.95-1.98 (m, 2H), 2.25 (d, 3H), 2.67 (s, 3H), 5.81 (s, 2H), 6.94-6.99 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 12.32 (br. s, 1H).

B. Evaluación de la eficacia farmacológica

15 El efecto farmacológico de los compuestos de acuerdo con la invención se puede mostrar en los siguientes ensayos:

B-1. Efecto Vasorrelajante *in vitro*

La determinación de la actividad relajante de los compuestos de acuerdo con la invención en recipientes aislados se lleva a cabo como se describe en JP Stasch et al., Br J
20 Pharmacol. 2002; 135, 333-343. Los conejos están aturridos por un soplo en el cuello y se desangran. La aorta se retira, libre de tejido adherente y se divide en anillos de un ancho de 1.5 mm. Los anillos se ponen individualmente bajo una tensión inicial en 5 ml de baños de órgano con solución Krebs-Henseleit que está a 37° C, se ponen en cámara de gas con carbógeno y tiene la siguiente composición (en cada caso mM): cloruro de
25 sodio: 119; cloruro de potasio: 4.8; dihidrato de cloruro de calcio: 1; heptahidrato de sulfato de magnesio: 1.4; dihidrogenofosfato de potasio: 1.2; bicarbonato de sodio: 25; glucosa: 10. La fuerza contráctil se determina con células Statham UC2, se amplifica y digitaliza utilizando transductores A/D (DAS-1802 HC, Keithley Instruments Munich), y se registra en paralelo en registros lineales.

30 Para producir una contracción, se agrega fenilefrina en el baño acumulado en aumento de concentración. Después de varios ciclos de control, la sustancia que se va a investigar se agrega en cada serie adicional en aumento de dosificación en cada caso, y la altura de la contracción lograda se compara con la altura de la contracción lograda en la última serie precedente. Esto se utiliza para calcular la concentración necesaria para reducir la
35 magnitud del valor de control mediante 50% (valor IC_{50}). El volumen de administración estándar es 5 µl; el contenido de DMSO en la solución de baño corresponde a 0.1%.

B-2. Efecto en una estirpe celular indicador de ciclasa de guanilato recombinante

La actividad celular de los compuestos de acuerdo con la invención se determina utilizando una estirpe celular indicadora de ciclasa de guanilato recombinante, como se
40 describe en F. Wunder et al., Anal. Biochem. 339, 104-112 (2005).

Los valores representativos (MEC = concentración efectiva mínima) para los compuestos de acuerdo con la invención se muestran en la tabla adelante (Tabla 1; en algunos casos como medias de determinaciones individuales):

Tabla 1:	
Ejemplo No.	MEC [nM]
1	30
2	30
5	100
6	200
7	100
8	300
9	300
10	300
11	30
12	300
13	100
14	300
15	65
16	300
17	300
18	1000
19	300
20	300
24	300
26	300

B-3. Inhibición de fosfodiesterasa 5 humana (PDE 5)

Se obtienen preparaciones PDE 5 de plaquetas humanas mediante interrupción (Microfluidizer®, 800 bar, 3 pasos), seguido por centrifugación (75 000 g, 60 min, 4 C) y cromatografía de intercambio iónico del sobrenadante en una columna Mono Q 10/10 (gradiente lineal de cloruro de sodio, elución con una solución 0.2-0.3M de cloruro de sodio en regulador (20 mM Hepes pH 7.2, 2 mM cloruro de magnesio). Las fracciones que tienen actividad PDE 5 se combinan (preparación PDE 5) y se almacenan a -80° C.

Para determinar su acción in vitro en PDE 5 humano, las sustancias de prueba se disuelven en 100% de DMSO y se diluyen serialmente. Normalmente, se preparan diluciones en serie (1:3) de 200 µM a 0.091 µM (que resulta en concentraciones finales en la prueba: 4 µM a 0.0018 µM). En cada caso 2 µl de las soluciones de sustancia diluidas se ponen en los pozos de placas de microtítulo (Isoplaça-96 /200W; Perkin Elmer). Posteriormente, se agregan 50 µl de una dilución de la preparación PDE 5 descrita anteriormente. La dilución de la preparación PDE 5 se selecciona de tal manera que durante la incubación final de menos de 70% del sustrato se convierte (dilución típica: 1: 100; regulador de dilución: 50 mM tris/ácido clorhídrico pH 7.5, 8.3 mM cloruro de magnesio, 1.7 mM EDTA, 0.2% de BSA). El sustrato, [8-³H] guanosina-3',5'-monofosfato cíclico (1 µCi/µl; Perkin Elmer) se diluye 1:2000 con regulador de ensayo (50 mM tris/ácido clorhídrico pH 7.5, 8.3 mM cloruro de magnesio, 1.7 mM EDTA) a una concentración de 0.0005 µCi/µl. Mediante la adición de 50 µl (0.025 µCi) del sustrato diluido, se inicia finalmente la reacción de enzima. Las mezclas de prueba se incuban a temperatura ambiente durante 60 min y la reacción se detiene al agregar 25 µl de una suspensión de 18 mg/ml de gránulos próximos de centelleo de itrio en agua (gránulos de fosfodiesterasa para ensayos SPA, RPNQ 0150, Perkin Elmer). Las placas de microtítulo se sellan con una película y se deja a temperatura ambiente durante 60 min. Posteriormente, las placas se analizan durante 30 s por pozo en un contador de centelleo Microbeta (Perkin Elmer). Se determinan los valores IC₅₀ utilizando la gráfica de la concentración de sustancia contra el porcentaje de inhibición PDE 5.

Los valores representativos IC₅₀ para los compuestos de acuerdo con la invención se muestran en la tabla adelante (Tabla 2; en algunos casos como medias de determinaciones individuales):

Tabla 2	
Ejemplo No.	IC ₅₀ [nM]
1	5
2	5
5	1.5
6	2
7	21
8	34
9	6
10	4.5
11	27
12	21
13	42
14	63
15	67
16	24
17	8
18	10
19	0.25
20	0.65
22	16
24	21
26	4

B-4. Medición radiotelemétrica de presión sanguínea en ratas hipertensas espontáneamente conscientes

Un sistema de telemetría comercialmente disponible de DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, USA, se emplea para la medición de la presión sanguínea en ratas conscientes descritas adelante.

El sistema consiste de 3 componentes principales:

- transmisores implantables (transmisor de telemetría Physiotel®)
- receptores (receptor Physiotel®) que se ligan por medio de un multiplexor (Matriz de Intercambio de Datos DSI) a un
- ordenador de adquisición de datos.

El sistema de telemetría hace posible registrar continuamente la presión sanguínea, frecuencia cardíaca y movimiento corporal de animales conscientes en su hábitat usual.

Material Animal

Las investigaciones se llevan a cabo en ratas espontáneamente hipertensas hembras adultas (SHR Okamoto) con un peso corporal de >200 g. El SHR/NCrl de Okamoto Kyoto School de Medicine, 1963 son ratas Wistar Kyoto cruzadas de macho con presión sanguínea altamente elevada y ratas hembra que tienen una presión sanguínea ligeramente elevada y un F13 entregado a los Institutos Sanitarios Nacionales de los Estados Unidos.

Después de implante del transmisor, los animales experimentales son alojados solos en 3 jaulas tipo Makrolon. Estos tienen acceso libre a alimento y agua estándar.

El ritmo día/noche en el laboratorio experimental se cambia por luz ambiente de 6:00 am y a 7:00 pm.

Implante de transmisor

Los transmisores de telemetría TA11 PA – C40 utilizados se implantan quirúrgicamente bajo condiciones asépticas en los animales experimentales por lo menos 14 días antes del primer uso experimental. Los animales equipados de esta forma se pueden emplear en forma repetida después que la herida se ha curado y el implante se ha instalado.

Para el implante, los animales en ayuno se anestesian con pentobarbital (Nembutal, Sanofi: 50 mg/kg i.p.) y se afeitan y se desinfectan sobre un área grande de sus abdómenes. Después que se ha abierto la cavidad abdominal a lo largo de la línea alba, el catéter medido relleno con líquido del sistema se inserta en la aorta descendiente en la dirección cranial por encima de la bifurcación y se fija con pegante de tejido (VetBonD TM, 3M). La carcasa de transmisor se fija intraperitonealmente al músculo de la pared abdominal, y se realiza el cierre en capas de la herida.

Se administra un antibiótico (Tardomyocel COMP, Bayer, 1 ml/kg s.c.) postoperatoriamente para profilaxis de infección.

Sustancias y soluciones

A menos que se indique otra cosa, las sustancias que se van a estudiar se administran oralmente mediante sonda a un grupo de animales en cada caso ($n = 6$). De acuerdo con un volumen de administración de 5 ml/kg de peso corporal, las sustancias de prueba se disuelven en mezclas de solvente adecuadas o se suspenden en 0.5% de tilosa.

- 5 Se emplea un grupo tratado con solvente de animales como control.

Procedimiento de prueba

La unidad de medición de telemetría actual se configura para 24 animales. Cada experimento se registra bajo un número de experimentos (V año mes día).

- 10 Cada una de las ratas equipadas que vive en el sistema se le asigna una antena de recepción separada (Receptor 1010, DSI).

- 15 Los transmisores implantados se pueden activar externamente por medio de un conmutador magnético incorporado. Se conmutan para transmisión en el periodo previo del experimento. Las señales emitidas se pueden detectar en línea mediante un sistema de adquisición de datos (Dataquest TM A.R.T. para WINDOWS, DSI) y se procesan de acuerdo con lo anterior. Los datos se almacenan en cada caso en un archivo creado para este propósito y llevan el número del experimento.

En el procedimiento estándar, lo siguiente se mide durante periodos de 10 segundos en cada caso:

- presión sanguínea sistólica (SBP)
- 20 – presión sanguínea diastólica (DBP)
- presión arterial media (MAP)
- frecuencia cardíaca (HR)
- actividad (ACT).

- 25 La adquisición de las mediciones se repita bajo control de ordenador en intervalos de 5 minutos. La fuente de datos obtenidos como valores absolutos se corrigen en el diagrama con la presión barométrica actualmente medida (Monitor de Red de Presión Ambiente; APR-1) y se almacena como datos individuales. Los detalles técnicos adicionales se dan en la documentación extensa de la compañía fabricante (DSI).

- 30 A menos que se indique otra cosa, las sustancias de prueba se administran a 9.00 am en el día del experimento. Luego de la administración, los parámetros descritos anteriormente se miden durante 24 horas.

Evaluación

- 35 Al final del experimento, los datos individuales adquiridos se clasifican utilizando el software de análisis (DATAQUEST TM A.R.T. TM ANALYSIS). Se asume que el valor blanco es el tiempo de 2 horas antes de la administración, y de esta forma el grupo de datos seleccionado abarca el periodo de 7.00 am en el día del experimento a las 9.00 am el siguiente día.

Los datos se suavizan durante un tiempo preestablecido mediante la determinación del promedio (promedio 15 minutos) y se transfieren como un archivo de texto a un medio de almacenamiento. Los valores medidos que se preclasifican y comprimen de esta forma se transfieren en plantillas de Excel y se tabulan. Para cada día del experimento, los datos obtenidos se almacenan en un archivo dedicado que lleva el número del experimento. Los resultados y protocolos de prueba se archivan en forma de papel clasificados por números.

Bibliografía

Klaus Witte, Kai Hu, Johanna Swiatek, Claudia Müssig, Georg Ertl and Björn Lemmer: Experimental heart failure in rats: effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial β -adrenergic signaling. *Cardiovasc Res* 47 (2): 203-405, 2000; Kozo Okamoto: Spontaneous hypertension in rats. *Int Rev Exp Pathol* 7: 227- 270, 1969; Maarten van den Buuse: Circadian Rhythms of Blood Pressure, Heart Rate, and Locomotor Activity in Spontaneously Hypertensive Rats as Measured With Radio-Telemetry. *Physiology & Behavior* 55(4): 783-787, 1994

B-5. Determinación de los efectos protectores de órganos en un experimento a largo plazo en ratas

Los efectos protectores de órganos de los compuestos de acuerdo con la invención se muestran en un modelo de hipertensión terapéuticamente relevante " bajo en óxido nítrico (NO) / alto en renina" en ratas. El estudio se lleva a cabo en forma análoga al artículo publicado recientemente (Sharkovska Y, et al. *J Hipertensión* 2010; 28: 1666-1675). Esto implica tratar ratas transgénicas con renina (TGR(mRen2)27) a la que el inhibidor de sintasa NO L-NAME se ha administrado por medio del agua de bebida simultáneamente con el compuesto de acuerdo con la invención o vehículo durante varias semanas. Se determinan los parámetros renales y hemodinámicos durante el periodo de tratamiento. Al final del estudio a largo plazo, se muestra protección de órganos (riñón, pulmón, corazón, aorta) mediante estudios histopatológicos, biomarcadores, análisis de expresión y parámetros de plasma cardiovascular.

B-6. Mediciones de la presión arterial pulmonar (PAP) en perros conscientes bajo condiciones de hipoxia

Se emplea un sistema de telemetría de DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, USA, por ejemplo, para la medición de la presión sanguínea en perros conscientes descritos adelante. El sistema consiste de transmisores de presión implantables, ordenador de adquisición de datos y receptor. El sistema de telemetría hace posible supervisar continuamente la presión sanguínea y frecuencia cardíaca de animales conscientes. Los transmisores de telemetría utilizados se implantan quirúrgicamente bajo condiciones asépticas en los animales experimentales antes del primer uso experimental. Los animales equipados de esta forma se pueden emplear en forma repetida después que la herida se ha curado y el implante se ha instalado. Las pruebas se llevan a cabo utilizando perros raza beagle macho adultos. Se pueden encontrar detalles técnicos en la documentación de la compañía fabricante (DSI).

Sustancias y soluciones

Las sustancias que se van a probar cada una se administra a un grupo de perros (n = 3-6), oralmente por medio de una cápsula de gelatina o intravenosamente en mezclas de solvente adecuadas. Se emplea un grupo tratado con vehículo de animales como control.

Procedimiento de prueba

Para las mediciones bajo condiciones de hipoxia, los animales se transfieren a una cámara con atmósfera hipóxica (contenido de oxígeno aproximadamente 10%). Esto se establece utilizando generadores de hipoxia comercialmente disponibles (de Hoeheinbalance, Cologne, Alemania). En un experimento estándar, por ejemplo, una hora y cinco horas después de la administración de la sustancia los perros se mantienen en la cámara de hipoxia durante 30 min. Aproximadamente 10 min antes y después de ingresar a la cámara de hipoxia, así como también durante la estancia en la cámara de hipoxia, presión y frecuencia cardíaca se miden por telemetría.

Evaluación

En perros saludables, bajo hipoxia hay un rápido aumento en PAP. Mediante la administración de la sustancia, se puede reducir este aumento. Para cuantificar el aumento de PAP y las diferencias en la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea sistémica, se comparan los datos antes y durante el periodo de hipoxia, que se suavizan mediante la determinación de los medios. Los cursos de los parámetros medidos se presentan gráficamente utilizando el software Prism (GraphPad, USA).

B-7. Determinación de los parámetros farmacocinéticos luego de administración intravenosa y oral

Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos de acuerdo con la invención se determinan en ratones macho CD-1, ratas macho Wistar, perros raza beagle hembra y macacos hembra. La administración intravenosa en el caso de ratones y ratas se efectúa por medio de una formulación de plasma específica de plasma/DMSO, y en el caso de perros y monos por medio de una formulación de agua/PEG400/etanol. En todas las especies, la administración oral de la sustancia disuelta se realiza por medio de sonda, con base en una formulación de agua/PEG400/etanol. El retiro de la sangre de ratas se simplifica al insertar un catéter de silicona en la Vena yugular derecha externa antes de la administración de la sustancia. La operación se efectúa por lo menos un día antes del experimento con anestesia de isoflurano y la administración de un analgésico (atropina/rimadil (3/1) 0.1 ml s.c.). Se toma sangre (generalmente más de 10 puntos de tiempo) dentro de una ventana de tiempo que incluye puntos de tiempo terminales de por lo menos 24 a un máximo de 72 horas después de la administración de la sustancia. La sangre se retira en tubos heparinizados. El plasma en sangre luego se obtiene mediante centrifugación; si se requiere, se puede almacenar a -20° C hasta procesamiento adicional.

Un estándar interno (que también puede ser una sustancia químicamente no relacionada) se agrega a las muestras de los compuestos de acuerdo con la invención, las muestras de calibración y calificadores, y luego sigue una precipitación de proteína por medio de exceso de acetonitrilo. La adición de una solución reguladora coincide con las condiciones LC, y se somete posteriormente a formación de vórtices, seguido por centrifugación a 1000 g. El sobrenadante se analiza mediante LC-MS(/MS) utilizando columnas de fase inversa C18 y mezclas de fase móvil variable. Las sustancias se cuantifican por medio de alturas pico o áreas de cromatogramas iónicos de extracción de experimentos de supervisión iónica seleccionada específicos o experimentos LC-MS de alta resolución.

Las gráficas de concentración de plasma/tiempo se utilizan para calcular los parámetros farmacocinéticos tales como AUC, C_{max} , F (biodisponibilidad), $t_{1/2}$ (vida útil terminal), MRT (tiempo de residencia medio) y CL (aclaramiento), utilizando un programa de cálculo farmacocinético validado.

Debido a que se realiza cuantificación de la sustancia en plasma, es necesario determinar la distribución de sangre/plasma de la sustancia con el propósito de ser capaz de ajustar los

parámetros farmacocinéticos en forma correspondiente. Para este propósito, se incubaba una cantidad definida de la sustancia en sangre completa heparinizada de las especies en cuestión en un mezclador de rodillos oscilante durante 20 min. Se obtiene plasma mediante centrifugación a 1000 g. Después de medir las concentraciones en plasma y sangre (mediante LC-MS(/MS); véase anteriormente), se determina el valor $C_{\text{sangre}}/C_{\text{plasma}}$ mediante formación de cociente.

B-8. Estudio metabólico

Para determinar el perfil metabólico de los compuestos de acuerdo con la invención, se incuban con las enzimas de citocromo humano recombinante P450 (CYP), microsomas hepáticos o hepatocitos frescos primarios de diversas especies de animales (por ejemplo ratas, perros), y también de origen humano, con el propósito de obtener y comparar información acerca de un metabolismo fase I y fase II hepático sustancialmente muy completo, y aproximadamente las enzimas involucradas en el metabolismo.

Los compuestos de acuerdo con la invención se incuban con una concentración de aproximadamente 0.1-10 μM . Para este propósito, se preparan soluciones madre de los compuestos de acuerdo con la invención que tienen una concentración de 0.01-1 mM en acetonitrilo, y luego se pipetea con dilución 1:100 en la mezcla de incubación. Los microsomas hepáticos y enzimas recombinantes se incuban a 37° C en regulador de fosfato de potasio 50 mM pH 7.4 con y sin sistema de generación NADPH que consiste de 1 mM NADP⁺, 10 mM glucosa-6-fosfato y 1 unidad de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato. Los hepatocitos primarios se incuban en suspensión en medio Williams E, de forma similar a 37° C. Después de un tiempo de incubación de 0 - 4 h, las mezclas de incubación se detienen con acetonitrilo (concentración final de aproximadamente 30%) y la proteína se centrifuga a aproximadamente 15 000 x g. Las muestras de esta forma detenidas se analizan directamente o se almacenan a -20° C hasta análisis.

El análisis se lleva a cabo mediante cromatografía líquida de alto desempeño con detección ultravioleta y espectrometría de masa (HPLC-UV-MS/MS). Para este propósito, los sobrenadantes de las muestras de incubación se someten a cromatografía con columnas de fase inversa C18 adecuadas y mezclas de fase móvil variable de acetonitrilo y solución de formiato de amonio acuoso 10 mM o 0.05% de ácido fórmico. Los cromatogramas UV en conjunto con datos de espectrometría de masa sirven para identificación, elucidación estructural y estimación cuantitativa de los metabolitos, y para evaluación metabólica cuantitativa del compuesto de acuerdo con la invención en las mezclas de incubación.

C. Ejemplos de trabajo de composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir a formulaciones farmacéuticas como sigue:

Comprimido:

Composición:

100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (natural), 10 mg de povidona (PVP 25) (BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Producción:

La mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una solución de 5% (p/p) del PVP en agua. Los gránulos se secan y se mezclan con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime con una prensa de comprimido convencional (para dimensiones de comprimido véase anteriormente). El valor

5 guía utilizado para el comprimido es una fuerza de comprimido de 15 kN.

Suspensión que se puede administrar oralmente:

Composición:

1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel® (goma xantano de FMC, Pennsylvania, USA) y 99 g de agua.

10 Una dosis única de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde de 10 ml de suspensión oral.

Producción:

15 El Rhodigel se suspende en etanol y el compuesto de acuerdo con la invención se agrega a la suspensión. Se agrega agua mientras se agita. La mezcla se agita durante aproximadamente 6 h hasta que se completa el hinchamiento del Rhodigel.

Solución que se puede administrar oralmente:

Composición:

20 500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2.5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una dosis única de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 20 g de solución oral.

Producción:

El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato mientras se agita. La operación de agitación se continúa hasta que se completa la disolución del compuesto de acuerdo con la invención.

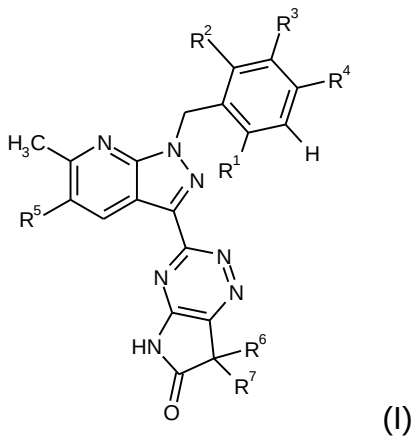
25 Solución i.v.:

30 El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un solvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo solución salina isotónica, solución de glucosa 5% y/o solución de PEG 400 30%). La solución se somete a filtración estéril y se suministra en recipientes de inyección libres de pirógeno y estériles.

5

REIVINDICACIONES DE PATENTE

1. Compuesto de la fórmula (I)

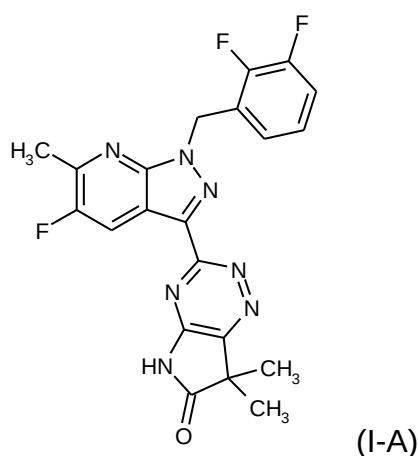


(I)

en la que

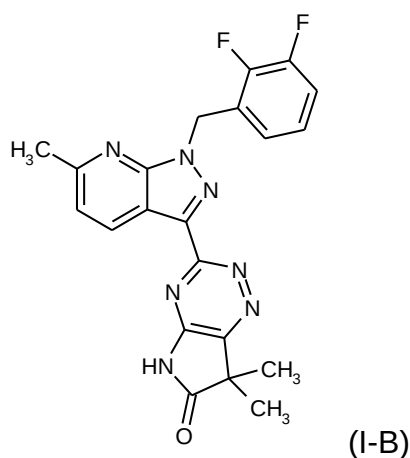
- 10 R¹ representa hidrógeno o flúor,
 R² representa hidrógeno o flúor,
 R³ representa hidrógeno, cloro o flúor,
 R⁴ representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,
 con la condición de que por lo menos dos de los radicales R¹, R², R³ o R⁴
15 son diferentes de hidrógeno,
 R⁵ representa hidrógeno o flúor,
 R⁶ representa metilo,
 R⁷ representa metilo,
 o
20 R⁶ y R⁷ junto con el átomo de carbono al que se unen forman un anillo
 ciclopropilo,
 y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los
 óxidos N o sales de los mismos.

25 2. Compuesto que tiene el nombre sistemático 3-[1-(2,3-difluorobencil)-5-
 fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-
 pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona y la fórmula estructural (I-A)



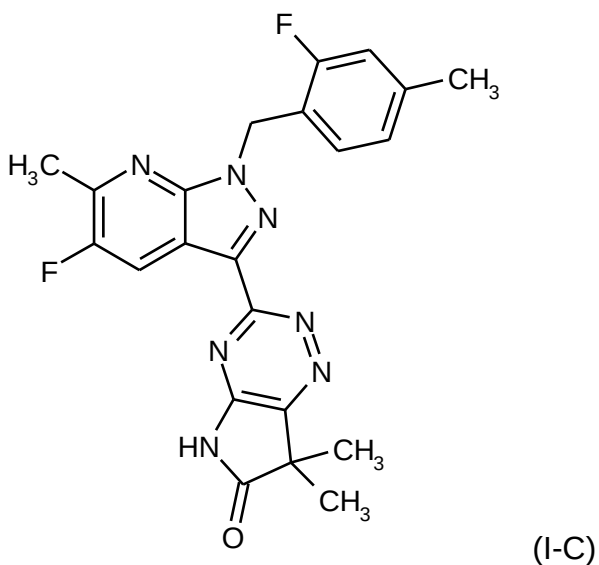
y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

- 5 3. Compuesto que tiene el nombre sistemático 3-[1-(2,3-difluorobencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona y la fórmula estructural (I-B)



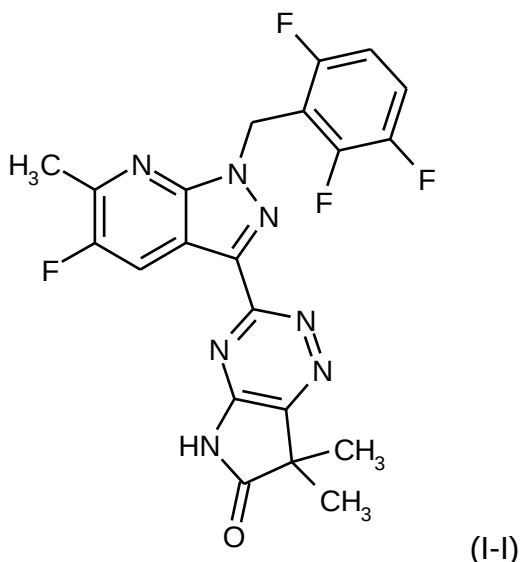
10 y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

4. Compuesto que tiene el nombre sistemático 3-[5-fluoro-1-(2-fluoro-4-metilbencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona y la fórmula estructural (I-C)



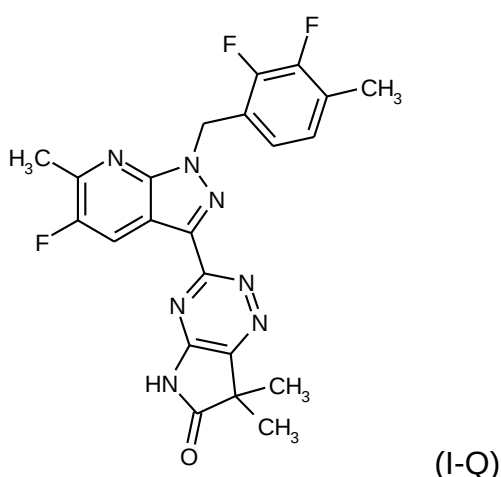
15 y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

5. Compuesto que tiene el nombre sistemático 3-[5-fluoro-6-metil-1-(2,3,6-trifluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona y la fórmula estructural (I-I)



5 y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

6. Compuesto que tiene el nombre sistemático 3-[1-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-5-fluoro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-7,7-dimetil-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-e][1,2,4]triazin-6-ona y la fórmula estructural (I-Q)



y los óxidos N, sales, solvatos, sales de los óxidos N y solvatos de los óxidos N o sales de los mismos.

7. Medicamento que comprende un compuesto de la fórmula (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-I) o (I-Q) como se define en las Reivindicaciones 1 a 6 y un auxiliar farmacéuticamente adecuado, no tóxico, inerte seleccionado del grupo que consiste de celulosa microcristalina, lactosa, manitol, polietilenglicoles líquidos, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitan, povidona, albúmina, ácido ascórbico, óxidos de hierro y correctores de sabor y olor.

8. Medicamento que comprende un compuesto de la fórmula (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-I) o (I-Q) como se define en las Reivindicaciones 1 a 6 y un

- compuesto activo adicional seleccionado del grupo que consiste de nitratos orgánicos, donantes NO, inhibidores cGMP-PDE, agentes que tienen actividad antitrombótica, agentes que reducen la presión sanguínea, y agentes que alteran el metabolismo de lípidos;
- 5 en donde los nitratos orgánicos y donantes NO son seleccionados del grupo que consiste de nitroprusida de sodio, nitroglicerina, mononitrato isosorbida, dinitrato isosorbida, molsidomina, SIN-1, y NO inhalado;
- en donde los inhibidores cGMP-PDE son seleccionados del grupo que consiste de sildenafil, vardenafil y tadalafil;
- 10 en donde los agentes antitrombóticos son seleccionados del grupo que consiste de inhibidores de agregación plaquetaria, anticoagulantes y sustancias profibrinolíticas;
- en donde los agentes que reducen la presión sanguínea (compuestos activos hipotensivos) son seleccionados del grupo que consiste de
- 15 antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores del receptor alfa, bloqueadores del receptor beta, antagonistas del receptor mineralocorticoide, y los diuréticos; y
- en donde los agentes que alteran el metabolismo de lípidos son
- 20 seleccionados del grupo que consiste de agonistas del receptor de tiroideas, inhibidores de síntesis de colesterol, inhibidores de reductasa HMG-CoA, inhibidores de síntesis de escualeno, inhibidores ACAT, inhibidores CETP, inhibidores MTP, PPAR-alfa, agonistas PPAR-gamma y PPAR-delta, inhibidores de absorción de colesterol, inhibidores de
- 25 lipasa, adsorbentes de ácido biliar polimérico, inhibidores de reabsorción de ácido biliar y antagonistas de lipoproteína.

Cesion

Assignment

Yo, (Nosotros), abajo firmado(s)

I (We), the undersigned,

1. Dr. Alexandros VAKALOPOULOS
2. Dr. Alexey GROMOV
3. Dr. Markus FOLLMANN
4. Dr. Damian BROCKSCHNIEDER
5. Prof.Dr. Johannes-Peter STASCH
6. Dr. Tobias MARQUARDT
7. Dr. Adrian TERSTEEGEN
8. Dr. Frank WUNDER
9. Dr. Gorden REDLICH
10. Dr. Dieter LANG
11. Dr. Volkhart Min-Jian LI

domiciliado(s) en

of

1. Heinrich-Heine-Str. 79a, 40721 Hilden, DE
2. Fuhlrottstr. 9, 40699 Erkrath, DE
3. Rosmarinweg 28, 50859 Köln, DE
4. Kaiserstr. 48c, 42781 Haan, DE
5. Lamontstr. 22, 81679 München, DE
6. Viktoriastr. 81, 42115 Wuppertal, DE
7. Rübezahweg 8, 42111 Wuppertal, DE
8. Schwarzer Weg 251, 42117 Wuppertal, DE
9. Schadowstraße 50, 44799 Bochum, DE
10. Wimmersberger Str.60, 42553 Velbert, DE
11. Im Wiesengrund 40, 42553 Velbert, DE

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention

BENZYL-1H-PYRAZOLO[3,4-B]PYRIDINES AND USE THEREOF

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

- 1) BAYER PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT

constituída y existente de conformidad con las leyes de

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of DE

domiciliada en

domiciled in

BHC131035 PCT-CO



1) Müllerstr. 178, 13353 Berlin, DE

todos los derechos inherentes a dicha
invención y que la citada Compañía
queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la
República de Colombia

all rights inherent to said invention and
that the above mentioned company
hereby is enabled to apply, in its name,
for the corresponding patent in the
Republic of Colombia.

Dado y firmado hoy
en/in

Given and signed this at

Assignor:

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

5. John Peter Schul

6. _____

7. _____

8. _____

9. _____

10. _____

11. _____

07/02/2016

Assignee:

1) BAYER PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT

1. Dr. Dorian Immler

Dr. Dorian Immler
Division Head of Patents

Cesion

Assignment

Yo, (Nosotros), abajo firmado(s)

I (We), the undersigned,

1. Dr. Alexandros VAKALOPOULOS
2. Dr. Alexey GROMOV
3. Dr. Markus FOLLMANN
4. Dr. Damian BROCKSCHNIEDER
5. Prof.Dr. Johannes-Peter STASCH
6. Dr. Tobias MARQUARDT
7. Dr. Adrian TERSTEEGEN
8. Dr. Frank WUNDER
9. Dr. Gorden REDLICH
10. Dr. Dieter LANG
11. Dr. Volkhart Min-Jian LI

domiciliado(s) en

of

1. Heinrich-Heine-Str. 79a, 40721 Hilden, DE
2. Fuhlrottstr. 9, 40699 Erkrath, DE
3. Rosmarinweg 28, 50859 Köln, DE
4. Kaiserstr. 48c, 42781 Haan, DE
5. Lamontstr. 22, 81679 München, DE
6. Viktoriastr. 81, 42115 Wuppertal, DE
7. Rübezahweg 8, 42111 Wuppertal, DE
8. Schwarzer Weg 251, 42117 Wuppertal, DE
9. Schadowstraße 50, 44799 Bochum, DE
10. Wimmersberger Str.60, 42553 Velbert, DE
11. Im Wiesengrund 40, 42553 Velbert, DE

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention

BENZYL-1H-PYRAZOLO[3,4-B]PYRIDINES AND USE THEREOF

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

1) BAYER PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT

constituída y existente de conformidad con las leyes de

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of DE

domiciliada en

domiciled in

BHC131035 PCT-CO



1) Müllerstr. 178, 13353 Berlin, DE

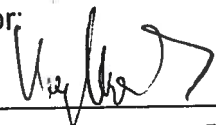
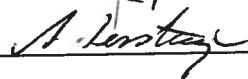
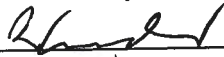
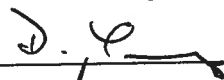
todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Dado y firmado hoy
en/in

Given and signed this at

Assignor:

1. 
2. 
3. 
4. 
5. _____
6. 
7. 
8. 
9. 
10. 
11. 

Assignee:

1) BAYER PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT

1. 

Dr. Dorian Immler
Division Head of Patents